

Tratamiento anticoagulante en angioplastias coronarias

Anticoagulant treatment during coronary angioplasty

Rubén Piraino¹

RESUMEN

El tratamiento anticoagulante durante una angioplastia coronaria tiene su base en la comprensión del proceso aterotrombótico. Este comienza con una lesión vascular que desencadena dos mecanismos, uno mediado por las plaquetas y el otro por los factores de coagulación. Las drogas anticoagulantes antagonizan este último mecanismo. Las utilizadas durante la angioplastia coronaria son solamente las que se administran por vía endovenosa. Las únicas dos drogas que tienen indicación precisa de utilización en angioplastia coronaria (Recomendación Clase I) son la heparina no fraccionada y la bivalirudina

Palabras claves: anticoagulante, heparina no fraccionada, bivalirudina

ABSTRACT

Anticoagulant therapy during coronary angioplasty is based on understanding the atherothrombotic process. This begins with vascular injury which triggers two mechanisms, one mediated by platelets and other by coagulation factors. Anticoagulant drugs antagonize the latter mechanism. The used during coronary angioplasty are only administered intravenously. The only two drugs that have specific information on use in coronary angioplasty (Recommendation Class I) are unfractionated heparin and bivalirudin.

Key words: non-fraction heparine, bivalirudine.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2015;6(1):27-32

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo es la manifestación de la aterotrombosis a nivel coronario.

De acuerdo con nuestra comprensión actual sobre los síndromes coronarios inestables, estos incluyen un espectro de enfermedad y comienzan con una ruptura o erosión de la placa coronaria¹.

El grado de la oclusión del trombo determina la severidad del síndrome clínico, con la oclusión total en el infarto de miocardio (IM) con elevación del segmento ST (STEMI) o la estenosis severa (90%) en pacientes con IM sin elevación del segmento ST (NSTEMI) o la angina inestable (AI)¹.

Además, vale la pena observar que el 99% de las rupturas de placa son clínicamente silentes. Un pequeño grado de ruptura conduce a un trombo pequeño, el cual cicatriza, dando como resultado la progresión de una placa¹.

Esta comprensión corriente sobre el modo de progresión de la aterosclerosis hace hincapié en el papel cla-

ve que desempeña la terapia antitrombótica y anticoagulante en los pacientes con síndromes coronarios inestables¹

El proceso aterotrombótico

Este proceso se desencadena cuando se produce la lesión vascular, en la mayoría de los casos por ruptura o erosión de una placa aterosclerótica. La lesión vascular desencadena dos mecanismos, uno mediado por las plaquetas; y el otro mediado por los factores de coagulación (**Figura 1**).

El mecanismo plaquetario comprende la adhesión, activación y agregación plaquetaria. La adhesión plaquetaria se produce por exposición del factor de von Willebrand (FvW) y colágeno vascular que se unen a receptores plaquetarios de colágeno y FvW, respectivamente. Las plaquetas adheridas secretan ADP y TXA2 que producen activación plaquetaria al unirse estas sustancias a sus receptores respectivos de ADP (P2Y12) y TXA2. Estas plaquetas cambian de forma y atraen nuevas plaquetas que se unen entre sí, constituyendo la agregación plaquetaria y formando un coágulo rico en plaquetas (**Figura 1**)^{2,4}.

El mecanismo mediado por los factores de coagulación culminan con la formación de fibrina. Los dos mecanismos citados se unen y forman un coágulo hemostático, que actúa como tapón vascular.

1. Departamento de Medicina Cardiovascular. Sanatorio Delta, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

✉ Correspondencia: rubenpiraino@gmail.com

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Recibido: 05/12/2014 | Aceptado: 22/12/2014

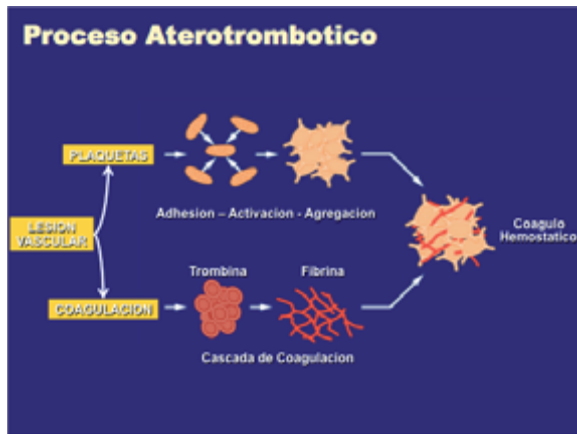


Figura 1. La lesión vascular desencadena dos mecanismos, uno mediado por las plaquetas y el otro mediado por los factores de coagulación, que terminan con la formación del coágulo hemostático.

La nueva cascada de coagulación (Figura 2)

La coagulación se inicia cuando el factor tisular (TF) se expone al plasma, uniéndose al factor VII/VIIa. Estos forman un complejo en las superficies celulares que desencadena la cascada de la coagulación.

En la pared del vaso, el TF se segrega por las células vasculares del músculo liso, fibroblastos de la adventicia y los pericitos (las células que rodean los vasos sanguíneos y grandes órganos). Esto crea una barrera hemostática que desencadena la coagulación cuando se ve comprometida la integridad de la pared del vaso.

El proceso de coagulación incluye tres fases: iniciación, amplificación y propagación².

Iniciación: cuando ocurre una injuria vascular, el factor tisular (TF) es segregado por las células endoteliales y es expuesto a los factores de coagulación que se encuentran en la sangre circulante, iniciando el proceso de trombosis. Las plaquetas, activadas por la injuria vascular, como por ejemplo la ruptura de placa, son reclutadas y adheridas en el sitio de injuria. El complejo TF/FVIIa activa los factores IX a IXa y X a Xa. Estos activan el Factor II a IIa (es decir protrombina en trombina) lo cual genera pequeñas cantidades de trombina.

La fase de iniciación ocurre sobre las superficies celulares de MP y de los monocitos que transportan el TF. (MP son macropartículas de la membrana celular de los monocitos y plaquetas).

Amplificación: las pequeñas cantidades de trombina generadas durante la fase de iniciación producen mayor activación y agregación plaquetaria. sobre la superficie de las plaquetas activadas, la trombina activa los factores V, VIII y IX^{2,3}.

Propagación: véase la Figura 2.

Sitio de acción de los anticoagulantes

Con el fin de transmitir una rápida comprensión de los anticoagulantes, los dividiremos en dos grupos (Figura 3); el primero lo llamaremos *anticoagulantes clásicos*, al cual pertenecen la heparina y los antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina, acenocumarol). Al se-

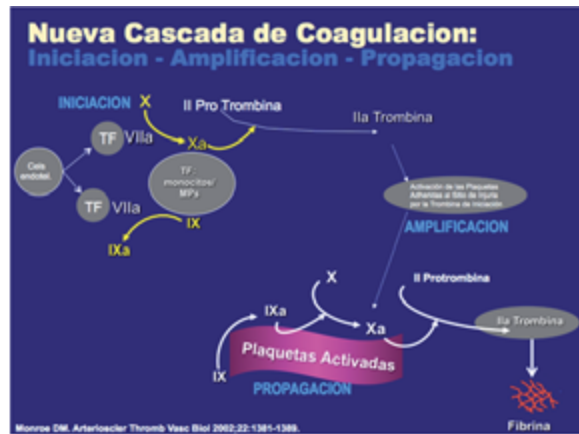


Figura 2. Las tres fases de la nueva cascada de coagulación.

gundo grupo lo llamaremos *nuevos anticoagulantes*, al cual pertenecen dos nuevas clases de drogas anticoagulantes, los inhibidores del factor Xa y los inhibidores de la trombina (IIa).

La **heparina** (heparina no fraccionada [HNF] y heparina de bajo peso molecular [HBPM]) consiste en una familia de cadena de polisacáridos con un peso molecular de 3000 a 30.000 dalton (Da) con una media de 15000 Da. Solo un tercio de las cadenas de heparina tienen actividad anticoagulante debido a que para actuar tienen que ligarse a antitrombina III (AT).

El complejo HNF-HBPM/antitrombina (AT) inhibe la trombina y el factor Xa. La HBPM es más activa contra el FXa que contra la trombina (Figura 4).

Los anticoagulantes llamados **antagonistas de la vitamina K** (warfarina, acenocumarol) actúan inhibiendo la protrombina, y los factores VII, IX, X (Figura 4).

El fondaparinux, si bien no es un anticoagulante clásico, a los fines didácticos lo podríamos incluir dentro de este grupo porque tiene un efecto parecido a la heparina. Inhibe el factor Xa, pero al igual que la heparina, necesita grandes cantidades de antitrombina III para poder actuar y ejercer su efecto anticoagulante. El fondaparinux y la heparina son inhibidores indirectos por la antitrombina III que necesitan.

Los nuevos anticoagulantes están constituidos por dos nuevos grupos de drogas, los inhibidores de la trombina y los inhibidores del factor Xa.

Los **inhibidores de la trombina** son dos, bivalirudina y dabigatrán. El primero se administra por vía endovenosa y el dabigatrán por vía oral.

Los **inhibidores del factor Xa** son el otamixabán, que se administra por vía endovenosa, y los que se administran por vía oral (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) (Figura 5).

ANTICOAGULANTES UTILIZADOS EN ANGIOPLASTIAS

Los anticoagulantes utilizados en angioplastias son los que se administran exclusivamente por vía parenteral: HNF, HBPM, bivalirudina, otamixabán, fondaparinux.

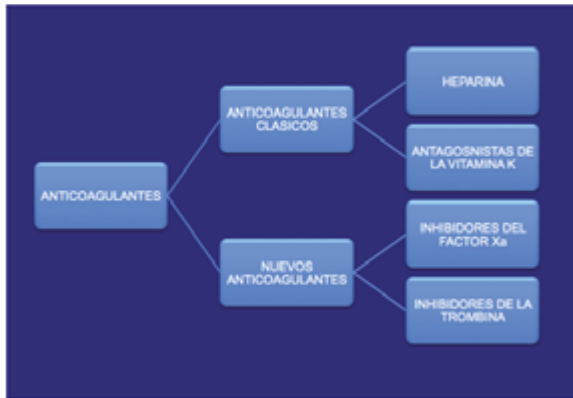


Figura 3. Clasificación de los anticoagulantes.

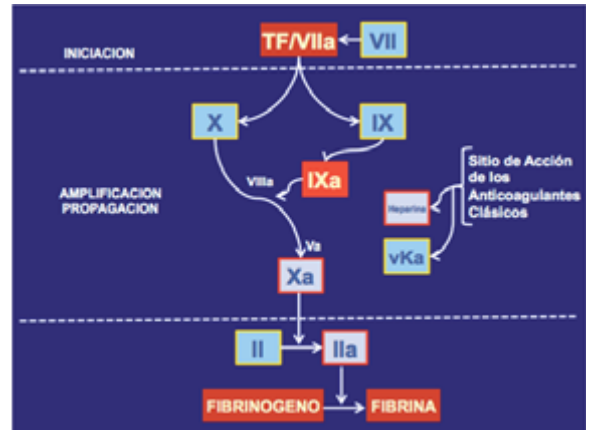


Figura 4. Sitio de acción de los anticoagulantes clásicos. Se han representado en forma conjunta las dos cascadas de coagulación, la “clásica” y la “nueva”, con las fases de iniciación, amplificación y propagación:

TABLA 1. Características de los anticoagulantes utilizados por vía endovenosa durante las angioplastias.

	Otamixabán	Heparina	Bivalirudina	HBPM	Fondaparinux
Sitio de acción	Xa	Xa, IIa	IIa	Xa, IIa	Xa
Inhibición directa	Sí	No	Sí	No	No
Vía de administración	EV	EV	EV	EV, SC	EV, SC
Vida media	30 min	40 min	30 min	3-6 h	17 h
T _{máx}	min	min	min	3 h (SC)	2 h (SC)
Clearance renal	25%	mínimo	20%	100%	100%
Ajuste de dosis en la insuficiencia renal	-	No	Sí en ClCr<30	Sí en ClCr<30	Cl. en ClCr<30
Monitoreo coagulación	No	Sí	No	No	No
Antídoto	No	Protamina	No	Protamina parcial	No

La bivalirudina y el otamixabán son inhibidores directos, el resto (HNF, HBPM, fondaparinux) son inhibidores indirectos porque necesitan un cofactor, que es la antitrombina III, para poder actuar. El otamixabán, la HNF y la bivalirudina tienen una vida media corta (30 minutos aproximadamente) y un comienzo de acción rápido (minutos). Es importante conocer que la bivalirudina y la HBPM necesitan un ajuste de dosis cuando el *clearance* de creatinina es menor de 30 ml/min. El fondaparinux está contraindicado en caso de insuficiencia renal. Su utilización tampoco se aconseja durante la angioplastia porque produce trombosis del catéter, y si se lo emplea, debe hacerse en conjunto con HNF. Tanto es así que, según las Guías de ACC/AHA/SCAI, es una droga con indicación Clase III, es decir no se aconseja, con un nivel de Evidencia C. La enoxaparina (HBPM) tampoco está ampliamente justificada su utilización durante la angioplastia coronaria, tiene una indicación Clase IIb con un nivel de Evidencia B. La HNF requiere monitoreo de la coagulación, realizado en angioplastias mediante el tiempo de coagulación activado (TCA). El resto de los anticoagulantes parenterales no requieren monitoreo durante las angioplastias⁵ (Tabla 1).

Las dos drogas que tienen indicación Clase I son la HNF y la bivalirudina. La droga más ampliamente utilizada es la HNF¹⁶. Pero a pesar de su amplia utilización presenta ciertas restricciones. Esto se debe a

distintas causas: 1) respuesta anticoagulante impredecible, debido a que se une a las proteínas plasmáticas, presenta variabilidad de efecto entre pacientes, y por su acción indirecta, debido a que necesita antitrombina para ejercer el efecto; 2) actividad limitada en caso de coágulo rico en plaquetas. Esto se produce porque es neutralizada por el factor 4 plaquetario (F4P); 3) margen terapéutico estrecho por su farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) no lineal; 4) efecto protrombótico por activación plaquetaria inducida por HNF mediante receptores GPIIb/IIIa; y 5) trombocitopenia por formación de anticuerpos frente al complejo HNF-F4P⁶⁻¹⁰ (Figura 6).

La bivalirudina se une en forma directa y reversible al sitio activo de la trombina y a la zona de unión de la trombina con la fibrina. Luego, la trombina escinde lentamente a la bivalirudina, lo que permite a la trombina recuperar su actividad procoagulante¹¹.

El otamixabán es un inhibidor específico del factor Xa. Tiene una vida media corta de 30 minutos. Se administra por bolo seguido de infusión. No necesita monitoreo de anticoagulación. La eliminación renal no es significativa.

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los anticoagulantes utilizados en angioplastias han sido estudiados en ensayos clínicos en términos de se-

guridad y eficacia. Consideramos seguridad a la tasa de sangrado que presentan, y por eficacia a la incidencia de eventos isquémicos (infarto, muerte o reintervenciones). La seguridad entendida en términos de sangrado es muy importante porque está directamente relacionada con la mortalidad, menos sangrado significa menos mortalidad.

Heparina

La heparina es la droga más ampliamente utilizada, y la más estudiada, ya que es con la cual se han comparado los nuevos anticoagulantes. Como vimos precedentemente, es un droga con indicación Clase I con nivel de Evidencia C, y también presenta ciertas limitaciones, como vimos en párrafos anteriores. Su análisis en los ensayos clínicos lo realizaremos en conjunto con las otras drogas.

Bivalirudina

Los primeros estudios que comparan la bivalirudina con heparina en angioplastias coronarias en pacientes sin infarto y sin supradesnivel del ST fueron BAT, CACHET y REPLACE 1 y 2. El estudio BAT (N=4312 HNF *vs.* bivalirudina en angina inestable o APIAM, en angioplastias con balón) mostró una tasa de isquemia con heparina *vs.* bivalirudina de 7,9% *vs.* 6,2 %, y de sangrado 9,7% *vs.* 3,5%, respectivamente. El estudio CACHET (N=208, HNF + abciximab *vs.* bivalirudina + provisional abciximab, en angioplastias con *stent*) mostró una tasa de isquemia con heparina *vs.* bivalirudina de 7,8% *vs.* 2,8%, y de sangrado 6,3% *vs.* 1,4%, respectivamente. El estudio REPLACE 1 (N=1056, HNF + GPI *vs.* bivalirudina + GPI, en angioplastias con *stent*) mostró una tasa de isquemia con heparina *vs.* bivalirudina de 6,9% *vs.* 5,6 %, y de sangrado 3,4% *vs.* 2,4%, respectivamente. El estudio REPLACE 2 (N=6002, HNF + GPI *vs.* bivalirudina + provisional GPI, en angioplastias con AAS, clopidogrel y *stent*)¹² mostró una tasa de isquemia con heparina *vs.* bivalirudina de 7,1% *vs.* 7,6%, y de sangrado 4,1% *vs.* 2,4%, respectivamente. Todos estos estudios han mostrado una tasa de isquemia similar entre la heparina y la bivalirudina, pero con una reducción en el sangrado a favor de la bivalirudina.

El estudio más importante realizado en pacientes con angina inestable que compara heparina *vs.* bivalirudina en angioplastias fue el estudio ACUITY¹³ (N=13819, HNF + GPI *vs.* bivalirudina + GPI *vs.* bivalirudina, en 7789 angioplastias con AAS, clopidogrel y *stent*). ACUITY mostró una tasa de isquemia con HNF + GPI *vs.* bivalirudina + GPI *vs.* bivalirudina, de 8%, 9%, 9% (no significativa [NS]), respectivamente; y de sangrado de 7%, 8%, 4% (diferencia significativa a favor de la bivalirudina sola), respectivamente.

El estudio más importante realizado en pacientes con infarto agudo de miocardio con supradesnivel del ST comparando heparina *vs.* bivalirudina en angioplastias

fue el estudio HORIZONS AMI¹⁴ (N=3602 STE-MI, HNF + GPI *vs.* bivalirudina + provisional GPI en angioplastias con *stent* BMS *vs.* DES). HORIZONS AMI mostró una tasa de isquemia con HNF + GPI *vs.* bivalirudina, de 5,5% *vs.* 5,4% (NS) respectivamente; y de sangrado 8,3% *vs.* 4,9%, respectivamente (diferencia significativa a favor de la bivalirudina).

Nuevamente estos estudios (ACUITY en angina inestable y HORIZONS AMI en infarto) demuestran similar eficacia de la bivalirudina comparada con heparina más inhibidores IIb/IIIa, ya que presentan la misma tasa de infarto, muerte y reintervenciones. Pero se diferencian de la heparina más inhibidores IIb/IIIa, porque presentan mayor seguridad ya que presentan menor tasa de sangrado.

Una observación interesante que podríamos realizar acerca de estos dos principales estudios en la angina inestable (ACUITY) e infarto de miocardio (HORIZONS) comparando la bivalirudina *vs.* HNF con o sin GPI es la siguiente. Si recordamos que el proceso aterotrombótico se produce por dos mecanismos, uno mediado por las plaquetas y el otro por los factores de coagulación, resulta razonable comprender que el grupo de HNF + GPI resulte en mayor sangrado, ya que recibe doble terapia, una anticoagulante (con HNF) y otra antiagregante plaquetaria (GPI).

Otamixabán

En comparación con la heparina no fraccionada y epitifibatide, otamixabán no fue superior, ya que no redujo el riesgo de eventos isquémicos en pacientes con síndromes coronarios agudos con supradesnivel del ST manejados con una estrategia invasiva.

Mientras tanto, el riesgo de hemorragia mayor o menor fue aproximadamente el doble con otamixabán.

Una dosis más baja de otamixabán tampoco logró mejores resultados.

Estos resultados sugieren un balance seguridad/eficacia desfavorable para la inhibición del factor Xa en la era moderna de la doble antiagregación y la intervención temprana de rutina para los síndromes coronarios agudos¹⁶.

Bivalirudina *vs.* heparina

La bivalirudina y la heparina son las dos opciones terapéuticas para el tratamiento anticoagulante durante una angioplastia coronaria. Durante estos procedimientos solamente se utilizan anticoagulantes administrados por vía endovenosa. El anticoagulante "clásico" es la heparina. Es ampliamente utilizada con gran eficacia, baja tasa de sangrado, y además muy bajo costo. Su mecanismo de acción es la inhibición del factor Xa y de la trombina. Tiene el inconveniente de que es un inhibidor indirecto, ya que necesita para actuar unirse a un cofactor, que es la antitrombina III. Esta es una de las principales limitaciones ya que como depende de este cofactor tiene un efecto anti-



Figura 5. Sitio de acción de los nuevos anticoagulantes.

coagulante variable. Por tal razón se pensó en nuevos anticoagulantes siendo el que mostró tener mayor seguridad y eficacia clínica la bivalirudina. Su mecanismo de acción es la inhibición directa y reversible de la trombina (factor IIa). La bivalirudina ha sido promocionada siendo tan eficaz como la heparina, pero con casi la mitad de la tasa de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, varios estudios insinuaron que, en comparación con la heparina, los regímenes basados en bivalirudina no podrían proteger de la misma manera que la heparina contra los ataques de isquemia recurrentes y pueden aumentar el riesgo de trombosis del *stent*. Por otra parte, los estudios más recientes han cuestionado si la reducción del sangrado con bivalirudina se sostiene cuando se prueba en un tratamiento de base más moderno. En un metaanálisis publicado recientemente, los investigadores han encontrado que la bivalirudina aumenta el riesgo de infarto de miocardio y trombosis del *stent*, pero disminuye el riesgo de sangrado¹⁷. En concordancia con estos hallazgos, un estudio aleatorizado y controlado publicado recientemente (HEAT-PPCI)¹⁸, realizado en un solo centro, encontró que la heparina reduce la incidencia de eventos isquémicos adversos sin aumento de las complicaciones hemorrágicas en comparación con la bivalirudina.

A la luz de estos descubrimientos, resulta difícil interpretar estos datos tan dispares surgidos de la literatura. Podríamos especular, en primer término, que la disparidad de estos resultados se debería a que el aumento de la tasa de sangrado en los primeros estudios de bivalirudina *vs.* heparina se debió a que a esta última se la utilizó en conjunto con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, lo cual no sucedió de manera similar en el estudio HEAT-PPCI y el metaanálisis previo, siendo el aumento de la hemorragia en el grupo de la heparina debido a la utilización conjunta de una poderosa antiagregación plaquetaria dada por los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. En segundo lugar, la discrepancia que se da en la incidencia de la trombosis del *stent* (que también estuvo presente en la trombosis aguda dentro

ACCF/AHA/SCAI PCI 2011

Medicación antitrombótica en la ICP

Clase	Nivel	Comentarios
I	B	Bivalirudina: Para pacientes sometidos a ICP, la bivalirudina es útil como anticoagulante con o sin tratamiento previo de heparina no fraccionada (HNF).
I	C	HNF: La HNF intravenosa es útil en pacientes sometidos a ICP.
Ib	B	Enoxaparina: El uso de enoxaparina en el procedimiento de la ICP está justificado en pacientes tratados con enoxaparina subcutánea para UNINSTEMI o que no han recibido terapia previa antitrombótica y se les administra enoxaparina intravenosa durante la ICP.
III	C	Fondaparinux: no está recomendada para ICP primaria (riesgo de trombosis del catéter). Debería administrarse para la ICP un anticoagulante adicional con actividad anti-IIa.

Levine G et al. JACC 2011; 48: 2030-43

Figura 6. Medicación antitrombótica en la intervención coronaria percutánea (ICP).

de las primeras 24 hs en el estudio HORIZONS) podría haber sido causada por una inadecuada antiagregación plaquetaria al inicio de la angioplastia con aspirina e inhibidores P2Y12 en el grupo bivalirudina, cosa que no sucedió en el grupo heparina, ya que este recibió la administración conjunta de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. En consecuencia, podríamos decir que si utilizamos bivalirudina debemos asegurarnos de que el paciente esté correctamente “antiagregado” para evitar la mayor cantidad de trombosis aguda del *stent* que sucede con esta droga. Si utilizamos heparina, deberíamos considerar asociarla con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa solo en casos extremos para tratar de evitar el incremento de la tasa de sangrado encontrada en los ensayos clínicos con la administración conjunta de estas dos drogas. Para concluir, resulta apropiado citar una frase de Marc Sabatine, autor de numerosos estudios sobre el tema, que dice: “Estos hallazgos deberían ayudar a los médicos a tomar una decisión más informada al seleccionar un anticoagulante para apoyar la colocación de un *stent* coronario en diferentes tipos de pacientes pesando las ventajas y desventajas entre los riesgos de trombosis y complicaciones hemorrágicas.

RESUMEN:

Anticoagulantes en SCA y angioplastias

- **Fondaparinux**
 - Superior a enoxaparina en OASIS 5.
 - Asociada con reducción en mortalidad.
 - Complicaciones tromboticas durante la angioplastia, por lo que se debe administrar junto con HNF en la ATC.
 - No está aprobada por FDA para ser usada en angioplastia.
- **Enoxaparina**
 - Inferior a fondaparinux en OASIS 5, de segunda elección.

- **Otamixabán**
 - Eficacia similar en SCA sin ST (TAO)
 - Seguridad inferior comparada con HNF + GPIIb/IIIa
- **Bivalirudina**
 - Eficacia similar en SCA sin ST (ACUITY)
 - Seguridad superior comparada con HNF + GPIIb/IIIa
- **Heparina no fraccionada**
 - Ampliamente utilizada, a pesar de sus limitaciones
 - Se utiliza sola o en conjunto con GPIIb/IIIa

CONCLUSIÓN

Las únicas dos drogas que tienen la recomendación más alta en las Guías de Medicación Antitrombótica en Angioplastia Coronaria (recomendación Clase I) son la heparina no fraccionada (HNF) y la bivalirudina. El nivel de evidencia para la recomendación Clase I de la bivalirudina es B, por haber sido comprobada su eficacia en estudios clínicos controlados. En el caso de la heparina, el nivel de Evidencia es C, porque no hay estudios clínicos específicos que evalúen la heparina en la angioplastia coronaria, pero la Clase de Recomendación es I, por su amplia utilización en el mundo sin mayores complicaciones¹⁵.

REFERENCIAS

1. Cannon CP. Optimizing the Treatment of Unstable Angina. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:205-218.
2. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1381-1389.
3. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 109: 569-579
4. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000;407:258-264
5. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 6;58(24):e44-122.
6. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1995;108(supl.):258S-275S.
7. Weitz JJ, Buller HR. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: present and future. *Circulation*. 2002;105:1004-1011.
8. Hirsh J1, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1998;114(supl.):489S-510S.
9. Sobel M, Fish WR, Toma N et al. Heparin modulates integrin function in human platelets. *J Vasc Surg*. 2001;33:587-594
10. Anand SX, Kim MC, Kamran M et al. Comparison of platelet function and morphology in patients undergoing percutaneous coronary intervention receiving bivalirudin versus unfractionated heparin versus clopidogrel pretreatment and bivalirudin. *Am J Cardiol*. 2007;100:417-424.
11. Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, Ramachandran KL, Fenton JW 2nd. Design and characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry* 1990;30:7095-101
12. Lincoff AM1, Bittl JA, Harrington RA et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: RE-PLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-863
13. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-2216
14. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *NEJM* 2008;358:2218-30
15. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 6;58(24):e44-122.
16. Steg PG, Mehta SR, Pollack CV Jr et al. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(11):1145-55
17. Bangalore S, Toklu B, Kotwal A et al. Anticoagulant therapy during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials in the era of stents and P2Y12 inhibitors. *BMJ* 2014;349:g6419
18. Shahzad A, Kemp I, Mars C et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849-58