

# Terapias emergentes: inhibidores de glicoproteína IIB/IIIA en ataque cerebrovascular agudo

## *Emergent therapies: platelet glycoprotein IIB/IIIA inhibitors in acute ischemic stroke*

Juliana Coral C, Andrea Nassar T.

### RESUMEN

El ataque cerebrovascular (ACV) es una causa común de morbilidad y mortalidad en el mundo. La terapia trombolítica con (r-TPA), es la única terapia aprobada para el tratamiento del ACV y esta terapia solo se logra aplicar en el 2 % de los pacientes. Se necesitan nuevas modalidades terapéuticas en ACV que puedan usarse en un periodo entre 4,5 a 6 horas después de iniciados los síntomas y con menores complicaciones hemorrágicas, que las que se presentan con la terapia trombolítica.

Los inhibidores de glicoproteínas IIB/IIIA (IG), producen una rápida y efectiva inhibición de la agregación plaquetaria ayudando a preservar la microvasculatura y han demostrado propiedades neuroprotectoras. Los receptores de glicoproteína IIB/IIIA son los mas abundantes en las plaquetas y es sobre ellos que actúan los IG, dentro de los cuales cabe mencionar el abciximab, el tirofiban, y el eptifibatide.

Los IG, después de su éxito inicial en pacientes con síndromes coronarios agudos, se convirtieron en terapias prometedoras en pacientes con ACV, sin embargo el periodo de ventana, el tipo de ACV, el riesgo de hemorragia sintomática y asintomática no están claros en el momento. Esta revisión se enfoca en el uso de IG en ACV. El abciximab ha mostrado ser seguro y efectivo en series de casos y en algunos estudios, si embargo no ha mejorado el desenlace de los pacientes con ACV y esta asociado a una mayor tasa de sangrado. El tirofiban parece ser más seguro y efectivo en estudios iniciales, sin embargo se necesitan más ensayos para establecer su papel en ACV.

PALABRAS CLAVES. Terapia trombolítica, neurología, inmunología.

*(Juliana Coral C., Andrea Nassar T. Terapias emergentes: inhibidores de glicoproteína IIB/IIIA en ataque cerebrovascular agudo. Acta Neurol Colomb 2010;26:53-60).*

### SUMMARY

Acute ischemic stroke (AIS) is a common cause of morbidity and mortality worldwide. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator, the only approved treatment for AIS, is received by less than 2 % of patients. Moreover, there is a slight increase in hemorrhagic complications with thrombolysis. Therefore, there is a need for newer therapeutic modalities in AIS, which could be used in window periods beyond 4.5-6 h after stroke onset with fewer hemorrhagic complications. Platelets Glycoprotein IIB/IIIA (PGI) induces a rapid and effective inhibition of platelet aggregation. GPIs have been reported to preserve microvascular patency in animal stroke studies and may have neuroprotective properties.

The platelet glycoprotein GP IIB/IIIA, which is the most abundant platelet receptor, also represents the drug target of a novel class of anti-platelet drugs, which includes abciximab, tirofiban, and eptifibatide.

The GPI, after their initial success in patients with acute coronary syndromes, promised much in patients with AIS, including the window periods and type of strokes, and the risk of symptomatic or asymptomatic hemorrhage are unclear at the moment. The current review focuses on the literature concerning the use of GPI in AIS and looks

Recibido: 22/03/10. Revisado: 11/05/10. Aceptado: 20/05/10.

Juliana Coral Casas. MD. Médica Neuróloga Vascul. Departamento de Neurociencias, Unidad de Neurología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Andrea Nassar. M.D. Médico Residente de Neurología; Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

Correo electrónico: ecoral@javeriana.edu.co

---

at the available evidence regarding their use. Abciximab thought to be safe and effective in initial case series and early trials, has not been shown to improve outcomes in AIS, and is associated with higher rates of hemorrhage. Tirofiban appears to be safe and effective in initial trials and there is a need to conduct further trials to establish its role in AIS.

KEY WORDS. Thrombolytic therapy, neurology, immunoglobulin.

*(Juliana Coral C., Andrea Nassar T. Emergent therapies: platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute ischemic stroke. Acta Neurol Colomb 2010;26:53-60).*

---

## INTRODUCCION

El ACV es una causa frecuente de mortalidad y morbilidad en el mundo. La trombólisis dentro de las 4.5 a 6 horas del inicio de los síntomas mejora el desenlace funcional de los pacientes con ACV, pero aumenta la tasa de hemorragia intracerebral, sin cambios importantes en la mortalidad. En general la eficacia de la trombólisis disminuye en tanto aumenta el riesgo de sangrado, a medida que pasa el tiempo desde que se ha instaurado el ACV (1).

La terapia trombolítica con rt-PA es el único tratamiento aprobado menos del 2 % de los pacientes lo reciben. Las causas por las cuales hay un bajo porcentaje de pacientes que reciben el tratamiento trombolítico son entre otras, que los pacientes llegan al centro especializado fuera de la ventana terapéutica, tienen alguna contraindicación para el uso del rTPA que esté asociada a mayor riesgo de sangrado o el déficit neurológico es tan severo que contraindica el procedimiento (2). Esto genera la necesidad de evaluar otras opciones terapéuticas dentro de las cuales están los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, que se han usado en síndromes coronarios agudos, específicamente en pacientes con infarto coronario agudo tratados con abciximab durante la angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria, mostrando una reducción sustancial en la fase aguda para muerte, re-infarto y revascularización urgente del vaso previamente afectado (2,3).

Los IG como abciximab, tirofiban y eptifibatide han generado para tratamiento del ACV dada sus propiedades antiagregantes, antitromboticas y neuroprotectoras (4).

## RECEPTORES E INHIBIDORES GLICOPROTEINA IIB/IIIA

Los receptores de GP IIb/IIIa pertenecen a la clase de integrinas con especificidad para unirse al

fibrinógeno, se encuentran en la superficie plaquetaria en un número aproximado de 50,000 a 60,000 por plaqueta, otro número de receptores se mantiene en las reservas intracelulares (5,6). Cada receptor está compuesto por dos unidades proteicas, la subunidad alfa (2b) constituida por una cadena pesada extracelular y por una cadena ligera con tres segmentos situados en el citoplasma, membrana celular e intracelular, respectivamente (5,6) y por la subunidad beta (IIIa) formada por una única cadena con una cola intracitoplasmática, un segmento transmembrana y otro situado fuera de la célula (5,6).

Estos receptores son responsables del paso final de la agregación plaquetaria, y participan en la formación del trombo, contribuyendo al proceso de inflamación y aterogénesis (5,6). Los inhibidores de los receptores GP IIb/IIIa interfieren con el paso final de la agregación plaquetaria, contribuyendo a un mejor desenlace clínico de los síndromes coronarios agudos y del ACV (5,6).

Los IG IIb/IIIa se pueden clasificar en dos grupos, de acuerdo a su mecanismo de acción (2,5,6).

1. Péptidos inhibidores naturales: no tienen uso clínico. Incluyen trigramin, barbourin y kistrin.
2. Inhibidores sintéticos: hay tres tipos (Tabla 1).
  - Anticuerpos monoclonales: contra el segmento Fab del anticuerpo quimérico 7E3; como el Abciximab, que se usa parenteralmente.
  - Moléculas pequeñas peptídicas y no peptídicas: eptifibatide/tirofiban y lamifiban.
  - Antagonistas de los receptores orales: xelomifiban, orbofibán, sibrafibán y roxifibán.

## ABCIXIMAB

### Mecanismo de acción

El abciximab es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico 7E3, el cual está dirigido

**TABLA 1.** LOS IG DE USO CLÍNICO SON EL ABCIXIMAB, EL TIROFIBAN Y EL EPTIFIBATIDE (2,5,6).

|                        | <b>Abciximab</b>  | <b>Eptifibatide</b>                          | <b>Tirofiban</b>                             |
|------------------------|---|--|--|
| Nombre comercial       | ReoPro  | Integrilin                                   | Aggrastat                                    |
| Año de aprobación      | 1995  | 1998   | 1998   |
| Estructura             | Anticuerpo contra el fragmento Fab                              | Heptapéptido cíclico                         | Sintético no péptido                         |
| Selectividad Integrina |   |  |  |
| Vida media             | 10-30 min   | 2.5 horas                                    | 2 horas                                      |
| Excreción              | Desconocida   | 50% renal                                    | 40 a 70% renal                               |
| Indicaciones aprobadas | Intervención coronaria percutánea, angina inestable refractaria | Síndrome coronario agudo sin elevación de ST | Síndrome coronario agudo sin elevación de ST |
| Estudios               | EPIC, EPILOG, CAPTURE, EPISTENT, RAPTORT, ADMIRAL, CADILLAC     | PURSUIT, IMPACT II                           | PRISM, PRISM PLUS, RESTORE, TARGET           |

Modificada de: Cannon CP. Management of Acute Coronary Syndromes, 2nd ed., Totowa, NJ, Humana Press, 2003: 500.

contra el receptor de glicoproteína GPIIb/IIIa (aIIb b3), localizado en la superficie de las plaquetas humanas (7).

Este antagonista inhibe la agregación plaquetaria, evitando la unión del fibrinógeno, del factor Von Willebrand y de otras moléculas adhesivas a las zonas del receptor GPIIb/IIIa en las plaquetas activadas; también se une al receptor de vitronectina (aVb3) que se encuentra en las plaquetas y en las células endoteliales, actuando en las propiedades procoagulantes plaquetarias y proliferativas del endotelio y de las células musculares lisas (7). Dada su acción dual, el abciximab bloquea la generación de trombina que sigue a la activación plaquetaria, de forma más eficaz que los agentes que inhiben exclusivamente el GPIIb/IIIa.

### Uso en síndromes coronarios agudos

Este medicamento se ha usado en prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes que son sometidos a intervención coronaria percutánea (angioplastia con balón, aterectomía y colocación de stent). En ensayos clínicos, el abciximab

ha mostrado marcados efectos en la reducción de complicaciones tromboticas de las intervenciones coronarias. Estos efectos se observaron desde las horas siguientes a la intervención y se mantuvieron durante 30 días en los ensayos EPIC (8), EPILOG (9) y CAPTURE (10).

### Uso en ACV agudo

Se han realizado diferentes estudios con el fin de evaluar la seguridad y la eficacia de este medicamento, en el contexto clínico de ACV.

Un estudio publicado en el año 2000 evaluó la seguridad del abciximab en ACV agudo; se trató de un estudio con asignación al azar, doble ciego, placebo controlado, que concluyó que el abciximab era seguro cuando se usaba hasta 24 horas después de iniciado los síntomas del ACV y que puede mejorar el desenlace funcional del paciente. No hubo casos de hemorragia cerebral sintomática en 54 pacientes que recibieron el medicamento (11).

*Varias series de casos que han evaluado el abciximab en ACV agudo.* El abciximab en ACV agudo

---

guiado con RM cerebral, evaluó 29 pacientes tratados con abciximab en un periodo de ventana entre 3 y 24 horas, los pacientes tratados mostraron mejoría neurológica temprana, disminución del tamaño de la lesión, valorado con difusión, comparado con los pacientes tratados con placebo (12).

Un grupo de pacientes fue tratado con abciximab más heparina en pacientes con ACV en un periodo de ventana menor a 6 horas para territorio anterior y 24 horas en circulación posterior; este estudio mostró mejoría de la funcionalidad sin aumento de complicaciones hemorrágicas (13).

En un estudio fase I se evaluó la terapia combinada rt-PA más abciximab en pacientes con ACV agudo. Se trataron 5 pacientes sin que ocurrieran casos de hemorragia sintomática y sugiere efectividad del tratamiento combinado (14).

En el estudio FAST se evaluaron 47 pacientes con ACV agudo y se trataron con abciximab y dosis bajas de rt-PA intra-arterial, los resultados se compararon con una cohorte de 41 paciente tratados con rt-PA intra-arterial como monoterapia. El sangrado fue mayor con la terapia combinada, pero la hemorragia cerebral sintomática fue similar en los dos grupos. El desenlace neurológico parece ser mejor en la terapia combinada versus el rt-PA (34% vs 17%) con una mortalidad menor para el grupo de terapia combinada (15).

En una serie de 1373 pacientes consecutivos que fueron llevados a procedimientos endovasculares 29 pacientes se complicaron con eventos tromboembólicos y se trataron con abciximab, el cual fue administrado menos de una hora después del inicio de la oclusión. Hubo mejoría angiográfica en el 81% de las arterias tratadas; este estudio encontró que el abciximab es seguro y efectivo en el tratamiento de complicaciones tromboembólicas durante procedimientos neuroendovasculares, sin embargo existe riesgo importante de hemorragia cerebral sintomática (16).

El AbESST I fue un estudio internacional aleatorizado doble ciego controlado con placebo que incluyó 400 pacientes con una ventana terapéutica en las 6 primeras horas de inicio del ACV. Se evaluó la eficacia y la seguridad del medicamento. 200 pacientes recibieron abciximab, encontrando mayor incidencia en este grupo de hemorragia

intracerebral sintomática vs el grupo tratado con placebo, pero la mortalidad no cambió entre los dos grupos; el estudio demostró una potencial eficacia a los tres meses en el grupo tratado con abciximab pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (17).

El AbESST II fue un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado con placebo. Se aleatorizaron a recibir tratamiento de 5 a 6 horas después del inicio del ACV (grupo 1 y 2 respectivamente) o a las 3 horas de despertarse el paciente con un ACV (grupo 3). Después de evaluar 8207 pacientes, 221 fueron aleatorizados al grupo tratado con abciximab y 218 al grupo placebo. No hubo diferencia significativa en términos de eficacia a los 90 días medida por escalas de Barthel, Rankin modificado o ACV recurrente, pero la hemorragia cerebral sintomática sí fue mayor en el grupo tratado con abciximab. Este estudio demostró la falta de eficacia del abciximab en el grupo que recibió este tratamiento (18).

Los estudios de eficacia y seguridad sobre el abciximab en ACV, han mostrado seguridad, excepto por el aumento del riesgo de sangrado que no es significativo. Los resultados no evidencian mejoría significativa en el desenlace funcional (Tabla 2).

## TIROFIBAN

### Mecanismo de acción

La glicoproteína IIb/IIIa pertenece a la familia de las integrinas, una familia de moléculas de adhesión que se encuentran en casi todas las células e intervienen en multitud de respuestas fisiológicas. La GP IIb/IIIa es específica de las plaquetas y su receptor plaquetario es muy abundante. Cuando se unen el fibrinógeno y otros ligandos a este receptor se producen una serie de enlaces entrecruzados que conduce a la formación del trombo (19).

El tirofiban es un inhibidor competitivo de la glicoproteína IIb/IIIa lo que impide la unión del fibrinógeno, del factor de Von Willebrand y de otros ligandos adhesivos al receptor IIb/IIIa de las plaquetas activadas. Este medicamento es un antagonista no peptídico y causa una inhibición plaquetaria de aproximadamente 90%, posee una vida media de 2 horas y la agregación plaquetaria se normaliza entre las 4 y 8 horas después de la suspensión (19).

**TABLA 2.** ESTUDIOS CLÍNICOS: ABCIXIMAB EN ACV AGUDO.

| Autor                  | Medicamento        | No de pacientes | Hemorragia intracerebral sintomática   | Desenlace funcional |
|------------------------|--------------------|-----------------|--|---------------------|
| AbESTT                 | Abciximab          | 54              | Ninguna                                | Mejor               |
| Mitsias et al.         | Abciximab          | 29              | Ninguna                                | Mejor               |
| Mandava et al.         | Abciximab+heparina | 22              | Ninguna                                | Mejor               |
| Eckert et al. (Fase I) | Abciximab+rt-PA    | 47              | > sangrado sintomático en ambos grupos | Mejor               |
| AbESTT I (Fase II)     | Abciximab          | 200             | > sangrado, < mortalidad               | Mejor               |
| AbESTT II (Fase III)   | Abciximab          | 221             | > mortalidad < sangrado                | Sin cambios         |

Modificada de: Sudhir Kumar, G. Rajshekher, Subhashini Prabhkar. *Neurology India*. 2008; 56: 4. (2)

### Uso en síndromes coronarios agudos

El RESTORE fue el primer estudio en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Los desenlaces fueron: muerte infarto de miocardio y necesidad de revascularización, evaluados a los 2,7, 30 días y a los 6 meses. Se evaluaron mediante estudio angiográfico 619 pacientes. En el día 2, hubo una reducción del 38% del objetivo primario en los pacientes que recibieron tirofiban. No se encontró reducción significativa a los 6 meses (20).

El ensayo PRISM incluyó 3232 pacientes con angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q; todos los pacientes recibieron aspirina y fueron asignados al azar a recibir tirofiban más heparina durante 48 horas. El desenlace fue la combinación de muerte, infarto del miocardio o isquemia refractaria a las 8 h, que fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con tirofiban (3,8% vs 5,6%  $p=0.01$ ); en el seguimiento, no se observaron diferencias a los 7 ni a los 30 días, aunque se mantuvo la tendencia a la disminución de la mortalidad en el grupo del tirofiban (21).

El estudio PRISM PLUS evaluó la eficacia del tirofiban en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q. Se aleatorizaron 1915 pacientes en 3 grupos de tratamiento: tirofiban en dosis elevadas, tirofiban en dosis bajas más heparina y heparina en dosis ajustada, todos recibieron aspirina. El desenlace principal se evaluó a los 7 días, como la

incidencia combinada de muerte, infarto o isquemia refractaria, encontrando aumento la mortalidad en el grupo tratado con tirofiban a dosis altas, así como en el grupo de dosis más bajas tirofiban y heparina. Hubo una incidencia significativamente menor en el objetivo combinado a los 7 días, frente al grupo que recibió heparina sola (22).

Los estudios clínicos realizados han demostrado que el tirofiban asociado a la heparina es más efectivo que la heparina sola en los pacientes con síndromes coronarios isquémicos. En particular, el tirofiban ha mostrado ser eficaz reduciendo las complicaciones isquémicas asociadas a las angioplastias transluminales percutáneas (22).

Estos fármacos son eficaces y reducen en el 40% el riesgo de pequeños infartos u oclusión aguda del vaso durante procedimientos coronarios percutáneos. Son eficaces en síndromes coronarios agudos. Globalmente, reducen 10 % el riesgo de muerte o infarto y 25 % en los grupos de alto riesgo (electrocardiograma o troponinas elevadas al ingreso).

### Uso en ACV agudo

**Terapia combinada tirofiban con rt-PA.** Un estudio pequeño abierto de 18 pacientes con ACV de la arteria cerebral media (ACM). Todos los pacientes fueron llevados a terapia combinada usando rt-PA dosis reducidas y tirofiban. La recanalización de la

arteria ocurrió en 13 de 19 pacientes (68%). Solo los pacientes que recanalizaron mejoraron neurológicamente y no hubo casos de hemorragia intracerebral sintomática (23).

En otro estudio 37 pacientes fueron tratados con rt-PA más tirofiban y el desenlace fue comparado con dos grupos, uno que recibió rt-PA y uno que no recibió ningún medicamento. La mejoría clínica fue similar en los grupo de rt-PA y tirofiban y en el grupo que solo recibió rt-PA. La mortalidad y la hemorragia intracerebral sintomática no fueron superiores en el grupo de terapia combinada (24).

El estudio SaTIS evaluó como objetivo primario la seguridad y como desenlace secundario la eficacia del tirofiban en ACV agudo. Incluyó pacientes con síntomas de ACV hasta con 22 horas del inicio del ACV, con NIHSS (NIH stroke scale) mayor de 2. Se incluyeron 250 pacientes con ACV y se aleatorizaron a recibir infusión de tirofiban o placebo por 48 horas. En el grupo de placebo se presentó 27.1% de hemorragias vs 30.2 % para tirofiban que no fue estadísticamente significativo. La monitorización con NIHSS demostró que no hubo diferencias entre los dos grupos. Y no se encontraron diferencias medidos por índice de Barthel a los 5 meses. Sin embargo para la mortalidad a los 5 a 6 meses, hubo un beneficio significativo para el grupo de tirofiban con un riesgo relativo de 0.271 (25).

El tirofiban se ha usado en combinación con fibrinolíticos en pacientes con ACV agudo de territorio anterior y posterior y muestran una mejoría del desenlace final sin aumento de complicaciones

hemorrágicas. El estudio SETIS (estudio de eficacia de tirofiban en ACV agudo está en curso) (Tabla 3).

## EPTIFIBATIDE

AL igual que los otros medicamentos mencionados anteriormente, en varios estudios comparados con placebo con muerte de origen cardiovascular como desenlace, IAM e isquemia refractaria, se ha demostrado su eficacia para la reducción de estos eventos. No se cuenta con estudios en ACV.

## CONCLUSIONES

Se han estudiado medicamentos que se pueden usar en combinación con la terapia fibrinolítica con rt-PA para el manejo de ACV agudo. Debido a que la agregación plaquetaria es un paso crítico en la formación del trombo y un paso final común es la unión del fibrinogeno a los receptores de glicoproteína IIb/IIIa, es presumible que los medicamentos que inhiban este receptor jueguen un papel primordial en el manejo agudo del ACV. Es así como el eptifibatide, el abciximab, y el tirofiban han ganado interés clínico en el tratamiento del ACV agudo.

El abciximab fue seguro y efectivo en series de casos y en estudios en fases 1 y 2, sin embargo en estudios en fase 3, no hubo diferencia significativa en el desenlace final y se encontró aumento significativo de la hemorragia intracerebral, razón por la cual no se recomienda el uso en pacientes con ACV. Se debe considerar la realización de estudios futuros en los

TABLA 3. ESTUDIOS CLÍNICOS: TIROFIBAN EN ACV AGUDO.

| Autor           | Medicamento     | No de pacientes sintomática | Hemorragia intracerebral                           | Desenlace funcional |
|-----------------|-----------------|-----------------------------|--|---------------------|
| Junghans et al  | Tirofiban       | 18                          | Ninguna  | No estudiado        |
| Straub et al    | Tirofiban+rt-PA | 19                          | Ninguna  | Mejor               |
| Seitz et al     | Tirofiban+rt-PA | 37                          | Ninguna  | Mejor               |
| SaTIS (Fase II) | Tirofiban       | 127                         | No aumento significativo del sangrado < mortalidad | Mejor               |

Modificada de: Sudhir Kumar, G. Rajshekher, Subhashini Prabhkar. Neurology India. 2008; 56: 4. (2).

---

cuales la dosis del abciximab sea más baja o con una ventana terapéutica diferente, con la esperanza de encontrar mejores resultados clínicos.

El tirofiban parece seguro y efectivo en pequeñas series de casos y en algunos estudios aleatorizados, sin embargo se necesitan más estudios para establecer la seguridad y eficacia de este medicamento, al igual que con el eptifibatib.

## REFERENCIAS

1. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38(5):1655-711.
2. Sudhir Kumar, G. Rajshekhker, Subhashini Prabhkar. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute ischemic stroke. *Neurology India*. 2008;56: 4.
3. Brener SJ, Barr LA, Buchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
4. Khaja A, et al. Acute Ischemic Stroke Management: Administration of Thrombolytic, Neuroprotectants, and General Principles of Medical Management. *Neurol Clin* 26 (2008) 943-961.
5. Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE. Glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Circulation* 1998;98:2629-35.
6. Wagner CL, Mascelli MA, Neblock DS. Analysis of GP IIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 1996;88:907-14.
7. Chronos N, Marciniak SJ, Nakada MT. Binding specificity and associated effects of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(Supl E): 11-7.
8. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
9. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
10. CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention refractory unstable angina. The CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
11. The Abciximab in ischemic stroke investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 2000; 31: 601-9.
12. Mitsias PD, Lu M, Silver B, et al. MRI-guided, open trial of abciximab for ischemic stroke with in a 3-to-24 hour window. *Neurology* 2005; 65:612-5.
13. Mandava P, Anderson JA, Kent TA. MRI-guided, open trial of abciximab for ischemic stroke within a 3-to-24-hour window- *Neurology* 2006; 66:1132.
14. Morris DC, Silver B, Mitsias P, Lewandowski C, Patel S, Daley S, et al. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad emerg Med* 2003; 10: 1396-9.
15. Ecker B, Koch C, Thomalla G, Kucinski T, Grzyska U, Roether J, et al. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: Combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST): results of a multicenter study. *Stroke* 2005; 36:1160-5.
16. Velat GJ, Burry MV, Eskioğlu E, Dettore RR, Firment CS, Mericle RA. The use of abciximab in the treatment of acute cerebral thromboembolic events during neuroendovascular procedures. *Surg Neurol* 2006;65:352-8, discussion 358-9.
17. Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (abESTT) Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-90.
18. Adams HP Jr, Effron M.B, Torner J, Frayne J, Teal P, Leclerc J, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke. Results of an international phase III trial: Abciximab in emergency treatment of stroke trial (abESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.
19. Quinn M J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Circulation* 2002; 106:379-385.
20. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
21. PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
22. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of

---

the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.

23. **Straub S, Junghans U, Javanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M.** Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35:705-9.

24. **Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb PA, Schranz C, Siebler M.** Thrombolysis with recombinant Tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: Preliminary observations. *Stroke* 2003;34: 1932-5.

25. Available from: <http://www.docguide.com/news/content.nsf/news/852571020057CCF685257178006852A6>. [last accessed on 2010 March 14].