

¿Los stents farmacológicos son seguros y eficaces a largo plazo?

Sanjay Sastry e Marie-Claude Morice

Institut Cardiovasculaire Paris Sud, Massy - France

La introducción de stents farmacológicos en 2002 revolucionó la cardiología invasiva a través de la reducción de reestenosis. En el final de 2006 surgieron relatos de aumento de la incidencia de trombosis tardía de stent con esos stents en comparación con los de metal sin revestimientos, probablemente en consecuencia del atraso de endotelización. Mientras tanto, esos estudios contenían serias fallas metodológicas. Metanálisis posteriores mostraron de forma clara un riesgo apenas discretamente aumentado de trombosis tardía de stent entre todos los grupos de pacientes. Un hallazgo importante fue el de que los stents farmacológicos proporcionaron beneficio significativo y mantenido debido a la reducción de reestenosis y, por lo tanto, de revascularización de repetición. Varios registros obtenidos en la práctica clínica confirmaron esos resultados y sugirieron que el uso de stents farmacológicos en situaciones más complejas no está asociado a resultados desfavorables. La trombosis de stent es un problema multifactorial en el cual el stent es apenas uno de los elementos. Nuevos estudios serán necesarios para determinar la técnica para el procedimiento y el esquema antiplaquetario ideales. Los stents farmacológicos son seguros y eficaces a largo plazo, aunque estudios intensivos continúen siendo realizados con el propósito de reducir el riesgo de trombosis de stent en la próxima generación.

Introducción

Los stents farmacológicos (SF) llegaron al mundo de la intervención coronaria percutánea (ICP) en 2002 y casi inmediatamente empezaron a cambiar la cardiología moderna. El uso de stents metálicos (SM) convencionales redujo drásticamente la incidencia de revascularización miocárdica (RM) de emergencia y de trombosis vascular aguda en la década de 1990 (Figura 1)^{1,2}.

Palabras clave

Stents farmacológicos, reestenosis, trombosis, intervención coronaria percutánea.

Estudios randomizados mostraron que los SF consiguieron superar la falla que persistía en los stents: la ocurrencia de reestenosis. El seguimiento de seis meses del estudio RAVEL confirmó un índice de 0% de reestenosis, revascularización del vaso blanco (RVB) y trombosis de stent³. El estudio SIRIUS mostró que los stents revestidos con sirolimus (SRS) estaban asociados a una reducción muy significativa de reestenosis intrasegmento en comparación con los SM, y que esa diferencia era evidente en una amplia gama de pacientes y lesiones con las más diversas características⁴. El estudio TAXUS IV mostró resultados semejantes usando stents revestidos con paclitaxel (SRP)⁵.

¿El fin de los SF?

Entre tanto, las primeras nubes aparecieron en el horizonte en el comienzo de 2004 con un relato detallado de cuatro pacientes que habían sufrido trombosis de stent transcurridos más de once meses del implante del SF después de la interrupción de la terapia antiplaquetaria⁶. Nuevas dudas surgieron después de un estudio histológico de SF meses después de su colocación, en el cual el atraso de endotelización era evidente⁷. Los autores correlacionaron ese atraso con un riesgo aumentado de trombosis de stent en SF cuando fue comparado a SM. A seguir, el estudio BASKET-LATE, que controló pacientes hasta 18 meses después de la colocación de stent, mostró una frecuencia aumentada de trombosis tardía de stent y muerte cardíaca o infarto de miocardio (IM) después de la suspensión del clopidogrel en pacientes tratados con SF en comparación con SM (Figura 2)⁸.

La verdadera reacción contra los SF tuvo comienzo en el Congreso de la Sociedad Europea (CSE) en setiembre de 2006, cuando Camenzind presentó un metanálisis de estudios randomizados sobre SF de primera generación, mostrando una mayor frecuencia de óbitos e IM con onda Q en pacientes tratados con SF en comparación con SM⁹. Los resultados no fueron estadísticamente significativos, pero de hecho mostraron una tendencia clara entre 18 meses y tres años después de la colocación del stent, tanto para SRP como para SRS. En otra presentación que llamó la atención, Nordmann sugirió que los SRS estaban asociados a un aumento significativo de mortalidad no cardíaca a los dos y tres años de seguimiento, en comparación con SM¹⁰. Esos relatos generaron titulares sensacionalistas en los medios legos, incluyendo diarios como el *The New York Times* y el *The Wall Street Journal*. Había, mientras tanto, dos limitaciones metodológicas principales en los estudios de Camenzind y cols.⁹ y Nordmann y cols.¹⁰. En primer lugar, ninguno de los dos fue un metanálisis propiamente dicho,

Correspondencia: Marie-Claude Morice •

Institut Cardiovasculaire Paris Sud, 6 Avenue du Noyer Lambert, 91300, Massy - France

E-mail: mc.morice@icps.com.fr

Artículo recibido el 20/05/08; revisado recibido el 17/06/08;

aceptado el 10/07/08.

Artículo de Revisión

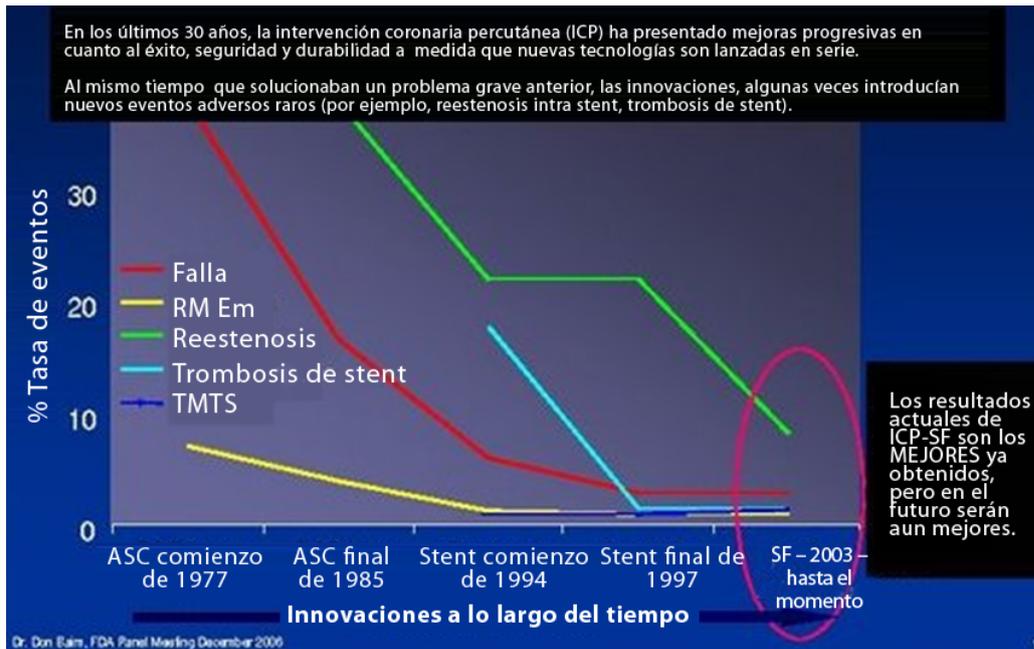


Figura 1 - Reestenosis, el tendón de Aquiles de la angioplastia, y los efectos de los SF¹; RM Em (revascularización del miocardio de emergencia); ASC (angioplastia simple convencional).

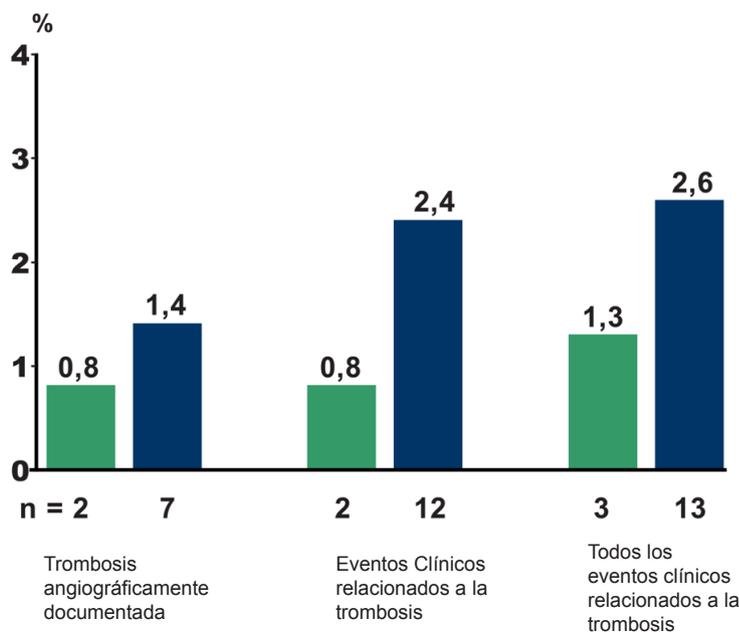


Figura 2 - Trombosis tardía de stent y eventos clínicos relacionados en el estudio BASKET-LATE8; SF - verde; SM - azul; Tasas generales bajas con diferencias no significativas.

una vez que los datos utilizados fueron retirados de otros trabajos y presentaciones, y no de informaciones directas de los pacientes. En segundo lugar, las definiciones de trombosis

de stent variaron de tal forma entre los estudios incluidos, que quedó invalidado un metanálisis coherente. A pesar de eso, la penetración de los SF en los EUA cayó un 12% en los

seis meses que siguieron al CSE, mientras que en Europa, el aumento continuo que venía ocurriendo en la utilización fue interrumpido, y la penetración permaneció fija en 50%^{11,12}.

Hubo dos desdoblamientos positivos inmediatos de la historia indebida en relación a la trombosis de SF. El primero fue la elaboración de definiciones, para trombosis de stent, aceptadas para trombosis de stent por el Consorcio de Investigación Académica (CPA) por solicitud de la FDA, que antecedió una reunión especial de su consejo sobre seguridad de SF realizada en diciembre de 2006¹³. El segundo desdoblamiento positivo fue la realización de metanálisis independientes de los muchos estudios sobre SF y SM, a partir de usar datos obtenidos directamente de los pacientes para conseguir una respuesta más clara a esta cuestión.

El riesgo real de trombosis de stent con SF

Una edición del *New England Journal of Medicine* de febrero de 2007 contenía varios de esos estudios. Un metanálisis de la incidencia de trombosis de stent en ocho importantes estudios randomizados mayores no encontró diferencia significativa entre pacientes tratados con SF y SM usando las definiciones del CPA (trombosis de stent definitiva o probable en SRS 1,5% contra SM 1,7%, $p=0.70$; y SRP 1,8% contra SM 1,4%, $p=0.52$) (Figura 3)¹⁴. Otro metanálisis de

nueve estudios randomizados concluyó que la trombosis de stent después de un año era más común con SRP y SRS que con SM, aunque ambos SF estuviesen asociados a una reducción acentuada de revascularización de la lesión blanco (RLB)¹⁵. A los cuatro años no hubo diferencias significativas en las tasas de eventos acumulativos de óbitos o IM (Figura 4). De la misma forma, un metanálisis de cuatro estudios comparando SRS y SM no mostró diferencias significativas entre los dos tratamientos en términos de óbito, IM o trombosis de stent hasta cuatro años después de la colocación del stent¹⁶.

En la misma edición, entre tanto, el Registro Sueco de Angioplastia y Coronariografía (SCAAR) encontró una tasa aumentada de óbitos en pacientes tratados con SF en comparación con SM a los tres años (riesgo relativo (RR) ajustado^{1,18}, intervalo de confianza (IC) de 95% 1,05 a 1,37)¹⁷. De forma interesante, después de un año más de seguimiento, lo que generó un total de 13.786 pacientes con SF y 21.480 con SM, no fue observada diferencia significativa en cuanto a la mortalidad entre los dos grupos (RR 1,03, IC 95% 0,94 a 1,14)¹⁸. Otros registros de "casos reales" en larga escala igualmente mostraron mortalidad comparable o inferior entre los dos grupos¹⁹⁻²². Esos registros de la práctica clínica también sugirieron que el uso de SF en situaciones más complejas no está asociado a resultados adversos.

Tal vez el estudio más importante que siguió a la "crisis"

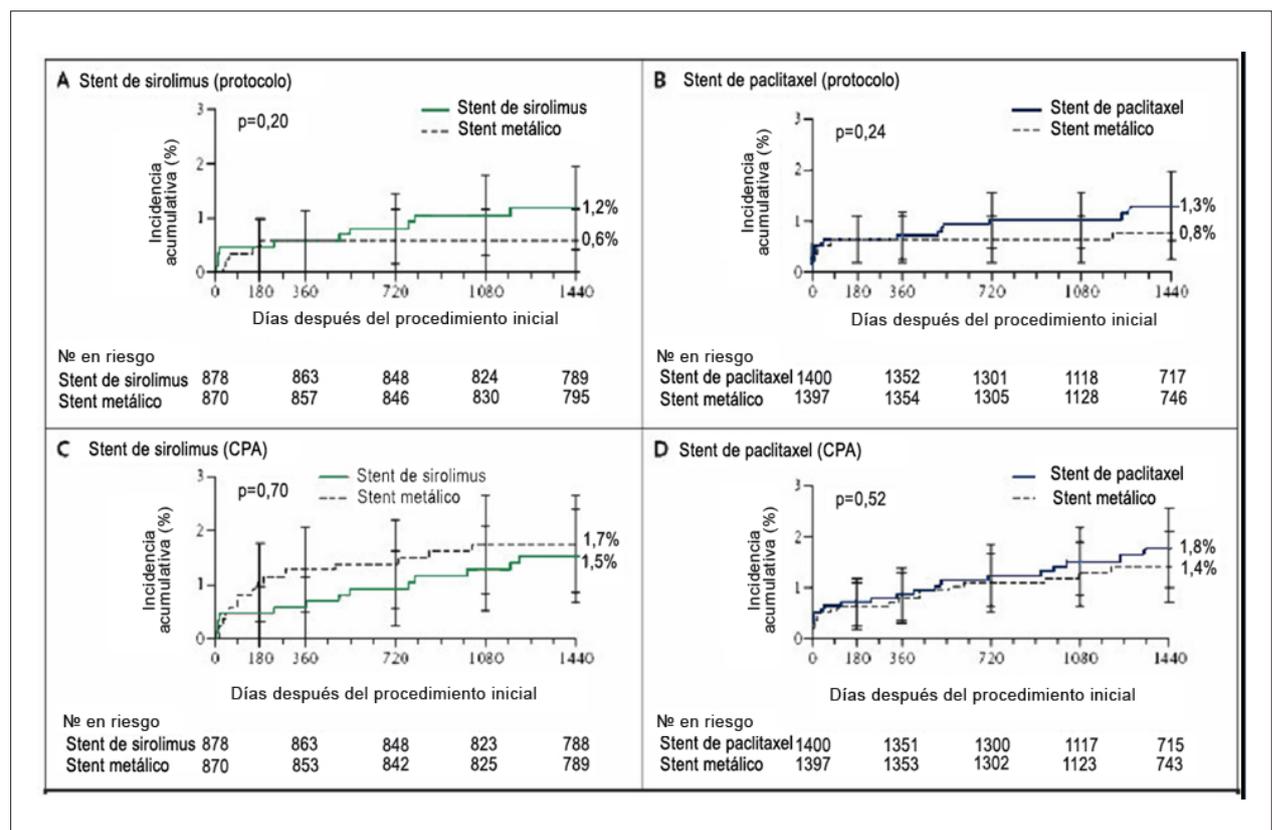


Figura 3 - Incidencia acumulativa de trombosis de stent a los cuatro años post implante, de acuerdo con las definiciones de protocolos de estudios en comparación con las definiciones del Consorcio de Investigación Académica (CPA)¹⁴; A y B muestran las comparaciones de trombosis de stent en pacientes con stents revestidos por sirolimus y stents revestidos por paclitaxel, en comparación con stents metálicos de acuerdo con la definición de trombosis de stent usada en el protocolo de estudio original. C y D muestran datos de los mismos estudios con la definición de trombosis de stent definitiva o probable recomendada por el CPA.

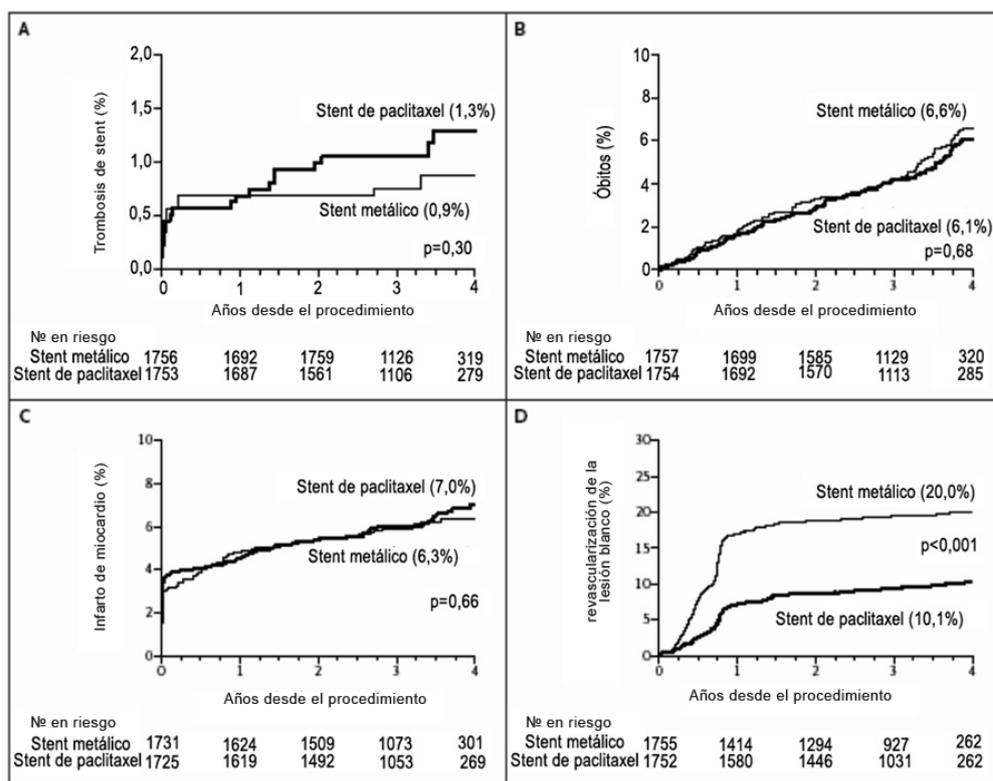


Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier representando las tasas estimadas de incidencia acumulativa de 4 años de trombosis de stent (A), óbito (B), infarto del miocardio (C) y revascularización de la lesión blanco (D) para el conjunto de estudios randomizados de stents revestidos por paclitaxel y stents metálicos¹⁵. Duración media del seguimiento 3,2 años.

de los SF haya sido el metanálisis en red que incluyó todos los estudios relevantes de SF de primera generación²³. Los autores incluyeron 38 estudios con un total de 18.023 pacientes y control de hasta cuatro años. La mortalidad fue semejante entre SRS, SRP y SM (Figura 5). No fueron observadas diferencias significativas en cuanto al riesgo de trombosis de stent definitiva (0 días a cuatro años). Con base en la reducción más acentuada de RLB en pacientes tratados con SRS que en los tratados con SRP, y en la menor frecuencia de IM en los pacientes tratados con SRS, los autores concluyeron que los SRS parecían clínicamente mejores.

Las preocupaciones acerca del riesgo de trombosis de stent en pacientes diabéticos que surgieron en estudios anteriores también fueron abordadas en un reciente metanálisis de pacientes diabéticos y no diabéticos en cinco estudios randomizados comparando SRP y SM²⁴. A los cuatro años de seguimiento, los autores no encontraron diferencias significativas entre SRP y SM en relación a óbito (8,4% contra 10,3%, p=0,61), IM (6,9% contra 8,9%, p=0,17) o trombosis de stent (1,4% contra 1,2%, p=0,92), pero encontraron una reducción significativa en relación a RLB en los pacientes tratados con SRP (12,5% contra 24,7%, p<0,0001).

Como resultado de todos esos estudios, quedó comprobada la seguridad de los SF. El riesgo aumentado de trombosis de stent tardía puede ser consecuencia del revestimiento de droga que reduce la isquemia debida a la reestenosis por

un plazo más largo. De hecho, se demostró que el riesgo de trombosis de stent con SF en una pequeña proporción de pacientes es compensado por el beneficio de la reducción de RLB en una proporción mucho mayor de casos tratados, a pesar de la mayor frecuencia de óbito o IM después de trombosis de stent²⁵.

El foco en la trombosis de stent, sus causas y como reducirla

El mayor beneficio de la controversia sobre SF fue, mientras tanto, la atención resultante sobre la trombosis de stent y como prevenirla. La naturaleza multifactorial de la trombosis de stent es reconocida hace mucho tiempo²⁶. En realidad, la trombosis tardía de stent no es un problema limitado a los SF²⁷. Factores de riesgo reconocidos para trombosis de stent en SF incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus insulino dependiente, lesiones calcificadas, función ventricular comprometida, expansión inadecuada del stent y estenosis residual del segmento de referencia^{28,29}.

Recientemente, ha habido un interés creciente en cuanto a la respuesta a la terapia antiplaquetaria con clopidogrel y aspirina. La alta reactividad plaquetaria post tratamiento es uno de los mejores medios de evaluar la no respuesta al clopidogrel, y se mostró un factor de riesgo independiente para trombosis de stent en pacientes que recibieron SF en un

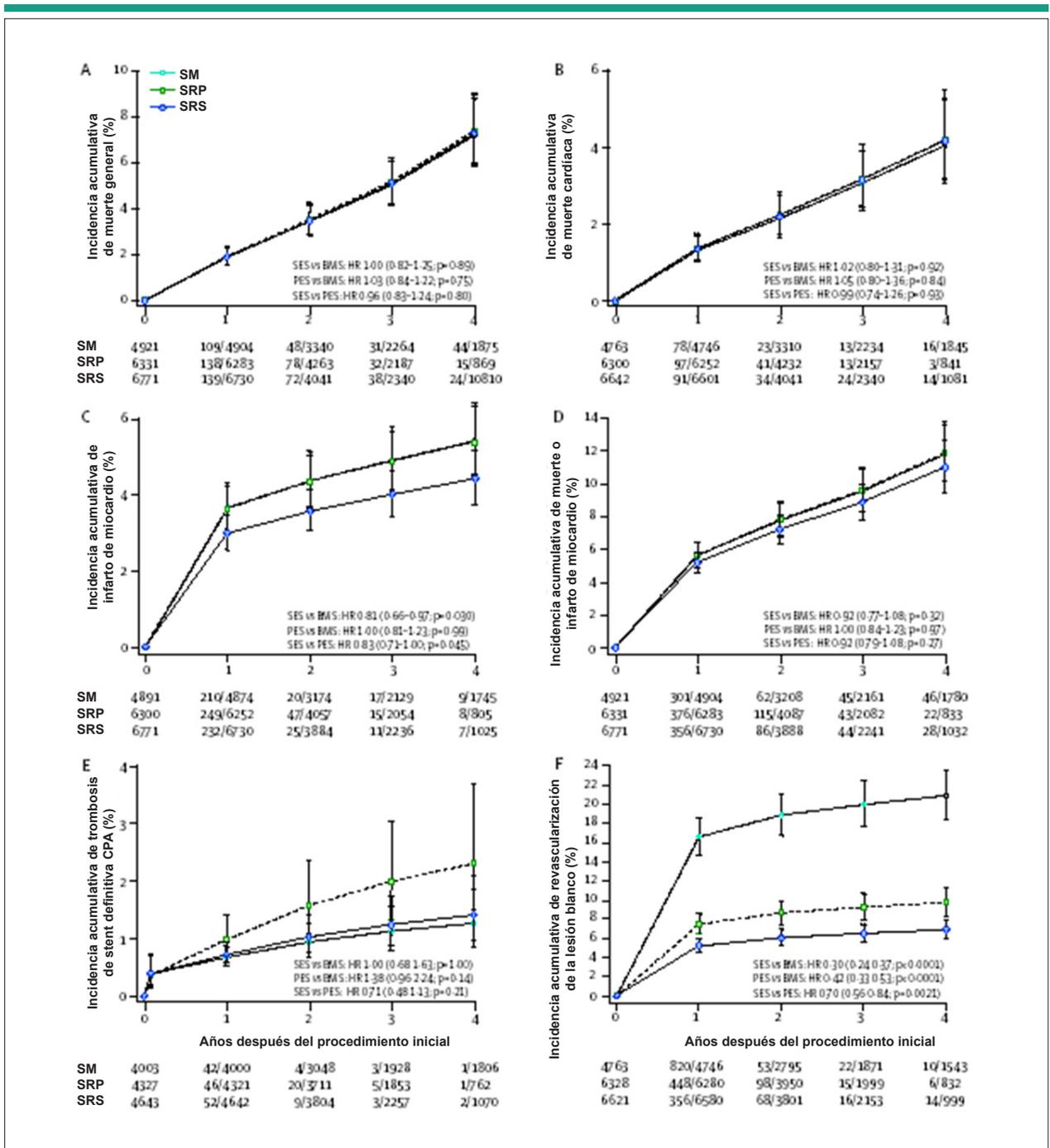


Figura 5 - Incidencias acumulativas estimadas a partir del metanálisis en red para los tres tipos de stents²³; A - Mortalidad general; B - Muerte cardiaca; C - infarto de miocardio; D - compuesto de óbito o infarto de miocardio; E - trombosis de stent definitiva de acuerdo con las definiciones del CPA, y F - revascularización de la lesión blanco; SM - stent metálico; SRP - stent revestido por paclitaxel, SRS - stent revestido por sirolimus.

análisis multivariado³⁰. La respuesta individual al clopidogrel puede ser influenciada por factores genéticos y celulares, así como por factores clínicos tales como adhesión del paciente o dosis del clopidogrel (Figura 7)³¹. Pacientes portadores de diabetes mellitus pueden ser particularmente susceptibles a problemas de no respuesta al tratamiento antiplaquetario. En un estudio con 54 pacientes diabéticos que venían recibiendo terapia antiplaquetaria doble prolongada, la suspensión del

clopidogrel se mostró asociada tanto a efectos proinflamatorios, como protrombóticos³². En otro estudio, comparándose la respuesta a la aspirina en diferentes dosis en diabéticos y no diabéticos, los diabéticos presentaron mayor prevalencia de resistencia a la aspirina en la dosis de 81mg por día (27% contra 4%; p=0,001)³³. Dosis mayores de aspirina redujeron significativamente la resistencia a la aspirina en diabéticos. En un estudio con 135 pacientes portadores de enfermedad coronaria,

Artículo de Revisión

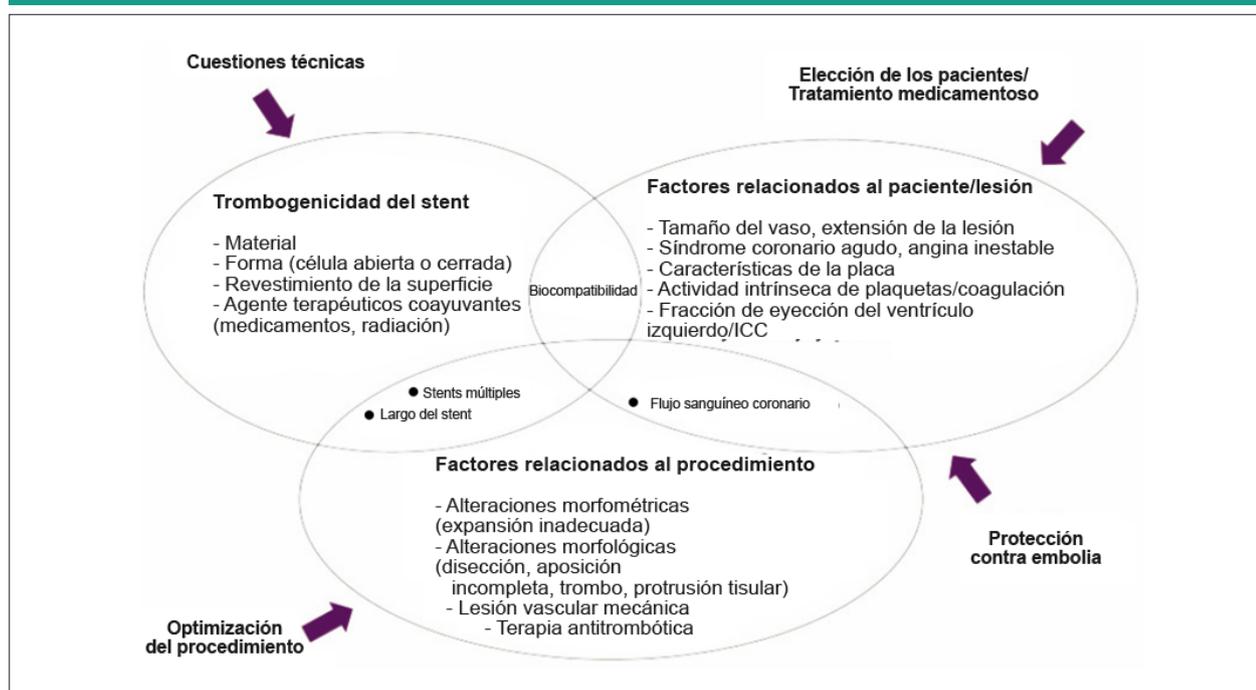


Figura 6 - Factores múltiples y diversos que contribuyen para trombosis de stent²⁶.

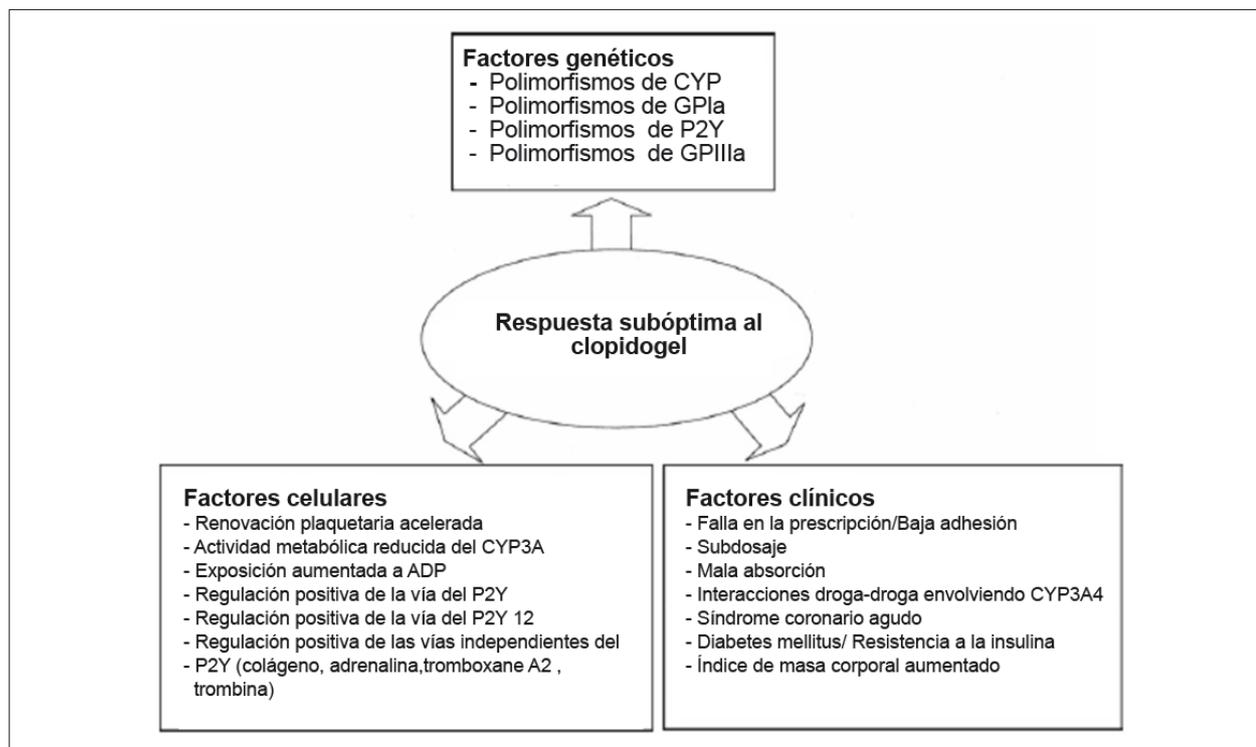


Figura 7 - Mecanismos propuestos para explicar la variabilidad en la respuesta individual al clopidogrel³¹; ADP - Adenosina difosfato; CYP - citocromo P450; GP - glicoproteína.

haciendo uso de terapia antiplaquetaria doble prolongada, se encontró resistencia a la aspirina en 44% de los pacientes, con mayor frecuencia en diabéticos que en no diabéticos (Figura 8)³⁴. La conducta ideal en pacientes con resistencia

al clopidogrel y/o a la aspirina permanece indefinida, siendo la terapia antiplaquetaria doble por tiempo indeterminado claramente impracticable. La realización de exámenes para detección de resistencia a la aspirina antes de la interrupción

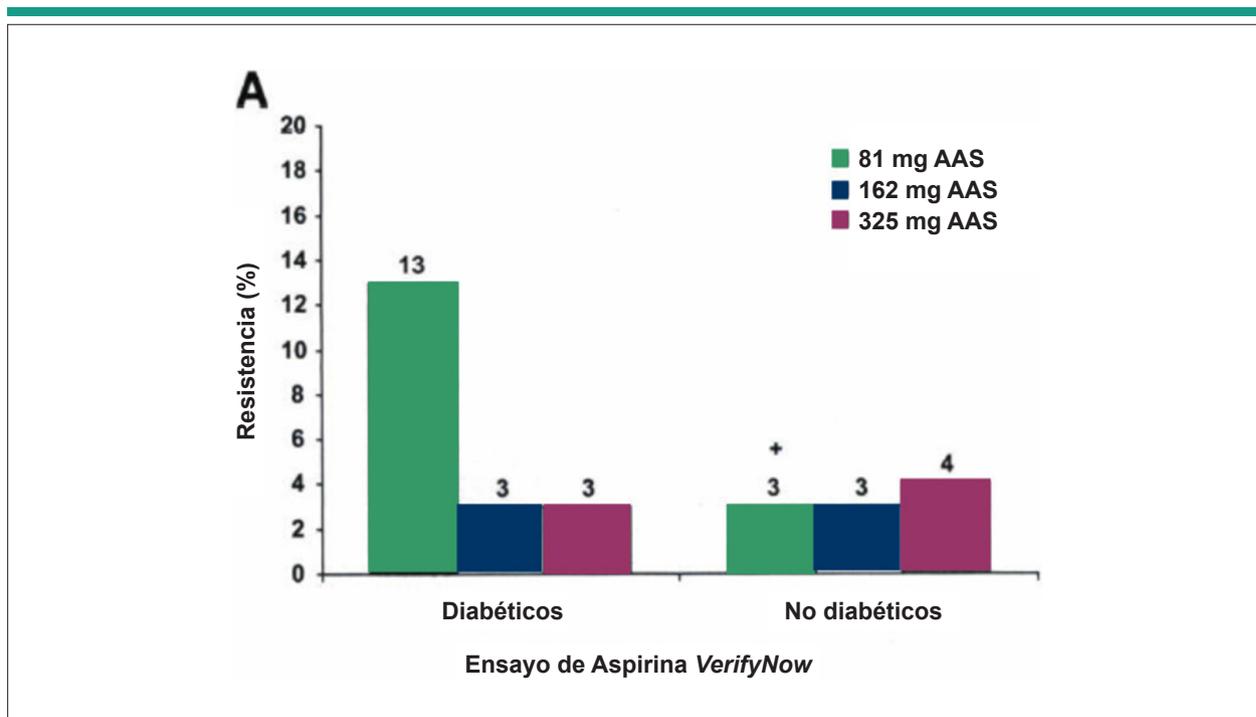


Figura 8 - Gráfico demostrando la prevalencia de resistencia a la aspirina (%) medida por el VerifyNow en pacientes diabéticos y no diabéticos en tres diferentes dosis de aspirina³³.

del clopidogrel puede proveer informaciones importantes, y la suspensión gradual del tratamiento con clopidogrel también requiere nuevas investigaciones.

Futuros avances en SF

El foco en las deficiencias de los SF de primera generación también aceleró el desarrollo de los de la próxima generación. Ya está disponible un stent revestido por anticuerpo, cuyo objetivo es acelerar la cicatrización vascular después de ICP, y la duración recomendada de la terapia antiplaquetaria doble es de apenas un mes³⁵. Stents bioabsorbibles también representan un interés considerable en términos de reducción de riesgo de trombosis de stent. Un estudio reciente con 30 pacientes que recibieron stent bioabsorbible revestido por everolimus mostró resultados promisorios sin que hubiese trombosis de stent tardía, y con una tasa de eventos cardíacos adversos principales de 3,3% después de un año³⁶. Otros stents en fase de desarrollo que pueden reducir la trombosis de stent incluyen SF sin polímeros, siendo que una nueva generación de SF con un polímero biodegradable está llegando al mercado.

Conclusiones

Los SF de primera generación están asociados a un riesgo levemente aumentado de trombosis tardía de stent en comparación con SM, en gran parte debido al atraso de endotelización, lo que no se traduce en aumento del riesgo de óbito o IM hasta cuatro años de seguimiento. El riesgo levemente aumentado es compensado por una gran reducción en la reestenosis y en la necesidad de revascularización de repetición en comparación con SM. Igualmente tranquilizador es el hecho de que muchos registros con gran número de casos de la práctica clínica mostraron bajos índices de trombosis tardía de stent aun en los grupos de pacientes más complejos.

Ha habido varios desdoblamientos benéficos de la reacción a los SF que ocurrió en 2006-2007: el surgimiento de una definición uniforme de eventos de trombosis de stent en estudios de investigación, mejor seguimiento en estudios de investigación, y más colaboración y transparencia entre los institutos de investigación y el sector. Indudablemente, los SF ya beneficiaron a muchos pacientes, y la próxima generación probablemente extenderá esos beneficios a muchos otros más.

Referencias

- Baim D. What does the future hold? In: Symposium "The Great debate on coronary drug-eluting stents. Toulouse, 2007 22 May.[Accessed 2008 Feb 10]. Available from :<http://europconline.congrhealth.com/Fo/lecture/zoom>.
- Sousa AG, Mattos LA, Campos Neto CM, Carvalho HG, Stella FP, Nunes G. Percutaneous myocardial revascularization procedures in Brazil in 1996-1997 compared to the 1992-1993 period: a report of the National Registry--National Center for Cardiovascular Interventions (CENIC). *Arq Bras Cardiol.* 1998; 70: 423-30.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M, et al A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1773-80.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C,

Artículo de Revisión

- et al Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1315-23.
5. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation.* 2004; 109: 1942-7.
 6. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004; 364: 1519-21.
 7. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 193-202.
 8. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2584-91.
 9. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Safety of drug-eluting stent: a meta-analysis of 1st generation DES programs. In: *World Congress of Cardiology 2006; Sept 2-6, 2006; Barcelona.* [Accessed 2007 Jan 10]. Available from: <http://www.escardio.org/knowledge/congresses>.
 10. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2784-814.
 11. Millenium Research Group. US Market Research Source Book. Cardiovascular: Coronary stents. by clinical indications; 2007. [Accessed 2007 Dec 08]. Available from: <http://www.mrg.net/reportView.php?repID=533&logged=&keywords=drug-eluting%20stent%20>.
 12. Millenium Research Group. European Market for Interventional Cardiology - France, Germany, Italy, UK. <http://www.mrg.net/reportView.php?repID=505&logged=&keywords=drug-eluting%20stent%20penetration>
 13. U.S. Food and Drug Administration. Summary from the Circulatory System Devices Panel Meeting. December 7 & 8, 2006. [Accessed 2007 Nov 13]. Available from: <http://www.fda.gov/cdrh/panel/summary/circ/12076/html>.
 14. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1020-9.
 15. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 998-1008.
 16. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 989-97.
 17. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1009-19.
 18. James SK, Carlsson J, Lindback J, Nilsson T, Stenestrand U, Wallentin L, et al SCAAR - Long term mortality after drug eluting stents in Sweden, an additional year of follow-up. clinical trial update 1. European Society of Cardiology Annual Scientific Conference. <http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/2007/hl-ctu/1021-james-ctu1.htm>
 19. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Baki TT, Gandhi SK, Santos RM, et al Comparison of drug-eluting versus bare metal stents on later frequency of acute myocardial infarction and death. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 333-8.
 20. Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, Cohen HA, Selzer F, Kip KE, et al Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in routine clinical practice: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2029-36.
 21. Marzocchi A, Saia F, Piovacari G, Manari A, Aurier E, Benassi A, et al Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (REGistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation.* 2007; 115: 3181-8.
 22. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1393-402.
 23. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370: 937-48.
 24. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, et al Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 708-15.
 25. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation.* 2007; 115: 2842-7.
 26. Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick TM. Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med.* 2004; 5: 9-15.
 27. Ramos AR, Morice MC, Lefevre T. Late or very late stent thrombosis can also occur with bare metal stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70: 229-32.
 28. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, et al Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 995-8.
 29. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, Fauvel JM, Bonnet JL, Marliere S, et al Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 501-8.
 30. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panicia R, et al Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2312-7.
 31. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1505-16.
 32. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes.* 2006; 55: 780-4.
 33. Dichiaro J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, et al The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes.* 2007; 56: 3014-9.
 34. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 38-43.
 35. Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, et al Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1574-9.
 36. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet.* 2008; 371: 899-907.