

Eptifibatida

Infarto Agudo de Miocardio

Informe de evaluación para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Valle de Hebron

Fecha 19 /10 /2006 Código 10/06

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectúa la solicitud: Dr XXXXXX

Servicio: Cardiología

Justificación de la solicitud: Pacientes con angina inestable o infarto de miocardio (IM) no onda Q en los cuales el último episodio de dolor torácico se haya realizado dentro de las 24 h con cambios ECG y enzimas cardíacos elevados. Pacientes candidatos a una intervención coronaria percutánea (ICP) con alto riesgo de padecer un infarto de miocardio dentro de los 3-4 días posteriores a los síntomas de angina aguda.

Fecha recepción de la solicitud: 010106

Autores: Juan Carlos Juarez, Lourdes Girona Brumos

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Eptifibatida

Nombre comercial: Integrilin®

Laboratorio: GSK

Grupo terapéutico: Antiagregantes plaquetarios (Excluida Heparina) Código ATC: B01AC

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalario

Vía de registro: Centralizado EMEA

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Integrilin (2mg/ml, 10 ml)	1	7928386	29,32 €	19,16 €
Integrilin (0.75 mg/ml; 100 ml)	1	7928461	92,32 €	60,35 €

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 Mecanismo de acción.

Eptifibatida es un heptapéptido cíclico de origen sintético que contiene 6 aminoácidos con grupos amido cisteína y mercaptopropionilo, que se unen al receptor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa. De esta forma, inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria al impedir la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otros ligandos de adherencia, a los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA y AEMyPS: Prevención del infarto del IM en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q en los que el último episodio de dolor torácico haya ocurrido dentro de las 24 horas y con cambios ECG y/o con las enzimas cardíacas elevadas.

Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento son los que tienen un alto riesgo de desarrollar un infarto de miocardio dentro de los 3-4 primeros días después de la aparición de los síntomas de angina aguda incluyendo por ejemplo a los que probablemente se les someta a una angioplastia coronaria temprana.

Se ha concebido para su empleo con ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada.

FDA: Tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo, incluyendo los tratados médicamente y los que se van a someter a una ICP. Pacientes que van a someterse a una ICP

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

Se administra en forma de bolo intravenoso de 180µg/Kg lo antes posible tras el diagnóstico, seguido de una infusión continua de 2.0 µg/Kg/min durante un período de 72h, hasta el inicio de la cirugía de bypass coronario, o hasta el alta hospitalaria (lo que antes ocurra). Si se realiza ICP durante el tratamiento con el fármaco, se debe continuar la perfusión 20-24h más, hasta un máximo de 96h.

Conservación: Los viales deben ser refrigerados entre 2-8°C y protegidos de la luz

3.4 Farmacocinética.

Absorción: La farmacocinética de la eptifibatida es lineal y proporcional a la dosis, cuando se administra en bolo a dosis comprendidas entre 90 y 250 microgramos/kg y a ritmos de infusión comprendidos entre 0,5 y 3,0 microgramos/kg/min. En pacientes con cardiopatía coronaria, en su infusión a un ritmo de 2,0 microgramos/kg/min, las concentraciones plasmáticas medias de eptifibatida en estado de equilibrio estuvieron comprendidas entre 1,5 y 2,2 microgramos/ml. Estas concentraciones plasmáticas se alcanzan rápidamente cuando la infusión va precedida por un bolo de 180 microgramos/kg.

Distribución: El grado de unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 25 %. El aclaramiento plasmático es de 55 a 80 ml/kg/h y el volumen de distribución es de aproximadamente 185 a 260 ml/kg.

Eliminación: En sujetos sanos, la eliminación renal supone aproximadamente el 50 % del aclaramiento corporal total; aproximadamente el 50 % de la cantidad eliminada se excreta inalterada. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 2,5 horas.

3.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Abciximab	Tirofiban*
Presentación	Vial 2mg/ml (5 ml)	Vial 0,25 mg/ml (50 ml) y bolsa de 0,05 mg/ml (250 ml)
Posología	0,25 mg/kg bolus+0,125µg/kg/min	0,4 mcg/kg/minuto durante 30 minutos, mantenimiento de 0,1 mcg/kg/minuto
Características diferenciales	Incluye la indicación de ICP ¹ (ver apartado 4.4)	La indicación es exactamente la misma que eptifibatida

* Incluido en GFT .

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Dos ensayos clínicos multicéntricos de relevancia tratan de mostrar la eficacia de eptifibatida en la prevención del Infarto de Miocardio precoz: estudios PURSUIT y ESPRIT evaluados por la EMEA. Los estudios IMPACTII y PURSUIT evaluados por la FDA.

¹Indicaciones de Abciximab *Tratamiento en asociación con heparina y aspirina en:*

- [CARDIOPATIA ISQUEMICA]: *prevención de complicaciones cardiacas isquémicas en pacientes que son sometidos a intervención coronaria percutánea (angioplastia con balón, aterectomía y colocación de un stent).*

- [ANGINA INESTABLE]: *reducción a corto plazo del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con angina inestable sin respuesta a tratamiento médico convencional, programados para una intervención coronaria percutánea.*

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Estudio PURSUIT

Referencia: *The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatida in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998 Aug 13; 339 (7):436-43*

Breve descripción

-Nº de pacientes: 10948 (pacientes de EEUU y Europeos)
 -Diseño: Multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Eptifibatida en bolus 180 mcg/kg, 2 mcg/kg/min hasta una perfusión de 72h (pauta estándar) o hasta 96h si se realiza IC, también eptifibatida en bolus 180 mcg/kg, seguido de una perfusión de 72 h de 1,3 mcg/kg/min. frente a la terapia estándar más placebo. Todos los pacientes recibieron aspirina y heparina.
 -Criterios de inclusión: Pacientes con angina inestable y infarto de miocardio sin onda Q (isquemia cardíaca de 24h de duración, con cambios en el segmento ST (no persistentes) e incremento de las enzimas CK-MB superiores al límite normal.
 -Criterios de exclusión: Persistencia de la elevación del segmento ST más de 1 mm, sangrados o historial de diatesis sangrante, sangrado genitourinario 30 días antes de empezar el estudio. TAS superior a 200 mmHg TAD superior a 110 mmHg, cirugía mayor 5 semanas antes, AVC, fallo renal, embarazo, administración planeada de otro inhibidor de la GP IIb/IIIa o terapia trombolítica 24 h antes.
 -Tipo de análisis: Intención de tratar

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Eptifibatida* (N=4722) (% pac)	Placebo (N=4739) (% pac)	RAR	NNT	P
Resultado principal -Muerte por cualquier causa o IM evaluado según el CEC a los 30 días de la randomización	667 (14,3%)	743 (15,8%)	1,5%	67	P=0,034
Resultados secundarios de interés** -Muerte por cualquier causa o IM evaluado según el CEC a los 6 meses de la randomización	17,8%	19,1%	1,3%	76	P=0,079

*Solo se incluyeron en el análisis los tratados con dosis altas **Prolongación del estudio a los 6 meses

La reducción absoluta de la variable principal fue de un 1,5% que se produjo a las 96h de administrar el tratamiento y se mantuvo hasta los 30 días.

La incidencia de muerte a los 30 días fue del 3,5% en el grupo tratado con eptifibatida vs 3,7% en el grupo tratado con placebo (p=0.53%). La incidencia de IM a los 30 días fue de 12,6% en el grupo tratado con el fármaco vs 13,5% en el grupo tratado con placebo.

Los pacientes sometidos a IC, realizada 72h posteriores a la randomización, experimentaron una reducción relativa del riesgo de la variable principal del 31% (11,6% eptifibatida vs 16,7% placebo P=0.01). El resultado se redujo a un 7% cuando los pacientes no fueron sometidos a una IC temprana.

Estudio ESPRIT

Referencia: ESPRIT Investigators. Novel Dosing regimen of eptifibatida in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000 Dec 16; 356: 2037-2044.

Breve descripción

-Nº de pacientes: 2064
 -Diseño: Multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Eptifibatida en bolus 180 mcg/kg de 10 minutos y una perfusión de 2 mcg/kg/min durante 18-24h o placebo. Todos los pacientes recibieron aspirina y heparina.
 -Criterios de inclusión: Pacientes con enfermedad coronaria para someterse a ICP con implantación de Stent, que según el criterio clínico no serían candidatos a recibir de forma rutinaria un inhibidor de la GP IIb/IIIa.
 -Criterios de exclusión: IM antes de las 24h de la randomización, dolor torácico que precipita la ICP, ICP anterior o implantación de stent anterior, tratamiento previo con un inhibidor de la GP IIb/IIIa, historial de AVC, hemorragia 30 días antes del estudio.
 -Pérdidas: 2 pacientes
 -Tipo de análisis: Intención de tratar

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Eptifibatida N= 1039 (% pac)	Placebo N= 1023 (% pac)	RAR	NNT	P
<i>Resultado principal -Muerte, IM*, revascularización urgente del vaso, tratamiento de rescate con inhibidor de la GP IIb/IIIa a las 48 h de la randomización</i>	6,6 %	10,5 %	3,9%	26	0,0015
<i>Resultados secundarios de interés -Muerte, IM, revascularización urgente del vaso, tratamiento de rescate con inhibidor de la GP IIb/IIIa a las 30 días de la randomización</i>	6,8%	10,5%	3,7%	27	0,0034

* El IM se definió de dos formas: clínico y bioquímico

El estudio se finalizó de forma temprana por los resultados de eficacia.

Cabe destacar que la variable principal -compuesta- consigue diferencias estadísticamente significativas frente a placebo pero no en todos sus componentes. Las diferencias se debieron gracias a la magnitud alcanzada en la incidencia del IM (5,4% vs 9,0%) especialmente gracias IM bioquímico, de relevancia clínica discutible. El resto de co-variables mostraron los siguientes resultados (eptifibatida vs placebo): muerte 0,1% vs 0,2 % (p=0.55), revascularización del vaso 0,6% vs 0,1% (p=0.30), tratamiento de rescate con inhibidor de la GP IIb/IIIa 1,0 % vs 2,1% (p=0,02).

Una prolongación del estudio a los 6 meses y un año no mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, aunque si las mantuvo en la variable compuesta muerte-IM

El estudio IMPACT II que evaluaba la prevención de las complicaciones isquémicas en pacientes sometidos a ICP, utilizó una pauta de dosificación diferentes (dosis bajas) al resto de estudios, siendo no aceptado por la EMEA para su evaluación. A pesar de ello, cabe destacar que el fármaco a dosis bajas (135mcg/kg en bolus e infusión de 0.5mcg/kg/min) redujo la incidencia de muerte, IM y una nueva revascularización a los 30 días respecto a placebo. A los seis meses ya no se observan diferencias estadísticamente significativas.

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-En el estudio PURSUIT

- Se emplearon dos pautas de dosificación, anulándose la más baja durante el estudio, ya que la incidencia de hemorragias fueron semejantes. El análisis se realizó solo con los pacientes que recibieron dosis altas del fármaco.
- La definición de IM utilizada en el estudio también es cuestionable (elevación asintomática de las enzimas cardíacas)
- Se muestra una falta de eficacia para la variable cualquier causa de muerte.
- El valor del NNT=67 que se obtiene es elevado, por lo que las diferencias entre ambos grupos son pequeñas

- En el estudio ESPRIT:
- Se excluyeron pacientes de alto riesgo (candidatos a recibir un tratamiento con inhibidor de GP IIb/IIIa).
- Las principales diferencias estadísticamente significativas se obtuvieron gracias a contribución de la variable IM bioquímico u enzimático de relevancia clínica discutible, ya que debe estar relacionado con IM clínico.
- La variable primaria cuádruple es diferente a la triple utilizada normalmente en otros estudios que utilizan inhibidores de la GP IIb/IIIa, Las variables de revascularización urgente y tratamiento de rescate, se consideran “suaves” y están sujetas a criterios subjetivos de los investigadores.

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica. La sociedad Española de Cardiología Clínica sugiere textualmente respecto a la utilización de los inhibidores de la:

- *La administración de eptifibatida está recomendada como Clase I en pacientes con SCASEST (Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST) de alto riesgo en los que exista la intención de realizar revascularización coronaria en las próximas 48 h, y como Clase IIa en los de alto riesgo sin intención de revascularización precoz. La indicación en pacientes que no son de alto riesgo es Clase IIb. Un análisis retrospectivo del PURSUIT observó un importante aumento en el riesgo de hemorragias mayores sin ningún efecto beneficioso (incremento no significativo de muerte e IAM) en pacientes mayores de 80 años (Clase III) .*
- *La administración de tirofiban muestra que el beneficio se centra en los pacientes de alto riesgo, particularmente en aquellos que se someten a revascularización precoz (Clase I), sin ser tan evidente en los que no se realiza revascularización precoz (Clase IIa). El estudio PRISM, que incluía a pacientes de bajo riesgo , no demostró un beneficio similar, comparando el efecto de tirofiban frente a heparina. El beneficio del tirofiban en pacientes con SCASEST que no son de alto riesgo es dudoso (Clase IIb), sin existir información para los ancianos.*
- *Abciximab. El estudio GUSTO IV ACS aleatorizó a 7.800 pacientes con SCASEST a recibir placebo, una infusión de abciximab durante 24 o 48 h. Se recomendó evitar la realización de coronariografía durante la infusión del tratamiento. No se observó ningún beneficio del tratamiento con abciximab, y sí una mayor incidencia absoluta del objetivo del estudio (muerte e IAM a los 30 días) en los pacientes que recibieron la pauta*

prolongada de abciximab (1,1%, $p = 0,19$). Por tanto, la administración de abciximab en pacientes con SCA fuera del ámbito del laboratorio de hemodinámica está contraindicada (Clase III)

- Debe destacarse, que abciximab sí ha demostrado beneficio en distintas situaciones asociadas al ICP, tanto en angioplastia convencional con balón (estudios EPIC, CAPTURE, EPILOG), como en los procedimientos en los que se realiza la implantación de stents (estudio EPISTENT). En angioplastia, tirofibrán y eptifibatida tenían una discreta eficacia (estudios RESTORE e IMPACT, respectivamente). En la realización de procedimientos con implantación de stents en pacientes con riesgo bajo o moderado, según el estudio ESPRIT antes comentando, eptifibatida ofrece ciertos beneficios. Sin embargo no hay estudios comparativos de eptifibatida frente a abciximab en esta situación, y los resultados de abciximab en el estudio EPSITENT son superiores a los 6 meses que los conseguidos con eptifibatida en el ESPRIT a los 30 días. En cualquier caso no tiene la indicación en ICP. Por otra parte, el único estudio comparativo en esta situación, diseñado para demostrar no inferioridad de tirofibrán sobre abciximab, resultó en que tirofibrán ofrecía menos protección que abciximab.
- La revista Prescrire indica que tanto tirofibrán como eptifibatida, muestran algún beneficio clínico en el angor inestable o IM sin onda Q, cuando la intervención coronaria está programada, aunque no se ha demostrado que sea superior el riesgo beneficio a abciximab.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Estudio PURSUIT:

La principal reacción adversa fue la aparición de hemorragia mayor y menor.

- Hemorragia menor: 13.1% con eptifibatida frente a 7.6% con placebo.
- Hemorragia mayor: 10.8% con eptifibatida frente a 9.3% con placebo.
- Hemorragia severa amenazante para la vida: 1.9% eptifibatida frente a 1.1% con placebo.
- En el subgrupo sometido a ICP se observó hemorragia mayor en el 9.7% de los pacientes tratados con eptifibatida frente al 4.6% en el caso del placebo.
- AVC: la incidencia fue similar en ambos grupos: 0,7% eptifibatida frente a 0,8 % con placebo
- Trombocitopenia, la fue mayor para el grupo eptifibatida 0,2% frente a 0,1% con placebo, aunque el número de pacientes fue pequeño (9 vs 2).

Estudio ESPRIT:

- Hemorragia menor: 2,8% con eptifibatida frente a 1,7% con placebo
- Hemorragia moderada: Similar en ambos grupos (1%).
- Hemorragia severa: 0.7% con eptifibatida frente a 0.5% con placebo
- Hemorragia mayor: 1,0% con eptifibatida frente a 0.4% con placebo
- Trombocitopenia: fue mayor en el grupo tratado con el fármaco, aunque en muy baja proporción (2 casos), que se resolvieron rápidamente tras la supresión del tratamiento.

5.2. Precauciones de empleo en casos especiales

Conviene considerar las siguientes precauciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Evidencia de hemorragia digestiva, hemorragia genitourinaria macroscópica u otra hemorragia anormal activa dentro de los 30 días previos al tratamiento.
- Historia de ictus dentro de los 30 días previos o toda historia de ictus hemorrágico.
- Historia de enfermedad intracraneal.
- Cirugía mayor o traumatismo importante dentro de las 6 semanas previas.
- Historia de diatesis hemorrágica
- Trombopenia: < 100.000 células/mm³.
- Tiempo de protrombina > 1,2 veces el control o Relación Normalizada Internacional >ó= 2.
- Hipertensión arterial severa (presión arterial sistólica > 200 mm Hg o presión arterial diastólica > 110 mm Hg bajo tratamiento antihipertensivo).
- Aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min o fallo renal severo.
- hepatopatía clínicamente importante.
- Administración concomitante o prevista de otro inhibidor parenteral de los receptores GP IIb/IIIa.

5.3. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Se trata de un potente antiagregante administrado en perfusión, en el que es importante el cálculo de la dosis y la programación de la bomba de perfusión forma precisa, para evitar sobredosificaciones.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Eptifibatida (2mg/ml, 10 ml) (0.75 mg/ml; 100 ml)	Tirofiban Vial 0,25 mg/ml (50 ml) y bolsa de 0,05 mg/ml (250 ml)	Abciximab Vial 2mg/ml (5 ml)
Precio unitario (PVL+IVA) *	19,16 € - 60,35 €	193.65€	258,20 €
Posología	bolo intravenoso de 180µg/Kg, seguido de una infusión continua de 2.0 µg/Kg/min durante un periodo de 24-72- (96)h.	0,4 mcg/kg/minuto durante 30 minutos, mantenimiento de 0,1 mcg/kg/minuto durante un periodo de 24-48-72h.	0,25 mg/kg bolus+0,125µg/kg/min, durante 12 - 36 h.
Coste tratamiento	362 -1.105 - (1.467) €	194 -387 - 581€	775-1.033 €
Coste incremental del Eptifibatida respecto a	----	24 h 168 € 72h 524€	24 h - 671€

Calculado para un paciente de 75 kg

6.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Se prevé tratar a 20 pacientes al año. Si se considera que el tratamiento dura 24 horas, el impacto presupuestario sería de 3.360 €, y para un tratamiento de 72 horas de 10.480 €

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eptifibatida es un heptapéptido cíclico de origen sintético que contiene 6 aminoácidos con grupos amido cisteína y mercaptopropionilo, que se une al receptor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa. Dos ensayos clínicos multicéntricos (PURSUIT y ESPRIT) han mostrado la eficacia del fármaco. El PURSUIT mostró que pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASET) mostraban un beneficio en cuanto a la reducción de la muerte por cualquier causa o IM evaluado a los 30 días de la randomización (1,5% de reducción absoluta). Además, los pacientes sometidos a IC, realizada 72h posteriores a la randomización, experimentaron una reducción absoluta del riesgo de la variable principal del 5,1%. En el estudio ESPRIT, que incluía pacientes con enfermedad coronaria para someterse a ICP con implantación de Stent, que según el criterio clínico no serían candidatos a recibir de forma rutinaria un inhibidor de la GP IIb/IIIa, los resultados mostraron que la covariable *Muerte, IM, revascularización urgente del vaso, tratamiento de rescate con inhibidor de la GP IIb/IIIa a las 48 h de la randomización*, presentaba un RAR de un 3,9% a favor del fármaco.

Los estudios presentan limitaciones en cuanto al diseño e inclusión de la población (apartado 4.2.b.)

No se han realizado estudios que comparen eptifibatida, tirofiban y abciximab.

Tirofiban ha mostrado eficacia en el ensayo PRISM-PLUS, en pacientes con SCASET reduciendo el riesgo de IM un 3,9 % frente a placebo.

Ante esta situación, las guías de práctica clínica establecen una recomendación de Clase I para eptifibatida como tirofiban en pacientes con SCASEST de alto riesgo en los que exista la intención de realizar una ICP precoz o en las próximas 48h.

Los efectos adversos entre eptifibatida y tirofiban son semejantes, tanto cuantitativamente como cualitativamente. El coste es inferior a la opción de tirofiban.

Ante esta situación tanto eptifibatida como tirofiban son fármacos considerados como equivalentes, careciendo de la indicaciones y los resultados obtenidos por Abciximab en los ensayos clínicos. Debe recordarse que este último fármaco presenta indicaciones distintas, ajustadas a la ICP.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

En pacientes con de riesgo SCASET de alto riesgo en los que exista la intención de realizar una ICP precoz tanto eptifibatida como tirofiban son fármacos que podrían utilizarse. Actualmente en la GFT está incluido el tirofiban, considerando que ambos fármacos presentan el mismo grado de recomendación, el servicio de cardiología debería presentar un protocolo que indicase

las situaciones clínicas en las cuales se emplearán los distintos inhibidores de la GP IIb/III, , considerando que tirofiban presenta menor coste.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicio de Cardiología. Área de Hemodinámica.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Integrilin®. EPAR. Consultado en <http://www.emea.eu.int/> (octubre de 2006)
2. The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatida in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998 Aug 13; 339 (7):436-43
3. ESPRIT Investigators. Novel Dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000 Dec 16; 356: 2037-2044.
4. O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ et al. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention. JAMA. 2002; 287(5):618-21.
5. López L, Arós F, Lidón R et al. Actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol 2002;55 (6):631-642
6. Lincoff AM, Califf RM, Molitermo DJ et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIb receptors. N Eng J Med 1999;341:319-327.
7. Topol EJ Molitermo DJ, Herrmann HC et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, Tirofiban and Abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Eng J Med 2001; 344:1888-1894.