

Terapia antitrombótica óptima en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Javier Ortigosa

Servicio de Cardiología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

Los síndromes coronarios agudos (infarto agudo de miocardio [IAM] con elevación del segmento ST, IAM sin elevación del ST y angina inestable) comparten una fisiopatología común: la rotura o erosión de una placa de ateroma con trombosis intracoronaria superpuesta (aterotrombosis). El objetivo de esta revisión es analizar los avances que se han producido durante el año previo en la terapia antitrombótica de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (SCASEST) en 4 aspectos concretos: el pretratamiento con clopidogrel antes de la intervención coronaria percutánea, la resistencia a los antiplaquetarios, la indicación de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los pacientes pretratados con clopidogrel y el papel de la bivalirudina y del fondaparinux en el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo. Terapia antitrombótica. Clopidogrel. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Bivalirudina. Fondaparinux.

Optimizing Antithrombotic Therapy in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome

The acute coronary syndromes (i.e., ST-segment elevation myocardial infarction, non-ST-segment elevation myocardial infarction, and unstable angina) share a common pathophysiology: the rupture or breakdown of atheromatous plaque superimposed on intracoronary thrombosis (i.e., atherothrombosis). The aim of this review article was to summarize developments occurring during the last year in antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Four specific issues are considered: pretreatment with clopidogrel before percutaneous coronary intervention, antiplatelet resistance, indications for glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients pretreated with clopidogrel, and the role of bivalirudine and fondaparinux in the treatment of these patients.

Key words: Acute coronary syndrome. Antithrombotic therapy. Clopidogrel. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Bivalirudine. Fondaparinux.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios agudos (infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST y la angina inestable) comparten una fisiopatología común: la rotura o erosión de una placa de ateroma con trombosis intracoronaria superpuesta (aterotrombosis). El objetivo de esta revisión es analizar los avances que se han producido durante el año previo en la terapia antitrombótica de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (SCASEST)¹. En estos pacientes, la arteria causante no suele estar ocluida (como ocurre en los pacientes con SCA con elevación del segmento ST), pero presenta una estenosis severa en una placa de ateroma complicada (fisura, úlcera o erosión) sobre la que asienta un trombo suboclusivo. El objetivo terapéutico inmediato es mantener la arteria abierta mediante terapia antitrombótica, para proceder en las horas o días siguientes en los pacientes de alto riesgo a la intervención

coronaria percutánea con implantación de una endoprótesis. Como terapia antitrombótica se administra siempre heparina, aspirina y clopidogrel, y en los pacientes de alto riesgo, un inhibidor del receptor de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa (fig. 1). En esta revisión nos centraremos en 4 aspectos de la terapia antitrombótica en los pacientes con SCASEST: el pretratamiento con clopidogrel antes de la intervención coronaria percutánea (ICP), la resistencia a los antiplaquetarios, la indicación de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los pacientes pretratados con clopidogrel, y el papel de la bivalirudina y el fondaparinux en el tratamiento de estos pacientes.

PRETRATAMIENTO CON CLOPIDOGREL ANTES DE LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

En los pacientes con SCASEST en los que se realiza una ICP, el pretratamiento con clopidogrel durante una media de 6 días antes de la intervención reduce significativamente los eventos isquémicos. Así se demostró en el estudio PCI-CURE², en el que un subgrupo de 2.658 pacientes incluidos en el estudio CURE recibie-

Correspondencia: Dr. J. Ortigosa.
Servicio de Cardiología. Hospital Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: jfortigosa1@hotmail.com

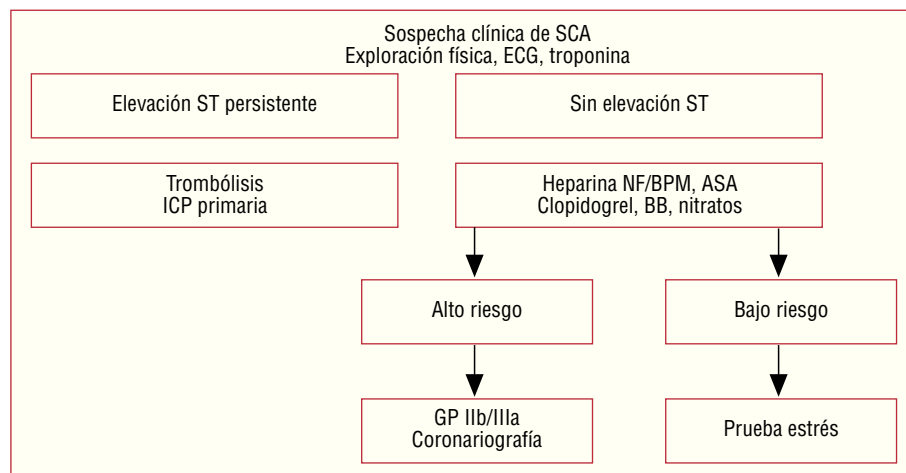


Fig. 1. Tratamiento clínico del paciente en el que se sospecha un síndrome coronario agudo (SCA). AAS: aspirina; BB: betabloqueante; ECG: electrocardiograma; GP IIb/IIIa: inhibidor del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa; heparina NF/BPM: heparina no fraccionada/bajo peso molecular ICP: intervención coronaria percutánea.

ron una ICP. En los pacientes pretratados con aspirina y clopidogrel durante una media de 6 días antes de la ICP se observó una reducción del 44% en el objetivo primario combinado de infarto, revascularización urgente y muerte cardiovascular a los 30 días (el 4,5% con clopidogrel frente al 6,4% con placebo; $p = 0,017$). Para que este pretratamiento con clopidogrel sea efectivo hay que administrar 300 mg al menos 6 h antes de la ICP y preferiblemente 12 h antes. En el estudio CREDO^{3,4} se demostró que sólo en los pacientes en los que el pretratamiento con 300 mg de clopidogrel se administraba al menos 12 h antes de la ICP se observaba una reducción del objetivo primario de muerte, infarto o revascularización urgente del vaso diana.

En el estudio ARMYDA 2⁵ se observó que la dosis de carga de 600 mg administrada 4-8 h antes de la ICP es claramente superior a la de 300 mg en el objetivo com-

binado de muerte, infarto y revascularización del vaso diana a los 30 días. En el estudio ISAR-CHOICE⁶, la dosis de 900 mg no aportó nada con respecto a la de 600 mg en términos de agregabilidad plaquetaria inducida por ADP, pero en el estudio ALBION⁷, metodológicamente más riguroso, con estudios de agregometría seriados a lo largo de varias horas, sí se demostraba una antiagregación más potente y precoz con la dosis la dosis de 900 mg que con la de 600 mg. Por tanto, en pacientes con síndrome coronario agudo en los que se va a realizar una ICP, si la intervención se hace en las primeras 6 h hay que administrar una dosis de 600 mg, e incluso de 900 mg de clopidogrel antes del procedimiento.

RESISTENCIA A LOS ANTIAGREGANTES

Hay una gran variabilidad en la respuesta antiagregante, tanto a aspirina como a clopidogrel. Esta resistencia a los antiplaquetarios, objetivada en mediciones in vitro de la agregabilidad plaquetaria, no es una simple curiosidad clínica, puesto que se traduce en un mayor riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes a los 6 meses⁸. El problema en la clínica es cómo identificar de forma sencilla al paciente con resistencia a los antiplaquetarios. Para ello tenemos que definir qué parámetro de agregación in vitro vamos a medir (agregometría, PFA-100, agregación máxima/tardía) y cómo lo medimos, porque de ello depende que definamos o no a un paciente como resistente a aspirina y/o clopidogrel.

Sabemos que aproximadamente un 5-10% de los pacientes no responden al clopidogrel y que un 10-20% adicional tienen una semirrespuesta, y que esta falta de respuesta a las dosis habituales podría corregirse con la simple administración de dosis mas altas de clopidogrel. En el estudio OASIS 7 se investiga si las dosis altas de clopidogrel (600 mg de carga y 150 mg/día durante la primera semana) son mejores que las dosis estándar actuales (fig. 2). En una segunda aleatorización se investiga si las dosis altas de aspirina son mejores que las dosis estándar de 100 mg.

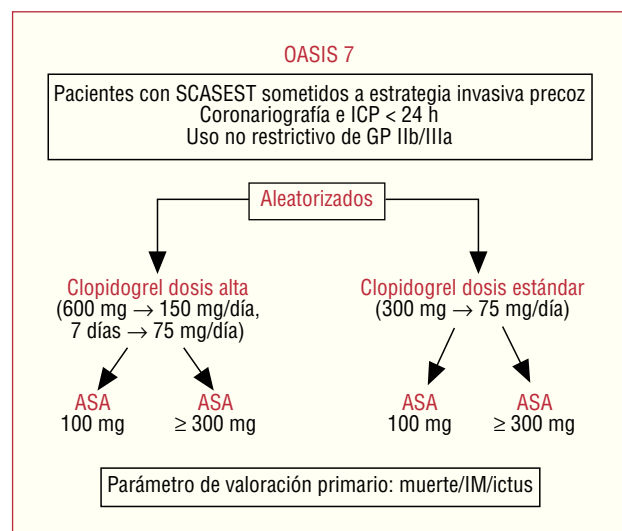


Fig. 2. Diseño del estudio OASIS-7.

ASA: aspirina; GP IIb/IIIa: inhibidor del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

En cuanto a la ICP, el estudio RESISTOR investigará el papel del clopidogrel en los pacientes resistentes a aspirina y el papel del eptifibatide en caso de resistencia al clopidogrel (fig. 3).

En pacientes que no responden a clopidogrel, la solución puede ser el prasugrel, una tienopiridina de tercera generación que consigue una antiagregación más rápida y potente que el clopidogrel y que se está comparando con el clopidogrel en pacientes con SCA en el estudio TRITON TIMI 38 y en pacientes con ICP programada en el estudio PRINCIPLE TIMI 44.

PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIB/IIIA EN PACIENTES PRETRATADOS CON CLOPIDOGREL

El beneficio de los inhibidores del receptor IIB/IIIA en pacientes con SCASEST programados para ICP antes de que se pretratase de manera sistemática a los pacientes con clopidogrel parecía claramente demostrado para un objetivo de valoración relativamente duro de muerte e infarto a los 30 días (el 10,7 frente al 11,5%; riesgo relativo [RR] = 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,86-0,99; $p = 0,037$)⁹, especialmente en los pacientes con troponinas elevadas (el 9,3 frente al 11,3%; RR = 0,82) y con ICP (el 11,8 frente al 14,5%; RR = 0,77). Los inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa se mostraban beneficiosos incluso administrados desde el ingreso en la fase de tratamiento médico antes de la ICP (tasa de muerte o infarto a las 72 h: el 2,9 frente al 4,3%; $p = 0,001$)¹⁰.

La antiagregación in vitro conseguida con un inhibidor de la glucoproteína IIB/IIIA es más inmediata y potente que la conseguida con clopidogrel o aspirina (fig. 4). En el estudio ELISA II¹¹, en pacientes con SCASEST pretratados con aspirina, clopidogrel y heparina, el tirofiban redujo significativamente el tamaño enzimático del infarto medido por los valores pico de creatincinasa y la tasa de flujo TIMI < 3. El estudio no tenía poder estadístico para analizar objetivos de valoración clínicos. En el estudio EVEREST¹², en pacientes con SCASEST de alto riesgo pretratados con aspirina, clopidogrel y heparina, la terapia con tirofiban desde el ingreso se reveló superior a la terapia hemodinámica con tirofiban o abciximab en objetivos de valoración no clínicos de perfusión miocárdica antes y después de la ICP y la liberación de troponina.

Sin embargo, en el estudio ACUITY Timing¹³, el más importante que ha comparado la terapia con inhibidores IIB/IIIA desde el ingreso en todos los pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto con la terapia aplicada en hemodinámica con inhibidores IIB/IIIA sólo para los pacientes en que se hacía ICP, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos en los eventos isquémicos (muerte, infarto o revascularización a los 30 días: el 7,1 frente al 7,9%; $p = 0,13$), pero sí un aumento de las hemorragias mayores con

la terapia desde el ingreso (el 6,1 frente al 4,9%; $p = 0,009$). Aunque el tiempo medio hasta la ICP fue de tan sólo 4 h, tampoco en los pacientes en los que se demoró más la ICP (30 h) se observó un beneficio con la administración desde el ingreso de los inhibidores IIB/IIIA (el 9,9 frente al 9,3%; $p = 0,60$).

El abciximab aporta beneficio frente a placebo cuando se administra en el laboratorio de hemodinámica a pacientes pretratados con clopidogrel. En el estudio ISAR-REACT-2¹⁴ se incluyó a 2.022 pacientes con SCASEST de alto riesgo (troponina elevada o alteraciones del segmento ST) pretratados con clopidogrel (600 mg administrados al menos 2 h antes de la ICP) que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con abciximab o placebo iniciado en el laboratorio de hemodinámica. El abciximab redujo significativamente la tasa de muerte, infarto o revascularización urgente del vaso diana a los 30 días (el 8,9 frente al 11,9%; $p = 0,03$) y la tasa de muerte o infarto a los 30 días (el 8,6 frente al 11,5%; $p < 0,05$), pero sólo en los pacientes con troponinas elevadas (el 13,1 frente al 18,3%; $p = 0,02$), sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia mayor. Cabe destacar que, en general, sólo un tercio de los pacientes ingresados con el diagnóstico de SCASEST suele tener valores de troponina elevados¹⁵.

A falta de los datos del estudio EARLY ACS (fig. 5), en el que se compara el eptifibatide con placebo en pacientes con SCASEST de alto riesgo pretratados con aspirina, clopidogrel y heparina en los que se va a realizar una estrategia invasiva al día siguiente del ingreso o más tarde, podemos concluir que, por el momento, no hay pruebas científicas concluyentes en pacientes pretratados con clopidogrel que avalen el uso de los inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa desde el ingreso, pero sí está demostrado el beneficio del abciximab administrado en

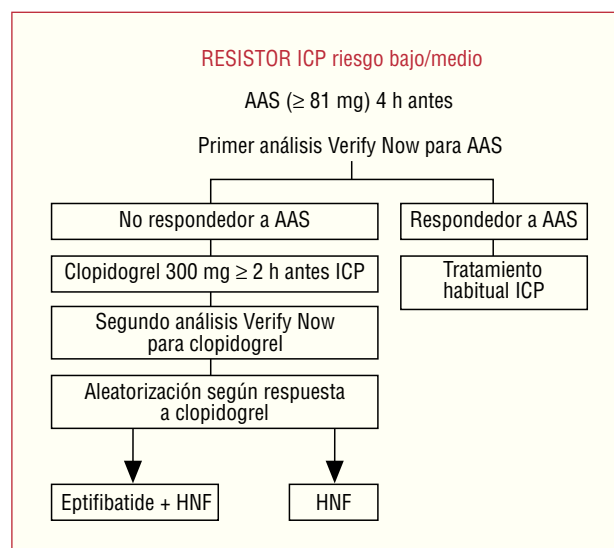


Fig. 3. Diseño del estudio RESISTOR.

ASA: aspirina; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea.

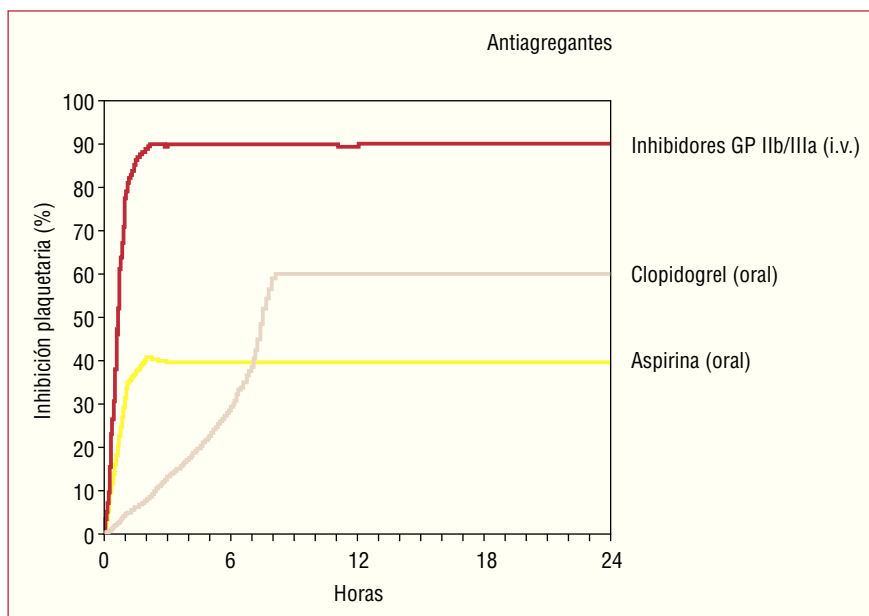


Fig. 4. Eficacia antiagregante in vitro de los distintos fármacos antiplaquetarios. GP IIb/IIIa: inhibidor del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa.

el laboratorio de hemodinámica en los pacientes de alto riesgo con ICP.

PAPEL DE LA BIVALIRUDINA Y EL FONDAPARINUX

La bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina (no requiere antitrombina III), efectiva sobre la trombina ligada al trombo, que inhibe la activación plaquetaria mediada por la trombina y que no precisa el seguimiento analítico de su acción terapéutica.

La bivalirudina ya ha demostrado su efectividad en la ICP electiva frente a la asociación de la heparina con un

inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (similar protección frente a eventos isquémicos y menor tasa de hemorragia). Faltaba por investigar su efectividad en pacientes con SCASEST. En el estudio ACUITY¹⁶ se aleatorizó a 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto programados para una estrategia invasiva a uno de estos 3 grupos terapéuticos: heparina (no fraccionada o enoxaparina, iniciada antes de la coronariografía) más un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (iniciado antes o durante la ICP), bivalirudina (iniciada antes de la coronariografía) más un inhibidor IIb/IIIa o bivalirudina en monoterapia. Se realizó una coronariografía en el 99% de los pacientes. Casi todos los pacientes recibieron aspirina (98%) y la mayoría (64%) recibió clopidogrel antes de la coronariografía. En el 56% de los pacientes se realizó una ICP, un 11% requirió cirugía de revascularización coronaria y el 33% recibió sólo tratamiento médico. Se establecieron 3 objetivos de valoración primarios: isquémico (muerte, infarto o revascularización no planificada por isquemia a los 30 días), hemorragia mayor y beneficio clínico neto (combinado de isquemia y hemorragia). La bivalirudina sola frente a heparina más un inhibidor IIb/IIIa no fue inferior para prevenir los eventos isquémicos (el 7,8 frente al 7,3%; $p = 0,011$) y fue claramente superior en prevenir la hemorragia mayor (el 3,0 frente al 5,7%; $p < 0,0001$). Sin embargo, en el análisis de subgrupos se observó que en los pacientes con troponina alta (el 12,2 frente al 13,3%) y en los pacientes no pretratados con clopidogrel (el 11,3 frente al 11,1%), la bivalirudina en monoterapia no era tan eficaz en su protección frente a los eventos isquémicos como la combinación de heparina más un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. Esto se ha confirmado en el subestudio ACUITY PCI¹⁷.

Pese a que se han cuestionado los criterios de no inferioridad utilizados en el estudio ACUITY, podemos

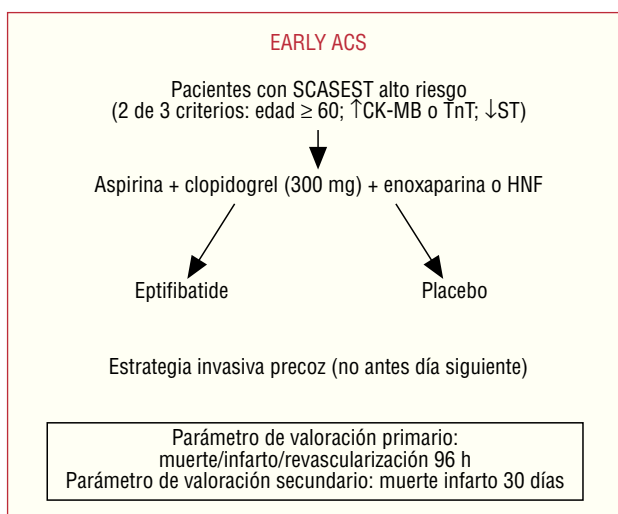


Fig. 5. Diseño del estudio EARLY ACS. CK-MB: isoenzima MB de la creatinina; HNF: heparina no fraccionada; SCASEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; TnT: troponina T.

concluir que la bivalirudina es un sustituto aceptable de la asociación de la heparina con un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes con síndrome coronario agudo de riesgo moderado alto que van a recibir una ICP, aunque no está tan claro que esta aseveración sea cierta en pacientes no pretratados con clopidogrel y en pacientes con troponinas altas. El estudio indica, pero no demuestra, que los pacientes tratados con bivalirudina en monoterapia deben ser pretratados con clopidogrel (300 mg 6 h antes de la ICP o 600 mg 2 h antes de la ICP). Si se requiere una ICP inmediata y no se ha pretratado a tiempo con clopidogrel parece prudente administrar un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. La hemorragia mayor es el evento adverso más importante de las terapias antitrombóticas que se usan en el síndrome coronario agudo y puede tener una gran importancia pronóstica¹⁸.

El fondaparinux es un pentasacárido sintético que inhibe selectivamente el factor X activado. Se administra por vía subcutánea una vez al día y no precisa seguimiento analítico. En estudios pequeños se ha observado que una dosis diaria de 2,5 mg tiene una eficacia similar a las dosis estándar de enoxaparina, con un riesgo de hemorragia similar o incluso menor. En el estudio OASIS-5¹⁹ se comparó fondaparinux con enoxaparina en 20.078 pacientes con síndrome coronario agudo. Los pacientes con una tasa de creatinina sérica superior a 3 mg% fueron excluidos. La duración media del tratamiento con ambos fármacos fue similar, lo que permitió realizar una comparación directa. El estudio demostró fehacientemente la falta de inferioridad de fondaparinux con respecto a la enoxaparina en el objetivo de valoración primario combinado de eficacia (muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria a los 9 días: el 5,8 frente al 5,7%, respectivamente; $p = 0,007$). La tasa del objetivo primario de seguridad, hemorragia mayor a los 9 días, fue significativamente menor con fondaparinux que con enoxaparina (el 2,2 frente al 4,1%; $p < 0,001$). La mortalidad a los 30 días (el 2,9 frente al 3,5%; $p = 0,02$) y a los 180 días (el 5,8 frente al 6,5%; $p = 0,05$) fue también significativamente menor con fondaparinux; cabe destacar que 61 de las 64 muertes de más con enoxaparina se asociaron con hemorragia mayor o menor. El tratamiento de aproximadamente 150 pacientes con fondaparinux en vez de con enoxaparina previene 3 eventos hemorrágicos y una muerte en 180 días. La no inferioridad de fondaparinux en lo que respecta al objetivo primario de eficacia y la superioridad de fondaparinux en lo que respecta a las hemorragias mayores se demostraron también en el subgrupo de 7.932 pacientes que recibieron intervención coronaria percutánea. La actividad específica antifactor Xa de fondaparinux frente al efecto antitrombina y antifactor Xa de enoxaparina puede ser en parte la causa de su mejor perfil de seguridad. El fondaparinux inhibe el factor Xa en el trombo y previene su progresión, pero no inhibe la función plaquetaria, lo que aumenta su seguridad. En el OASIS 5 se

observa, una vez más, la interacción de la hemorragia mayor con la mortalidad. Aunque se han puesto ciertos reparos al OASIS 5 podemos concluir que el fondaparinux es una alternativa atractiva a la enoxaparina en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Se deben definir mejor las estrategias de actuación en caso de resistencia a la aspirina y el clopidogrel. No está demostrada la utilidad de usar inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa desde el ingreso en pacientes con SCASEST de alto riesgo pretratados con clopidogrel que van a recibir una ICP. La bivalirudina es un sustituto aceptable de la asociación de la heparina con un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto que van a recibir una ICP, aunque no está tan claro que esta aseveración sea cierta en pacientes no pretratados con clopidogrel y en pacientes con troponinas altas. El fondaparinux es una alternativa atractiva a la enoxaparina en pacientes con SCASEST. Cabe esperar que, tras los estudios ACUITY y OASIS 5, tanto la bivalirudina como fondaparinux tengan su sitio en las futuras guías de práctica clínica de los pacientes con SCASEST.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JS. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-54.
2. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358: 527-33.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
4. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47: 939-43.
5. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, DiSciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2005;111:2099-106.
6. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation*. 2005;112: 2946-50.
7. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Pres H, Savion N, Varon D. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:931-8.

8. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Gol- denberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
9. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-98.
10. Boersma E, Akkerhuis KM, Théroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST elevation acute coronary syndromes : early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999;100:2045-8.
11. Rasoul S, Ottervanger JP, De Boer MJ, Miedema K, Hoorntje JCA, Gosselink M, et al. A comparison of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results of the ELISA-2 trial. *Eur Heart J*. 2006; 27:1401-7.
12. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angiolini P, Ducci K, Taddei T, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. The EVEREST Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:522-8.
13. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. The ACUTY Timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
14. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
15. Steinhubl SR, Charnigo R. Clopidogrel treatment prior to percutaneous coronary intervention. When enough isn't enough. *JAMA*. 2006;295:1581-2.
16. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
17. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUTY) trial. *Lancet*. 2007;369:907-19.
18. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman D, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.
19. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.