

Activación Plaquetaria: Aspectos básicos, participación en la Enfermedad Cerebrovascular y Proyecciones Terapéuticas

Yuniesky Andrade Talavera,¹ Ivonne Martín Hernández,² Carlos Viñas Portilla³

1 Departamento de Neuroinmunología

2 Departamento de Neurofarmacología

3 Departamento de Neurogenética Vicedirección de Investigaciones. Instituto de Neurología y Neurocirugía Ciudad Habana, Cuba.

Resumen

Los procesos de activación plaquetaria comprenden complejas rutas de señalización que involucran sistemas de proteínas G acoplados a enzimas efectoras como la fosfolipasa A2, fosfolipasa C, adenilato y guanilato ciclasas. Las propiedades funcionales y estructurales de las plaquetas están estrechamente relacionadas, lo que les confiere un alto potencial trombogénico, contribuyendo sustancialmente en el desarrollo de un infarto cerebral. Se realizó una revisión de las bases de la agregación, activación, degranulación plaquetaria y su participación en la enfermedad cerebrovascular. Se realizó una actualización del uso de los agentes antiplaquetarios y de la literatura actual referente al uso de bloqueadores de las glicoproteínas adhesivas de membrana.

Palabras clave: Activación plaquetaria, Infarto cerebral, Glicoproteína IIb/IIIa, Antiagregantes plaquetarios.

Abstract

Platelets activation processes comprise very complex signalling pathways which involve a G protein system, coupled to effect enzymes such as phospholipase A2, phospholipase C, guanilil and adenilil cyclases. Closely related functional properties and special structural characteristics of platelets confer them a very high trombogenic potential, which play a role in the development of stroke, from the primary hemostasis. Basis of platelet aggregation, activation, degranulation and platelet participation in cerebrovascular disease were reviewed. Usage of antiplatelet agents, and novel anti-membrane-glycoproteins therapies were emphasized.

Key words: ??

Introducción

La hemostasia es un mecanismo de defensa que funciona estrechamente ligado a los procesos de reparación tisular y protege la integridad del sistema vascular. La ruptura del fino equilibrio hemostático provocado por múltiples factores, termina en la formación de un tapón hemostático formado por plaquetas (trombo primario/ hemostasia primaria) sobre un área lesionada, al que se le añade una malla de fibrina (trombo estable secundario/ hemostasia secundaria).^{1, 2}

La repercusión fisiológica del desbalance entre los factores proagregantes y antiagregantes plaquetarios en la enfermedad cerebrovascular (ECV) de tipo isquémica es obvia, si se tiene en cuenta la formación de un trombo primario que lleve finalmente a la obstrucción aguda de una de las mayores arterias cerebrales como la arteria cerebral media. Resulta importante destacar que las lesiones vasculares cerebrales son la primera causa de incapacidad permanente en los países industrializados y la tercera causa de muerte en el mundo.³

La presente revisión está dirigida a presentar las bases actuales para la comprensión de los mecanismos de la hemostasia primaria y su participación en la ECV. Se hace referencia a las nuevas tendencias en la terapéutica e investigación del uso de antiagregantes plaquetarios de acuerdo a una revisión de la literatura actual.

Breve descripción morfológica de las plaquetas

La hemostasia primaria está protagonizada por las plaquetas. Es conocido que las plaquetas son células anucleadas que se originan de la fragmentación del citoplasma de megacariocitos maduros^{2, 4} y que pueden desempeñar su función en la hemostasia gracias a que están dotadas de una extraordinaria capacidad de responder a estímulos.⁵ Este hecho está bien soportado por su compleja organización estructural (tabla 1).

El citoesqueleto plaquetario es un gel viscoelástico, responsable de mantener la estabilidad de la membrana, su forma discoide y los cambios morfológicos que estas experimentan una vez activadas. Entre las proteínas presentes en el citoesqueleto plaquetario se encuentra, en una alta proporción, la actina que se entrecruza formando una malla con otras proteínas como la miosina, talina, proteína que une actina y vimentina entre otras.¹ Las plaquetas tienen un sistema de canalículos que garantizan el tráfico de los diferentes mensajeros y proteínas en la activación plaquetaria: un sistema tubular denso (STD) y un sistema canalicular abierto. Este último es la vía de incorporación de proteínas desde el exterior de la plaqueta, así como de la liberación del contenido de los gránulos.⁶

Además de gránulos alfa –que son los predominantes en las plaquetas– y gránulos densos, las plaquetas tienen otros tipos de gránulos: gránulos de glucógeno, lisosomas y microperoxisomas. La membrana plaquetaria por su parte, expresa una serie de glicoproteínas (GP) de la familia de las proteínas ricas en leucina como la GP Ib y de la familia de las integrinas como la GPIIb/IIIa, que constituyen receptores de los estímulos de adhesión/activación plaquetaria y garantizan la interacción/adhesión plaqueta-plaqueta respectivamente.^{1, 2, 6, 7, 8}

Existen otros grupos de receptores como los receptores inmunes (FC γ RIIA) que participan también en los mecanismos de activación y en la patogénesis de las trombocitopenias por la unión de fragmentos Fc de inmunoglobulinas.

La membrana plaquetaria expresa otros tipos de receptores de activación que, en este caso, pertenecen a la familia de receptores con siete dominios hidrófobos transmembrana. Además, existe un dominio N-terminal extracelular que presenta uno o más sitios de unión al ligando y un dominio C-terminal intracelular.^{1, 5, 9}

Este último transduce la señal de activación por mecanismos que se exponen a continuación.

Activación plaquetaria

Un enorme número de sustancias puede actuar sobre las plaquetas e inducir su activación [el factor de activación plaquetaria,⁶ trombina, el tromboxano (TXA₂), fosfato de adenosina (ADP),¹⁰ epinefrina, vasopresina y serotonina] a través de sus respectivos receptores, pero todas lo hacen a merced de rutas de señalización intracelular que involucran un sistema de proteínas G acoplado a enzimas efectoras como las fosfolipasas A₂ (PLA₂) y C (PLC) y adenilato y guanilato ciclasas.^{5, 6, 10}

Hasta ahora se han identificado nueve componentes diferentes de la familia de proteínas G en las plaquetas y, dependiendo del tipo de proteína G que participe en la señalización. Se puede activar o inhibir el efecto.⁶ Un ejemplo lo constituye la regulación por proteína G de la adenilato ciclasa y por tanto de la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Un incremento de las cantidades de AMPc bloquea la liberación de calcio en el STD e inhibe la función de la plaqueta. Este es el mecanismo que utilizan las prostaciclina del endotelio vascular sano para inhibir la activación plaquetaria.

Estructura	Función
Membrana externa	- Garantiza las interacciones de la plaqueta con el endotelio vascular, con otras plaquetas y con eritrocitos. - Sostiene un amplia gama de receptores a los estímulos de activación plaquetaria.
Región submembrana (microtubulos)	- Mantenimiento de la forma discoide de la célula.
Citoesqueleto	- Regulación de las propiedades de la membrana. - Media la distribución lateral de las glicoproteínas (GP) de las membranas.
Gel contráctil	- Soporte estructural de los organelos intracelulares y ubicación de éstos en el centro de la célula durante la activación.
Sistema canalicular abierto	- Transporte de las GPIIb/IIIa y GP hacia los gránulos. - Conecta el interior de la plaqueta con el espacio plaquetario.
Sistema tubular denso (STD)	- Regula la activación plaquetaria mediante el secuestro de calcio. - Funciones similares a las del retículo endoplasmático liso de otras células.
Organelos intracelulares (Gránulos α y gránulos densos)	- Reservorio de factores de activación plaquetaria así como de proteínas adhesivas que amplifican la activación y el reclutamiento de nuevas plaquetas al sitio de formación del trombo.

Tabla1: Principales características estructurales de las plaquetas.

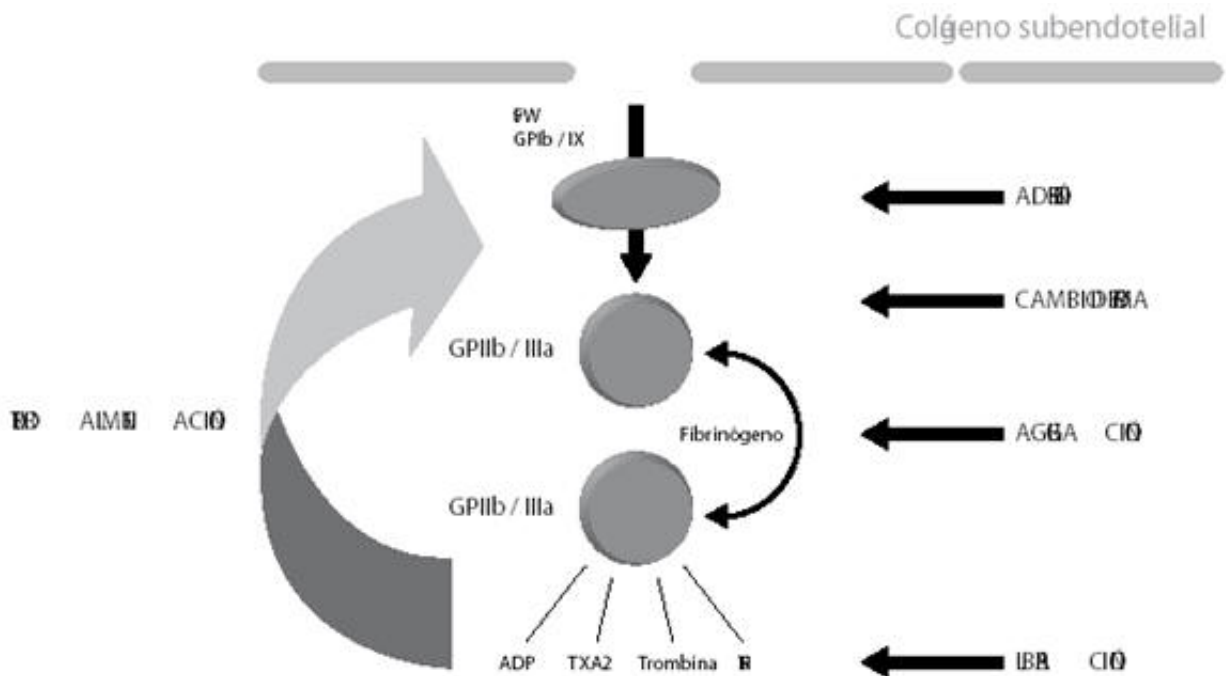


Figura 1: Activación plaquetaria. FvW: Factor de von Willebrand. GP: glicoproteína. ADP: Difosfato de adenosina. TXA2: Tromboxano. 5HT: Serotonina.

Activación de la PLC

La PLC actúa sobre el fosfatidil inositol 4,5 difosfato, generando 1,2 diacilglicerol (DG) e inositol 1,4,5 trifosfato (IP3). Este último se une a receptores específicos en el STD y libera al citosol hasta el 40% del calcio almacenado. Esto promueve la activación de la miosina quinasa que fosforila la cadena ligera de la miosina, lo que aumenta la afinidad de los polímeros de miosina por la actina y provoca la contracción del citoesqueleto. A su vez, por acción del calcio, se activan las enzimas de la vía glucolítica con la subsecuente formación de ATP.^{1, 6}

El DG, por su parte, promueve la activación de los mecanismos dependientes de fosforilación, como la activación la proteína quinasa C. El DG es degradado por la diglicérido lipasa y entre otros compuestos se genera ácido araquidónico (AA), lo que no constituye la única fuente de obtención de AA en la plaqueta.⁵

Activación de la PLA2

La PLA2 genera AA a partir de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria (fosfatidil colina y fosfatidil etanolamina). Este AA es metabolizado en la vía oxidativa de la ciclooxigenasa hasta generar productos estables finales: prostaglandinas. Por efecto de la tromboxano sintetasa se forma un potente agente agregante plaquetario y vasoconstrictor: el tromboxano (TXA₂).^{1, 6, 9}

Adhesión y agregación plaquetaria

Cuando se lesiona el endotelio vascular, las plaquetas se ponen en contacto con la matriz subendotelial (figura 1). Se inician entonces interacciones entre las proteínas adhesivas en la pared vascular (Factor de von Willebrand y colágeno) con los receptores de la membrana (complejos de GP Ib/IX/V y Ia/IIa) respectivamente.^{1, 2, 7, 8} La adhesión de la plaqueta al endotelio vascular, mediada también por la unión de la GPVI al colágeno subendotelial,⁸ inicia los procesos de activación plaquetaria, que involucran cambios de conformación de muchas de las proteínas de membrana y expresión de estas en la membrana plaquetaria.

La GP IIb/IIIa, expone un sitio de fijación que interactúa con proteínas adhesivas, en especial con el fibrinógeno. Este fibrinógeno, que se encuentra en el microambiente plaquetario, propicia la formación de puentes plaqueta-plaqueta, estabilizados por calcio y trombospondina, lo que garantiza la formación del trombo primario formado por plaquetas.^{2, 3, 7, 8, 11, 12} La vía común y final de la agregación plaquetaria la constituye la activación de esta GP, que se ha convertido en el blanco de las investigaciones actuales en el uso de agentes antiagregantes.²

Liberación del contenido de los gránulos

Este es un proceso que no está bien caracterizado aún. Se conoce que ocurre una fusión de la membrana de los gránulos a las invaginaciones de la membrana externa de la plaqueta y posteriormente se lisan, vertiendo el contenido de los gránulos al exterior.⁶ Esto crea un mecanismo de retroalimentación positiva que activa y atrae más plaquetas al área de lesión, amplificando el estímulo inicial.²

Todos estos eventos en la activación plaquetaria ocurren de modo sinérgico y casi simultáneos, promoviendo la formación y estabilización del tapón plaquetario.

Participación plaquetaria en la ECV

La activación plaquetaria juega un papel fundamental en la patofisiología de la ECV¹³ y en la evolución clínica del paciente después de un evento isquémico.^{14, 15} La oclusión de la arteria cerebral media por ejemplo, resulta en una isquemia grave asociada a áreas de infarto completo con necrosis tisular, edema e inflamación.^{3, 12}

Una vez ocluido el vaso, disminuye inmediatamente el flujo sanguíneo cerebral y cuando se recanaliza la luz arterial, se hacen evidentes pequeñas oclusiones distales en la microcirculación cerebral.^{16, 17} Estas oclusiones pueden ser el resultado de la activación plaquetaria con la subsecuente formación de trombos pequeños en regiones de poca irrigación.^{3, 12}

Se ha visto un disparo significativo en el grado de activación plaquetaria, así como la presencia de agregados de plaquetas y leucocitos con un aumento en la expresión de P-Selectina y baja expresión de L-Selectina durante la fase aguda de la isquemia en pacientes con infarto cerebral o en la isquemia transitoria.¹³

Recientemente, Yip y colaboradores reportaron un incremento en la fase aguda del infarto en la expresión del receptor de membrana CD62p. Esta proteína es un marcador de activación plaquetaria y un aumento en su expresión está fuertemente correlacionado con aumentos en el volumen del infarto cerebral (VIC).¹⁸

Otros autores relacionan la activación plaquetaria con otros factores de riesgo descritos para la ECV. Se conoce que el hábito de fumar y el polimorfismo PL (A1/A2) de la GP IIb/IIIa están estrechamente ligados a la predisposición de sufrir un infarto de tipo lagunar y en la determinación de la sobrevida del paciente.¹⁹ Esto sugiere que hay factores genéticos que, en interacción con otros factores de riesgo, pueden modificar el fenotipo del infarto e incluso repercutir en la sobrevida del paciente.

Uso de antiagregantes plaquetarios

Las plaquetas no tienen equipo enzimático capaz de producir prostaciclina, por lo que una vez activadas, constituyen estructuras con capacidad exclusivamente agregante.⁶ Esto refuerza la importancia del estudio de los mecanismos básicos referidos anteriormente, en los que se basan el uso de algunos antiagregantes

como la aspirina, el trifusal, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel y abciximab entre otros (tabla 2). Los principales retos en el uso de estos antiagregantes son el corto período de ventana en que es efectivo el tratamiento y la relación entre el aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal y la atenuación del daño neuronal en curso, así como la prevención de la ocurrencia de un segundo evento oclusivo. Para ello cada día se realizan intentos crecientes con terapias que combinen los beneficios de estos antiagregantes y reduzcan el riesgo de sangrados intracraneales.

La aspirina reduce la recurrencia de eventos vasculares trombóticos en un 25% según plantean Gorelick y colaboradores (2006). Sin embargo, una terapia combinada de aspirina y clopidogrel aumenta el riesgo de hemorragia, no así cuando sólo se usa clopidogrel.²⁰ Esto propone una alternativa terapéutica con clopidogrel para pacientes que son intolerantes a la aspirina y que llevan tratamientos por largos períodos de tiempo, una vez ocurrida una isquemia transitoria. Otras estrategias, como la combinación de algunos agentes antiagregantes con agentes fibrinolíticos en modelos murinos de isquemia cerebral focal, han fallado en la prevención de hemorragia y ofrecen una ventana terapéutica eficaz sólo en un modo dosis-dependiente.¹²

Fármaco	Blanco de acción
Aspirina	Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, lo que provoca la disminución del TxA ₂ , y disminución en la formación de prostaciclina en el endotelio vascular que es un importante inhibidor de la agregación plaquetaria.
Trifusal	Variante de la aspirina.
Dipiridamol	Bloquea la fosfodiesterasa plaquetaria, se produce un aumento del AMPc que bloquea al calcio que interviene en la agregación.
Ticlopidina / Clopidogrel	Inhiben los receptores de ADP de plaquetas y por tanto bloquean la activación plaquetaria inducida por ADP.
Abciximab, eptifibatide y tirofiban.	Antiagregantes que basan su acción en el bloqueo de la GPIIb/IIIa.

Tabla 2: Principales inhibidores de la activación y/o agregación plaquetaria.

El uso de antiagregantes que basen su acción en el bloqueo de las GP de adhesión y activación plaquetaria, es una de las prácticas más novedosas y constituye una de las perspectivas en las investigaciones actuales en modelos murinos de ECV experimental. El abciximab es uno de estos antiagregantes ya de uso clínico, y consiste en un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal que bloquea los sitios de unión al fibrinógeno de la GPIIb/IIIa, lo que previene la agregación plaquetaria,^{12, 21} el reclutamiento de otras plaquetas al sitio de formación del trombo y la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 de los gránulos.^{22, 23, 24}

La mayoría de los ensayos clínicos de los últimos cinco años con abciximab o en combinación con otros agentes antiagregantes o anticoagulantes en pacientes con un accidente cerebrovascular transitorio, parten de la eficacia probada del fármaco en el tratamiento de las isquemias coronarias.^{21, 25, 26, 27, 28} Los resultados, aunque preliminares muestran un impacto marcado en la evolución clínica de la enfermedad y en el tiempo de recanalización, sin que se vean aumentos significativos de las complicaciones hemorrágicas. Esto último, de un modo dosis-dependiente.

A finales de la década de los 90 se reportó el uso de fragmentos F(ab')₂ E3 en ratas con propiedades farmacodinámicas similares a las del abciximab en humanos.²⁹ Así mismo, se han realizado varios trabajos en modelos animales de infarto cerebral, con vista a evaluar los efectos del bloqueo de la GPIIb/IIIa, evidenciándose una reducción en el volumen del infarto.^{30, 31} A pesar de la eficacia incipiente del uso de bloqueadores de las GP adhesivas de la membrana plaquetaria en humanos, algunos resultados en modelos murinos de ECV experimental son controversiales.

Tras la oclusión temporal de la arteria cerebral media en algunos de estos modelos, Kleinschnitz y colaboradores, con el uso de bloqueadores de la GP IIb/IIIa, no encontraron efectos positivos sobre el volumen del infarto, ni en la evolución clínica del paciente. Se ha reportado un aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal y de la mortalidad de un modo dosis-dependiente.

El bloqueo de otras GP como la GPIb y VI, disminuye significativamente el volumen del infarto en modelos murinos y no se acompaña satisfactoriamente, de un aumento en las complicaciones hemorrágicas.⁸ Esto sugiere que la inhibición de los primeros pasos de la adhesión plaquetaria al endotelio isquémico y a la matriz subendotelial, puede ser una estrategia más segura en el tratamiento del infarto cerebral.

Conclusiones

El estudio de los mecanismos básicos de la hemostasia primaria y la participación plaquetaria en la ECV ha permitido ampliar el horizonte terapéutico de la enfermedad.

No obstante, no existen evidencias suficientes que soporten la eficacia y seguridad de terapias combinadas y que se basen en el bloqueo de las GP adhesivas en humanos en el infarto cerebral. Por supuesto, que una continuidad en las investigaciones y ensayos clínicos al respecto, darán luz a la relación riesgo/beneficio en el uso de estos antagonistas.

Bibliografía

1. Colina AJ, Carballo T, Torres W. Hemostasia normal. En: Suardíaz J, Cruz C, Colina AJ. Laboratorio Clínico. La Habana: Ecimed; 2004. p. 309-21.
2. DeLoughery TG. Hemostasis and trombosis. 2da Ed. Georgetown: Landes Bioscience; 2004. pp. 217.
3. Arango-Dávila C, Escobar-Betancourt M, Cardona- Gómez GP, Pimienta-Jiménez H. Fisiopatología de la isquemia cerebral focal: Aspectos básicos y proyección a la clínica. *Rev Neurol*. 2004; 39 (2): 156-165.
4. Cardellá L, Hernández R, Upmann C, Vicedo A, Pérez A, Sierra S et., al. Bioquímica Médica. Tomo IV. Bioquímica especializada. La Habana: Ecimed; 2005. p 1128.
5. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*. 2006; 99 (12): 1293-304.
6. Pérez AO, Castillo JA, Cortázar T, Álvarez M, Douglas R, Díaz B. participación plaquetaria en la hemostasia primaria. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 1997; 16.
7. Toros H, Castellanos R, Fernández-Brito JE. La asociación de dislipidemia y trombosis en la inestabilización de la placa aterosclerótica. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2005; 24 (3).
8. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in Acute Experimental Stroke. Impact of glycoprotein Ib, VI and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation*. 2007 Apr 16; (Epub ahead of print).
9. Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling in platelets. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (11): 2317- 26.
10. Shankar H, Kahner B, Kunapuli SP. G-protein dependent platelet signaling-perspectives for therapy. *Curr Drugs Targets*. 2006; 7 (10): 1253-63.
11. Ciccone A, Abraha I, Santill I. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 18 (4).
12. Shuaib A, Yang Y, Nakada MT, Li Q, Yang T. Glycoprotein IIb/IIIa antagonist, murine 7E3 F(ab')₂, and tissue plasminogen activator in focal ischemia: Evaluation of efficacy and risk of hemorrhage with combination therapy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002; 22 (2).
13. Htun P, Fatch-Moghadam S, Tomadi B, Handschu R, Klinger K, Stellos K, Ganlich C, Daniel W, Gawaz M. Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke*. 2006; 37 (9).
14. Yip HK, Lai SL, Lan MY, Chang WN, Liu JS, Kao YF, Chang YY, Lu CHsi, Chen WH, Lin HH, Liou ChW. Time course of platelet activation and von Willebrand Factor in patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation after ischemic stroke. *Evaluation of Prognostic Determinants*. *Circ J*. 2007; 71: 321 –326 .

15. Tatli M, Guzel A, Akyuz A, Batun S. Could platelet aggregation ratio be an indicator for differential diagnosis of transient ischemic attack and cerebral ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22 (5-6): 372- .
16. Pantano P, Caramia F, Bozzao L, Dieler C, von Kummer R. Delayed increase in infarct volume after cerebral ischemia: correlations with thrombolytic treatment and clinical outcome. *Stroke.* 1999; 30:502–507.
17. Wang CX, Toddy K, Yang Y, Gordon T, Shuaib A. The patency of microvessel after embolic cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21:413.
18. Yip HK, Lai SL, Lan MY, Chang WN, Liu JS, Kao YF, Chang YY, Lu CHsi, Chen WH, Lin HH, Liou ChW. Time course of platelet activation and von Willebrand Factor in patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation after ischemic stroke. Evaluation of Prognostic Determinants. *Circ J.* 2007; 71: 321 –326.
19. Oksala NK, Helkkinen M, Mikkelsen J, Pohjasuaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, Karhunen PJ. Smoking and the platelet fibrinogen receptor glycoprotein IIb/ IIIa PL A1/A2 polymorphism interact in the risk of lacunar stroke and midterm survival. *Stroke.* 2007; 38 (1): 50-5.
20. Golerick P, Sechenova O, Hennekens CH. Envolvig perspectives on clopidogrel in the treatment of ischemic stroke. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006; 11 (4): 245-8.
21. 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.
22. Chronos N, Marciniak SJ, Nakada MT. Binding specificity and associated effects of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J.* 1999; 1(suppl E):E11–E17.
23. Rechavia E, Wurzel M. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in acute myocardial infarction associated with thrombotic occlusion of the left main coronary artery. *Circulation.* 1998; 98:1249–1250.
24. Rerkpattanapipat P, Kotler MN, Yazdanfar S. Images in cardiovascular medicine. Rapid dissolution of massive intracoronary thrombosis with platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor. *Circulation.* 1999; 99:2965.
25. Kapadia S, Bajzer Ch, Ziada K, Bhatt D, Wazni O, Silver M, Beven E, Ouriel K, Yadav J. Initial experience of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with abciximab during carotid stenting. *Stroke.* 2001; 32: 2328.
26. Hofmann R, Kerschner K, Steinwender C, Kypta A, Bibl D, Leisch F. Abciximab bolus injection does not reduce cerebral ischemic complications of elective carotid artery stenting: a randomized study. *Stroke.* 2002; 33 (3): 725-7.
27. Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. Emergency admisnistration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial.
28. Mandava P, Lick AD, Rahman MA, Langsjoen H, Reddy KV, Nelson J, Kent TA. Initial safety experience of abciximab and heparin for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 19: 276-8.
29. Nakada MT, Sassoli PM, Guerrero JL, et al . The F(ab')₂ fragment of 7E3, the parent antibody of abciximab, blocks GPIIb/IIIa-mediated thrombosis in rats. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33 (suppl A): 269 A.
30. Choudhri TF, Hoh BL, Zerves HG, Prestigiacomo CJ, Kim SC, Connolly ES, Kottirsch G, Pinsky DJ. Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting GP IIb/IIIa receptor-mediated platelet aggregation. *J Clin Invest.* 1998; 102:13011–310.
31. Huang J, Rebello SS, Faul JD, Lucchesi BR. Correlation between the in vivo efficacy of GPIIb/IIIa receptor antagonists (m7E3, MK-383 and DMP-728) and ex vivo platelet inhibition. *Pharmacology.* 1999; 58:252–264.