

Desempeño del Stent Recubierto con Titanio-Óxido Nítrico en Pacientes con Enfermedad Coronaria Multivaso

Thomas Edison Cintra Osterne¹, Wilson Albino Pimentel Filho¹,
Fernando Augusto Molinori di Castro Curado¹, Edson Alcides Bocchi², Wellington Borges Custódio¹,
Gustavo Mello Gomes de Matos¹, Pedro Henrique Luigi Teixeira¹, Marcos Venício Martins Gori¹,
Wagner Bento Pupin Filho¹, Gustavo Vinícius Lambert Olivotti¹, Jorge Roberto Büchler¹,
Stoessel Figueiredo de Assis¹

RESUMEN

Introducción: Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado el stent recubierto con titanio-óxido nítrico en pacientes con enfermedad coronaria multivaso. Comparamos el desempeño del stent Titan-2® con los stents farmacológicos de segunda generación en este escenario. **Métodos:** En el período 2011-2012, 284 pacientes fueron tratados con el stent Titan-2®, de los cuales 100 (35,2%) eran pacientes portadores de enfermedad coronaria multivaso. Este grupo se comparó con 100 pacientes de un grupo de 304 (38,9%) con enfermedad coronaria multivaso tratados con stents farmacológicos de segunda generación con polímeros durables o biodegradables. El desenlace primario fue la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores al cabo de 1 año. **Resultados:** Las características clínicas, angiográficas y de procedimiento no presentaron diferencias entre los grupos. La mayoría de los pacientes del grupo Titan-2® eran de sexo masculino (70%), con edad de $68,4 \pm 12,9$ años y 25% eran diabéticos. Predominaron los cuadros clínicos estables (68%), 51% tenían comprometimiento triarterial y la función ventricular estaba preservada. La incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores al cabo de 1 año en el grupo del Titan-2® fue del 21% (frente a 17%; $p = 0,59$), el deceso ocurrió en el 3% (frente al 2%; $p > 0,99$) de los pacientes, infarto de miocardio en el 5% (frente a 4%; $p > 0,99$) y nueva revascularización de miocardio en 13% (frente a 11%; $p = 0,83$). No fueron constatadas trombosis del stent definitivas en ningún grupo. **Conclusiones:** La utilización del Titan-2® mostró resultados similares a los de los stents farmacológicos de segunda generación, lo que lo torna atractivo para su utilización en el complejo escenario de los pacientes con enfermedad coronaria multivaso.

DESCRIPTORES: Intervención coronaria percutánea. Stents. Materiales revestidos biocompatibles. Titanio.

ABSTRACT

Performance of the Titanium-Nitride-Oxide Coated Stent in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease

Background: To date, there are no studies evaluating the use of the titanium-nitride-oxide coated stent in patients with multivessel coronary artery disease. We have compared the performance of the Titan-2® stent to that of the second generation drug-eluting stents in this scenario. **Methods:** From 2011 to 2012, 284 patients were treated with the Titan-2® stent, of which 100 (35.2%) had multivessel coronary artery disease. This group was compared to 100 patients, of a group of 304 (38.9%) patients with multivessel coronary artery disease treated with second generation drug-eluting stents with durable or biodegradable polymers. The primary endpoint was the occurrence of major adverse cardiovascular events at 1 year. **Results:** Clinical, angiographic and procedure-related characteristics of the patients did not show differences between groups. Most patients in the Titan-2® group were male (70%), mean age was 68.4 ± 12.9 years and 25% were diabetic. Stable symptomatic patients were prevalent (68%), 51% had three-vessel disease and ventricular function was preserved ($55.6 \pm 12.7\%$). The incidence of major adverse cardiovascular events at 1 year in the Titan-2® group was 21% (vs. 17%; $p = 0.59$), death was observed in 3% (vs. 2%; $p > 0.99$) of the patients, acute myocardial infarction in 5% (vs. 4%; $p > 0.99$) and a new revascularization procedure in 13% (vs. 11%; $p = 0.83$). Definitive stent thrombosis was not observed in either group. **Conclusions:** The Titan-2® stent showed similar results to those of the second-generation drug-eluting stents, which makes it attractive for use in the complex scenario of patients with multivessel coronary artery disease.

DESCRIPTORS: Percutaneous coronary intervention. Stents. Coated materials, biocompatible. Titanium.

¹ Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
² Hospital Samaritano Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Correspondencia a: Wilson Albino Pimentel Filho. Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo - Rua Maestro Cardim, 769 - Bela Vista - CEP: 01323-900 - São Paulo, SP, Brasil
Correo electrónico: wilpm@uol.com.br

Recibido el: 02/02/2014 • Aceptado el: 22/05/2014

El implante de stents coronarios se ha convertido en la intervención coronaria percutánea estándar, con un abordaje más seguro y con mejores resultados que la angioplastia con balón.^{1,2} Sin embargo, la reestenosis coronaria, aunque reducida, aún se mantiene como una limitación del procedimiento, resultando en la necesidad de procedimientos adicionales y costos incrementados.³ Los stents farmacológicos (SF) han reducido de manera significativa la pérdida luminal tardía y la reestenosis angiográfica así como la necesidad de nueva revascularización en comparación con los stents no farmacológicos.⁴ Esta reducción fue significativa en diversos escenarios clínicos y anatómicos,⁵⁻⁹ especialmente con los stents de segunda generación.⁸

El stent bioactivo Titan-2® (Hexacath, París, Francia) está aprobado para uso clínico en Europa, Asia, América del Norte, Centroamérica y Sudamérica, incluyendo Brasil, y ya han sido utilizadas más de 5 mil unidades en todo el mundo.^{10,11} Este stent posee plataforma de acero inoxidable recubierta con titanio-óxido nítrico, que ha mostrado reducir *in vitro* la agregación plaquetaria y la unión del fibrinógeno en comparación con los stents de metal convencionales. Los datos preliminares han demostrado un perfil de seguridad y eficacia similar al de los SF de primera y segunda generación en diversos escenarios clínicos.¹¹⁻¹⁸ Sin embargo, pocos estudios han abordado el desempeño del Titan-2® en el tratamiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) multivaso.

El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño del stent Titan-2® en pacientes portadores de EAC de múltiples vasos y compararlos con los SF de segunda generación.

MÉTODOS

Pacientes

En el período de enero de 2011 a diciembre de 2012, 284 pacientes fueron tratados en el Hospital Beneficencia Portuguesa de San Pablo con el stent Titan-2®, de los cuales 100 (35,2%) eran pacientes portadores de EAC multivaso y se seleccionaron para este análisis. Se excluyeron los casos cuya presentación clínica inicial fuese de infarto de miocardio con elevación del segmento ST, los que presentasen lesiones > 50% en el tronco de la arteria coronaria izquierda o a los que se realizó la intervención coronaria percutánea en puentes de vena safena. Este grupo se comparó a 100 pacientes, de un grupo de 304 (38,9%) con EAC multivaso tratados con SF de segunda generación con polímeros durables –Endeavor® (Medtronic, Minneapolis, EE.UU.) o Xience V® (Abbott Vascular, Santa Clara, EE.UU.)– y con polímeros biodegradables –BioMatrix® (Biosensors International, Singapur)–, durante el mismo período y en nuestra institución.

El estudio estuvo en conformidad con la Declaración de Helsinki en relación con la investigación en seres humanos y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Los stents

El stent Titan-2®, expansible por balón, combina una plataforma de acero inoxidable (316 L) de astas finas (0,0040 pulgadas) con células abiertas y conexión helicoidal. No está cubierto con polímeros o con fármacos antiproliferativos, pero está recubierto por un sistema matricial de titanio conectado al óxido nítrico, aplicado por deposición de vapor sobre la superficie del stent.

Los stents que sirvieron como control fueron el stent Endeavor®, que libera zotarolimus desde el polímero biocompatible fosforilcolina, aplicado a una plataforma de cromo-cobalto de astas finas; el stent Xience®, que libera everolimus desde un polímero biocompatible acrílico fluorado, aplicado a una plataforma de cobalto-cromo de astas finas; y el BioMatrix®, que libera biolimus A9 desde un polímero biodegradable de ácido poliláctico, aplicado a una plataforma de acero inoxidable de astas finas.

Procedimiento

Las intervenciones coronarias percutáneas se realizaron de acuerdo con las directrices actuales^{19,20} y la estrategia final del procedimiento se dejó a criterio del operador.

Durante el procedimiento se administró una dosis de 70 a 100 UI/kg de heparina no fraccionada y quedó a criterio del operador el uso de la glicoproteína IIb / IIIa. La pre dilatación no era obligatoria y se recomendó la pos dilatación de los stents en caso de estenosis residual > 20%, por estimación visual. La administración de la terapia antiplaquetaria dual, ácido acetilsalicílico (200 mg de ataque y 100 mg de mantenimiento) y clopidogrel (ataque de 300 a 600 mg y 75 mg de mantenimiento) debía comenzar, por lo menos, 24 horas antes del procedimiento. En los pacientes con síndromes coronarios agudos se recomendó una dosis de ataque de 600 mg de clopidogrel, 60 mg de prasugrel o 180 mg de ticagrelor. Después de la ICP, se mantuvo indefinidamente la terapia con ácido acetilsalicílico; clopidogrel, prasugrel (10 mg/día) o ticagrelor (90 mg/día) se mantuvieron durante un período de 1 a 3 meses para el Titan-2® y durante, como mínimo, 1 año para el grupo de los SF.

Desenlaces y seguimiento clínico

El *endpoint* primario del estudio fue la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) en el seguimiento de 12 meses. Los ECAM fueron definidos como deceso, infarto agudo de miocardio no fatal y necesidad de nueva revascularización. Todas las defunciones fueron consideradas cardíacas a menos que una causa no cardíaca pudiese ser claramente establecida por el estudio clínico y/o patológico. El diagnóstico de infarto de miocardio se basó en el desarrollo de nuevas ondas Q patológicas en más de dos derivaciones eletrocardiográficas contiguas y/o en la elevación de la isoenzima

MB de la creatina quinasa (CKMB), tres veces superior al límite normal después del procedimiento, durante la hospitalización o más de dos veces superior al límite normal después del alta hospitalaria. Se consideraron todas las nuevas revascularizaciones percutáneas o quirúrgicas. La trombosis del stent definitiva fue diagnosticada de acuerdo con los criterios de *Academic Research Consortium*.²¹

El seguimiento clínico se realizó a los 12 meses después del procedimiento y consistió en un contacto telefónico realizado según el protocolo institucional predefinido.

Análisis estadístico

Las variables categóricas están descritas como porcentajes y se compararon utilizando la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se describen como promedio y desviación estándar, y se compararon mediante la prueba *t* de Student. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características clínicas, anatómicas y del procedimiento de los pacientes se resumen en la Tabla 1 y no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La mayoría de los pacientes del grupo Titan-2® eran de sexo masculino (70%), con promedio de edad de $68,4 \pm 12,9$ años y 25% eran diabéticos (4% estaban utilizando insulina). Predominaron en la presentación clínica los cuadros estables (68%), 51% eran portadores de EAC triarterial y la función ventricular estaba preservada ($55,6 \pm 12,7\%$). En los pacientes tratados con stent de titanio-óxido nítrico con EAC triarterial, se trataron 135 lesiones. El 78% de éstas fueron tratadas con tres o más stents; los casos restantes (22%) fueron tratados con dos stents. En los pacientes con EAC biarterial, fueron tratadas 110 lesiones, 80% de los casos tratados con dos o más stents y con un stent en los demás casos. En los pacientes tratados con stents farmacológicos con EAC triarterial, 141 lesiones fueron tratadas con tres o más stents en el 77% de los casos y con dos stents el porcentaje restante. En los pacientes con EAC biarterial, fueron tratadas 11,5 lesiones, con dos o más stents el 78% de los casos y con un stent el porcentaje restante.

La incidencia de ECAM al cabo de 1 año en el grupo del Titan-2® fue del 21% (frente a 17%; $p = 0,59$), el deceso ocurrió en el 3% (frente al 2%; $p > 0,99$) de los pacientes, infarto de miocardio en el 5% (frente a 4%; $p > 0,99$) y nuevo procedimiento de revascularización miocárdica en 13% (frente a 11 %; $p = 0,83$), predominantemente a expensas de una nueva ICP en más de tres cuartas partes de los casos (Tabla 2). No fueron constatadas trombosis del stent definitivas en ninguno de los grupos.

DISCUSIÓN

En este estudio, hemos demostrado que los resultados clínicos al cabo de 1 año del implante del stent Titan-2® en

un entorno clínico y anatómico de mayor complejidad (pacientes con EAC multivaso, con alrededor del 25% de diabéticos y predominio de lesiones tipo B2/C según la clasificación de la *American Heart Association/American College of Cardiology*), fueron similares a los resultados del grupo de pacientes que recibieron implantes de SF de segunda generación con polímeros duraderos o biodegradables.

Las modificaciones de la superficie y de las propiedades del material del stent pueden tener consecuencias importantes para la hiperplasia neointimal después de su implante. Los implantes metálicos pueden inducir al intercambio de electrones y protones, así como a la formación de enlaces de moléculas orgánicas-iones en tejidos vivos. La activación de proteínas, la toxicidad celular y la estimulación de las plaquetas, monocitos/macrófagos y fibroblastos pueden contribuir a la reestenosis.²²

Tanto el acero inoxidable como el cromo-cobalto contienen cantidades significativas de níquel, cromo y molibdeno que pueden ser liberadas del stent e inducir las reacciones tisulares mencionadas. Son bien conocidas las reacciones inflamatorias y alérgicas que inducen la formación de nuevo tejido alrededor de aleaciones de metales que contienen níquel en los pacientes con implantes dentales y ortopédicos.²³ Y es razonable suponer que los stents que contienen níquel y otros elementos pueden aumentar la hiperplasia neointimal.

Varios tipos de revestimientos para los stents se han utilizado para crear una barrera biológicamente inerte entre la superficie de la prótesis metálica y la sangre circulante, pero ninguno ha disminuido y otros, como el oro, aumentaron las tasas de reestenosis. Una evaluación de cinco diferentes polímeros biodegradables y tres no biodegradables mostraron reacciones inflamatorias con posterior engrosamiento neointimal coronario, que no era esperado si nos basamos en los ensayos *in vitro*. Se ha especulado que los procesos inflamatorios pueden contribuir a la reestenosis coronaria y, posiblemente, a la trombosis tardía. Por lo tanto, hay una necesidad de mejorar las características de los stents metálicos, aunque sean plataformas para la liberación de fármacos antiproliferativos.

El titanio es el material de elección para los implantes biomédicos, especialmente en los implantes dentales y ortopédicos debido a su biocompatibilidad superior y a su resistencia a la corrosión. Sin embargo, el procesamiento de este metal es difícil y los costos de producción son prohibitivos. En contraste, las aleaciones de titanio, tales como el titanio-óxido nítrico, se pueden utilizar más fácilmente, a un costo razonable, y se aplican a superficies de acero inoxidable por deposición física de vapor. Las superficies de titanio-óxido nítrico demostraron experimentalmente que pueden reducir la unión de las plaquetas y el fibrinógeno, en comparación con el acero inoxidable.²⁵ Además, la hiperplasia neointimal se redujo en un 50%, según el modelo porcino, comparado con el stent de acero inoxidable.²⁶

TABLA 1
Características clínicas, angiográficas y del procedimiento

	Stent titanio-óxido nítrico (n = 100/201 vasos/245 lesiones)	Stent farmacológico (n = 100/203 vasos/256 lesiones)	Valor de p
Edad, años	68,4 ± 12,9	64,5 ± 8,7	0,61
Sexo masculino, (%)	70,0	67,0	0,56
Índice de masa corporal, kg/m ²	28 ± 4,3	29 ± 4,5	0,11
Tabaquismo actual, %	15,0	16	0,93
Hipertensión arterial, (%)	72,0	78,0	0,77
Dislipidemia, %	75,0	74,0	0,88
Diabetes, %	25,0	26	0,86
Utilizando insulina, %	4,0	5,0	0,88
Infarto de miocardio previo, (%)	28,0	29,0	0,88
Intervención coronaria percutánea previa, (%)	2,0	0,0	0,86
Cirugía de revascularización miocárdica anterior, (%)	2,0	1,9	0,81
Enfermedad pulmonar crónica, %	10,0	15,0	0,39
Enfermedad carotídea, %	10,0	8,0	0,81
Enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores, %	7,0	7,0	>0,99
Cáncer, %	3,0	3,0	>0,99
Presentación clínica, %			0,17
Angina estable	52,0	53,0	
Angina inestable	32,0	35,0	
Isquemia silenciosa	16,0	12,0	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, %	55,6 ± 12,7	57,5 ± 13,9	0,66
Número de vasos tratados, %			0,67
2	49,0	45,0	
3	51,0	55,0	
Vasos tratados, (%)			0,89
Descendente anterior	42,8	46	
Coronaria derecha	29,9	33	
Circunfleja	27,3	21	
Tipo da lesión (<i>American Heart Association/American College of Cardiology</i>), %			0,29
A/B1	29,8	27,0	
B2/C	70,2	73,0	
Diámetro del vaso, mm	2,75 ± 0,9	2,85 ± 0,8	0,88
Longitud del vaso, mm	13 ± 3,8	14 ± 3,9	0,89

TABLA 2
Frecuencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en el período de 1 año

	Stent de titanio-óxido nítrico (n = 100)	Stent farmacológico (n = 100)	Valor de p
Deceso, %	3,0	2,0	>0,99
Infarto de miocardio, %	5,0	4,0	>0,99
Deceso o infarto de miocardio, %	8,0	6,0	0,78
Revascularización de la lesión tratada, %			0,83
Cirugía de revascularización miocárdica	4,0	3,0	
Intervención coronaria percutánea	9,0	8,0	
Eventos cardiovasculares adversos mayores	21,0	17,0	0,59

En comparación con los stents convencionales, los stents recubiertos con titanio-óxido nítrico demostraron ser superiores al reducir la reestenosis y los eventos cardiovasculares adversos mayores.^{10,25,27} En el caso de los SF de primera y segunda generación, en varios estudios,¹¹⁻¹⁸ pero no en todos,^{27,28} se constató que el Titan-2® mostró beneficios similares a los SF sin la necesidad de doble antiagregación plaquetaria prolongada (más de 1 mes para los pacientes estables y por encima de 3 meses para aquellos con síndromes coronarios agudos), porque no se observó trombosis tardía.¹⁷

Limitaciones del estudio

Los resultados de este estudio deben interpretarse en el contexto de las siguientes limitaciones: se trató de un estudio no aleatorio y por lo tanto sujeto a sesgos de selección; la población de pacientes fue pequeña para detectar diferencias en los eventos clínicos de menor incidencia; la información clínica se obtuvo principalmente a través de nuestro equipo o mediante contacto telefónico con el médico de cabecera; no hubo seguimiento de largo plazo (> 1 año).

CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que el stent Titan-2® tiene un perfil de seguridad y eficacia similar al de los stents farmacológicos de segunda generación, lo que lo hace atractivo para su utilización en el tratamiento, teniendo en cuenta la compleja situación de los pacientes con enfermedad coronaria multivasa, particularmente cuando no se pretende utilizar terapia de doble antiagregación plaquetaria durante un tiempo más prolongado.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

1. Fischman DL, Leon MB, Bairn DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al.; Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501.
2. Serruys P, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95.
3. Peterson ED, Cowper PA, DeLong ER, Zidar JP, Stack RS, Mark DB. Acute and long-term cost implications of coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1610-8.
4. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2007;28(1):26-32.
5. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2013;368(3):254-65.
6. Centemero MP, Cherobin JC, De Conti KVF, Ohe LN, Mallmann N, Farkouh ME, et al. Doença arterial coronária e diabetes: do tratamento farmacológico aos procedimentos de revascularização. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2009;17(3):398-413.
7. Pinheiro LFM, Pimentel Filho WA, Custódio WB, Fioroto WB, Soares Neto MM. Treatment of acute myocardial infarction with placement of drug eluting stents. *Int J Atheroscler.* 2007;2:265-71.
8. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6625.
9. Buchanan GL, Chieffo A, Bernelli C, Montonfano M, Carlino M, Latib A, et al. Two-year outcomes following unprotected left main stenting with first vs. new-generation drug-eluting stents: the FINE registry. *EuroIntervention.* 2013;9(7):809-16.
10. Sant'Anna FM, Batista LA, Brito MB, Menezes S, Ventura FM, Buczynski L, et al. Estudo randomizado e comparativo da intervenção coronária percutânea com stents recobertos por titânio-óxido nítrico ou de Aço Inoxidável em pacientes com doença arterial coronária: estudo RIO. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2009;17(1):69-75.
11. Angioi M, Barragan P, Cattan S, Collet F, Dupouy P, Durand P, et al. French Ministry of Health prospective multicentre study using bio-active stents coated with titanium nitride oxide: the EVIDENCE registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(2):60-7.
12. Karjalainen P, Ylitalo A, Juhani Airaksinen KE. Titanium and nitride oxide coated stents and paclitaxel eluting stents for coronary revascularization in an unselected population. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(10):462-8.
13. Karjalainen P, Ylitalo A, Juhani Airaksinen KE. Real world experience with TITAN® stent: a 9-month follow-up report from the Titan PORI Registry. *EuroIntervention.* 2006;2(2):187-91.
14. Giraud-Sauveur Y. TITAN 2 Bio-active stent (BAS) with titanium-nitride. *EuroIntervention.* 2008;3(4):526-8.
15. Karjalainen P. Titan 2 Stent vs. Xience V Stent: 18-month follow-up of the BASE-ACS Randomized Trial [Internet]. [cited 2014 Apr 12]. Available from: <http://www.pcronline.com/Lectures/2012>
16. Romppanen H, Nammas W, Kervinen K, Mikkelsen J, Pietilä M, Lalmann J, et al. Outcome of ST-elevation myocardial infarction versus non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with titanium-nitride-oxide-coated versus everolimus-eluting stents: insights from the BASE-ACS trial. *Minerva Cardioangiol.* 2013;61(2):201-9.
17. Limacher A, Räber L, Laube E, Lauterburg A, Löttscher S, Hess N, et al. Clinical long-term outcome after implantation of titanium nitride-oxide coated stents compared with paclitaxel- or sirolimus-eluting stents: propensity-score matched analysis. *EuroIntervention.* 2012;7(9):1043-50.
18. Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JK, Rivero-Crespo F, Romppanen H, Sia J, et al. A prospective randomised comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *EuroIntervention.* 2012;8(3):306-15.
19. Gubolino LA, Mangione JA, Silva SS, Queiroga MAC, Marin-Neto JA. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Qualidade Profissional e Institucional, Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista - III Edição - 2013. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101 Supl. 4:1-58.
20. Harold JG, Bass TA, Bashore TM, Brindis RG, Brush JE Jr,

- Burke JA, et al. ACCF/AHA/SCAI 2013 update of the clinical competence statement on coronary artery interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (Writing Committee to Revise the 2007 Clinical Competence Statement on Cardiac Interventional Procedures). *J Am Col Cardiol*. 2013;62(4):357-96.
21. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al.; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51
22. Mosseri M, Miller H, Tamarit I, Plich M, Hasin Y, Brizines M, et al. The Titanium-NO Stent: results of a multicenter registry. *EuroIntervention*. 2006;2(2):192-6.
23. Steinemann SG. Metal implants and surface reactions. *Injury*. 1996;27 Suppl 3:SC16-22.
24. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;94(7):1690-7
25. Windecker S, Simon R, Lins M, Klauss V, Eberli FR, Roffi M, et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation*. 2005;111(20):2617-22.
26. Windecker S, Mayer I, De Pasquale G, Maier W, Dirsch O, De Groot P, et al. Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2001;104(8):928-33
27. Moschovitis A, Simon R, Seidenstücker A, Klauss V, Baylacher M, Lüscher TF, et al. Randomized comparison of titanium-nitride-oxide coated stents with bare metal stents: five year follow-up of the TiNOX trial. *EuroIntervention*. 2010;6(1):63-8.
28. López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Doncel-Vecino LJ, Merchán-Herrera A, Pomar-Domingo F, Martínez-Romero P, et al. A Randomized study to compare bioactive titanium stents and everolimus-eluting stents in diabetic patients (TITANIC XV): 1-year results. *Rev Esp Cardiol*. 2014 Apr 3. [Publicado electrónicamente antes de la versión impresa]