

Metas terapéuticas en pacientes con angina refractaria crónica

Mauricio G. Cohen^a, Mario Pascual^a, Benjamin M. Scirica^b y E. Magnus Ohman^c

^aFacultad Miller de Medicina. Universidad de Miami. Miami. Florida. Estados Unidos.

^bHospital Brigham and Women's. Boston. Massachusetts. Estados Unidos.

^cCentro Médico de la Universidad de Duke. Durham. North Carolina. Estados Unidos.

La angina refractaria constituye un importante reto clínico para la medicina actual. A pesar del amplio uso de las estatinas y del perfeccionamiento de las técnicas de revascularización, una parte importante de los pacientes con una función ventricular izquierda preservada y sin arritmias con peligro para la vida continúan presentando síntomas, con una angina grave debilitante. Dado que las tasas de eventos cardíacos mayores en esa población son relativamente bajas, las metas principales del tratamiento deben ser no sólo la prolongación de la supervivencia, sino también la mejora de la calidad de vida. La modificación enérgica de los factores de riesgo mediante tratamientos basados en la evidencia, con objeto de estabilizar el proceso de la enfermedad y mejorar la supervivencia, debe constituir el tratamiento de base en todos estos pacientes. No deben pasarse por alto las posibilidades de revascularización. Deben aplicarse estrategias complementarias para elevar el umbral anginoso, ya sea mediante la reducción de la demanda de oxígeno, ya sea mediante la mejora de la hemodinámica para aumentar el aporte de oxígeno miocárdico. En esta revisión se presenta una actualización sobre las estrategias y las metas terapéuticas y se resalta la necesidad de un enfoque multidisciplinario del tratamiento de los pacientes con angina refractaria.

Palabras clave: Angina de pecho. Enfermedad coronaria. Aterosclerosis. Calidad de vida.

Therapeutic Goals in Patients with Refractory Chronic Angina

Refractory angina presents a major clinical challenge for everyday medical practice. Despite the widespread use of statins and improvements in revascularization techniques, a substantial proportion of patients with preserved left ventricular function and no life-threatening arrhythmias remain symptomatic, with severe debilitating angina. Because the rate of major cardiac events in this population is relatively low, the major aim of therapy should be not only to prolong survival but also to improve quality of life. The cornerstone of therapy for all these patients should be the aggressive modification of risk factors using evidence-based treatment, with the aim of stabilizing the disease process and improving overall survival. No opportunity for revascularization should be overlooked. Complementary approaches should be implemented to raise the angina threshold by either reducing oxygen demand or improving hemodynamics to increase myocardial oxygen supply. This review provides an update on therapeutic techniques and goals, and reinforces the need for a multidisciplinary approach to the management of patients with refractory angina.

Key words: Angina pectoris. Coronary artery disease. Atherosclerosis. Quality of life.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

EL PROBLEMA

La angina refractaria constituye un importante reto clínico para la medicina cardiovascular actual. A medida que evolucionan las estrategias terapéuticas, se produce un aumento de la expectativa de vida en la cardiopatía isquémica y hay más pacientes que llegan a fases avanzadas de esta enfermedad. Gracias al mejor conocimiento existente del proceso patológico y a los avances tecnológicos, la revascularización coronaria mediante una cirugía de *bypass*

coronario o mediante intervenciones coronarias percutáneas (ICP) se ofrece actualmente a una amplia gama de pacientes de alto riesgo. La introducción de los *stents* liberadores de fármacos en la práctica clínica habitual ha reducido las tasas de reestenosis a sólo un dígito y ha ampliado las indicaciones de la ICP a pacientes que no son buenos candidatos a tratamiento operatorio y presentan estenosis de la coronaria principal izquierda no protegida o diabetes mellitus con enfermedad microvascular difusa¹. De igual modo, un uso más generalizado de los importantes avances que se han producido en la revascularización quirúrgica, como el *bypass* coronario *off-pump* (sin uso de *bypass* cardiopulmonar) y los injertos arteriales, ha aportado importantes mejoras en los resultados quirúrgicos². A pesar de estos avances, una proporción considerable de los pacientes con

Correspondencia: Dr. M.G. Cohen.
University of Miami Hospital.
1400 N.W. 12th Avenue, Room 1179. Miami. FL 33136. Estados Unidos.
Correo electrónico: mgcohen@med.miami.edu

una fracción de eyección ventricular izquierda preservada y sin arritmias que comporten peligro para la vida continúan presentando síntomas, con una angina grave debilitante, a causa de la progresión de la enfermedad aterosclerótica nativa combinada con fracaso o imposibilidad de la revascularización. En un estudio prospectivo observacional, Hemingway et al³ señalaron que la tasa de persistencia de angina en el seguimiento realizado a 1 año era de un 52% de los pacientes tratados con ICP y de un 40% de los tratados con cirugía de *bypass* coronario. Resultados similares se observaron en el ensayo multicéntrico, internacional y aleatorizado Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS), en el que solamente un 19% de los pacientes tratados con ICP y un 38% de los tratados con *bypass* coronario no presentaban angina ni recibían tratamiento antianginoso en el seguimiento a 1 año⁴. Además, en un metaanálisis de once ensayos aleatorizados de comparación de la ICP con el tratamiento médico en pacientes estables con enfermedad coronaria crónica, la ICP no aportó beneficio alguno en cuanto a la supervivencia⁵.

DEFINICIÓN DE LA ANGINA REFRACTARIA

El European Society of Cardiology Joint Study Group⁶ ha definido la angina refractaria como «un trastorno crónico (> 3 meses de evolución) caracterizado por una angina causada por una insuficiencia coronaria en presencia de una enfermedad coronaria que no puede controlarse con una combinación de tratamiento médico, angioplastia y cirugía de *bypass* coronario. Debe establecerse clínicamente que la presencia de una isquemia miocárdica reversible es la causa de los síntomas». En múltiples estudios clínicos se ha observado que el riesgo de mortalidad a 1 año en este grupo de pacientes es relativamente bajo^{7,8}. Por ejemplo, la estimación del tamaño muestral del ensayo Impact of Nicorandil in Angina (IONA), en el que participaron pacientes en alto riesgo con angina crónica estable, se basó en el supuesto de una tasa de episodios del 13% tras una media de seguimiento de 21 meses para la variable de valoración combinada de muerte coronaria, infarto de miocardio (IM) no mortal u hospitalización no programada por dolor torácico, y una tasa de episodios del 8% para la variable combinada de muerte coronaria o infarto de miocardio no mortal⁹. La tasa real de mortalidad por todas las causas tras una media de seguimiento de 1,6 años en el ensayo IONA fue del 4,3% en el grupo de nicorandil y del 5% en el grupo placebo¹⁰. En un estudio más reciente del Duke Cardiovascular Databank, en el que se incluyó a pacientes no seleccionados que presentaban angina y una enfermedad coronaria grave (estenosis $\geq 75\%$ en dos o tres vasos epicárdicos principales), la tasa de mortalidad a

1 año fue del 11% en los pacientes que no fueron tratados inicialmente con una revascularización. Es de destacar que solamente en un 9,5% de estos pacientes se realizaron posteriormente intervenciones de revascularización durante el seguimiento¹¹.

Así pues, las tasas de eventos relativamente moderadas o bajas en esta población indican que el objetivo del tratamiento debe centrarse principalmente en mejorar la calidad de vida (CdV), siempre y cuando no surjan nuevas posibilidades de revascularización para el paciente y éste esté recibiendo ya un tratamiento médico óptimo.

METAS GENERALES DEL TRATAMIENTO: MEJORA DE LA ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS BASADOS EN LA EVIDENCIA

Modificación de factores de riesgo

De manera similar a lo que ocurre en otros pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica, los principales determinantes de la mortalidad en los pacientes con angina refractaria son la mayor edad, el sexo masculino, la fracción de eyección baja, la gravedad de la enfermedad coronaria, el IM previo y la diabetes mellitus⁷. Así pues, los tratamientos médicos para esta población de pacientes deben dividirse en dos grupos con finalidades distintas. El primero incluye los tratamientos que estabilizan la aterosclerosis, previenen la progresión de la enfermedad, reducen los episodios coronarios recurrentes, preservan la función ventricular izquierda y mejoran la supervivencia total. El otro grupo de tratamientos tiene como finalidad elevar el umbral anginoso mediante la reducción de la demanda de oxígeno o la mejora de las condiciones hemodinámicas para elevar el aporte de oxígeno miocárdico. Los objetivos del primer grupo pueden alcanzarse mediante la modificación agresiva de los factores de riesgo y el uso de tratamientos médicos basados en la evidencia¹². Los tratamientos farmacológicos recomendados incluyen ácido acetilsalicílico, tienopiridinas (para pacientes con alergia a ácido acetilsalicílico o tras una ICP), bloqueadores beta, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, hipolipemiantes, nitratos de acción prolongada, anticoagulación de baja intensidad e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA). El tratamiento con estatinas parece desempeñar un papel clave en el tratamiento de los pacientes con angina crónica, por sus efectos de reducción de las concentraciones de lípidos y por sus llamados efectos pleotrópicos. Dichos efectos engloban una mejora de la disfunción endotelial, un aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico, propiedades antioxidantes, inhibición de las respuestas

inflamatorias y estabilización de las placas de aterosclerosis¹³. En el ensayo Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL), la reducción intensiva de los lípidos con el empleo de 80 mg de atorvastatina durante 18 meses se asoció a una reducción significativa de la progresión del volumen de placa ateromatosa medido con ecografía intravascular, en comparación con una pauta de tratamiento moderado consistente en 40 mg de pravastatina¹⁴. Los efectos observados en cuanto a la estabilización de la placa se tradujeron en un beneficio clínico significativo en el ensayo multicéntrico a gran escala Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT-TIMI 22). Ese estudio asignó aleatoriamente a 4.162 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) las mismas pautas de tratamiento hipolipemiante que se utilizaron en el ensayo REVERSAL. Tras una media de seguimiento de 24 meses, las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en los grupos de atorvastatina y pravastatina fueron de 62 y 92 mg/dl, respectivamente. Esta diferencia se asoció a una reducción del riesgo relativo del 16% para la variable principal del estudio (muerte, IM, rehospitalización por angina inestable, intervenciones de revascularización o ictus) en el grupo en el que se aplicaba el tratamiento intensivo¹⁵. Los resultados de estos ensayos motivaron un cambio en las recomendaciones para el tratamiento hipolipemiante, para pasar a establecerlo en unas concentraciones de cLDL < 70 mg/dl en los pacientes con alto riesgo¹⁶.

A pesar de la amplia difusión de las guías para el tratamiento clínico¹², diversos estudios de registro realizados en distintos contextos han indicado que, en realidad, los tratamientos de eficacia probada para los pacientes que son candidatos ideales para ellos están infrautilizados en la práctica clínica real. La Euro Heart Survey puso de relieve que el uso de fármacos antianginosos y de prevención secundaria está lejos de lo ideal en Europa. En ese registro multinacional se incluyó a un total de 3.779 pacientes con angina estable. A pesar de que todos los pacientes del registro habían sido evaluados por un cardiólogo, el uso de ácido acetilsalicílico fue del 78%; el de estatinas, del 48%; el de bloqueadores beta, del 67%; el de nitratos, del 61%; el de antagonistas del calcio, del 27%, y el de IECA, del 40%¹⁷. Se ha considerado que una importante razón para no prescribir bloqueadores beta es sus posibles efectos secundarios. Sin embargo, hay pruebas claras de que la creencia general en que el tratamiento con estos fármacos se asocia a riesgos importantes de aparición de síntomas depresivos, fatiga y disfunción sexual no está respaldada por datos de ensayos clínicos¹⁸.

En Estados Unidos, el Cardiovascular Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP) tuvo como objetivo iniciar el empleo de tratamientos basados en la evidencia, como ácido acetilsalicílico, fármacos hipolipemiantes (objetivo de LDL $\leq$ 100 mg/dl), bloqueadores beta e IECA, junto con asesoramiento en cuanto a dieta y ejercicio, en pacientes con una enfermedad coronaria establecida y antes del alta del hospital. El programa se puso en marcha en 1994 y utilizó diversos instrumentos diseñados para facilitar el inicio del tratamiento durante la hospitalización de pacientes sin contraindicaciones. En el seguimiento realizado al cabo de 1 año, los pacientes participantes en el CHAMP presentaron un sustancialmente superior uso de medicamentos basado en la evidencia, como ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta, estatinas e IECA, en comparación con los pacientes tratados en un periodo anterior a la aplicación del programa. Y lo que es más importante, tal como se muestra en la figura 1, la adherencia a los tratamientos recomendados comportó una reducción significativa de los episodios isquémicos recurrentes, la insuficiencia cardíaca, las rehospitalizaciones y la mortalidad a 1 año¹⁹.

Posibles efectos beneficiosos con el tratamiento médico óptimo

En el ensayo Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), se evaluó el uso del tratamiento médico óptimo en comparación con la ICP combinada con un tratamiento médico óptimo en pacientes con angina crónica estable. Se incluyó en el estudio a 2.287 pacientes con estenosis de al menos un 70% en uno o varios vasos. El ensayo hizo gran hincapié en el tratamiento médico y en la intervención respecto al estilo de vida, según lo indicado por las directrices, en ambos grupos de tratamiento. Las tasas de cumplimiento observadas al cabo de 1, 3 y 5 años fueron del 95, el 95 y el 94% en el uso de ácido acetilsalicílico; del 95, el 92 y el 93% en el de estatinas, y del 89, el 86 y el 86% en el de bloqueadores beta, respectivamente. Las altas tasas de cumplimiento produjeron una modificación sustancial de los factores de riesgo, y se alcanzaron concentraciones de LDL < 85 mg/dl en el 70% de los pacientes, así como los objetivos de presión arterial (presión arterial sistólica < 130 mmHg y presión arterial diastólica < 85 mmHg) en el 65 y el 94% de los pacientes, respectivamente. Debe señalarse que estas tasas de cumplimiento rara vez se alcanzan en la práctica clínica habitual. Hubo una mejora significativa de la ausencia completa de síntomas anginosos en el grupo de ICP en comparación con el grupo de tratamiento médico al cabo de 1 y 3 años

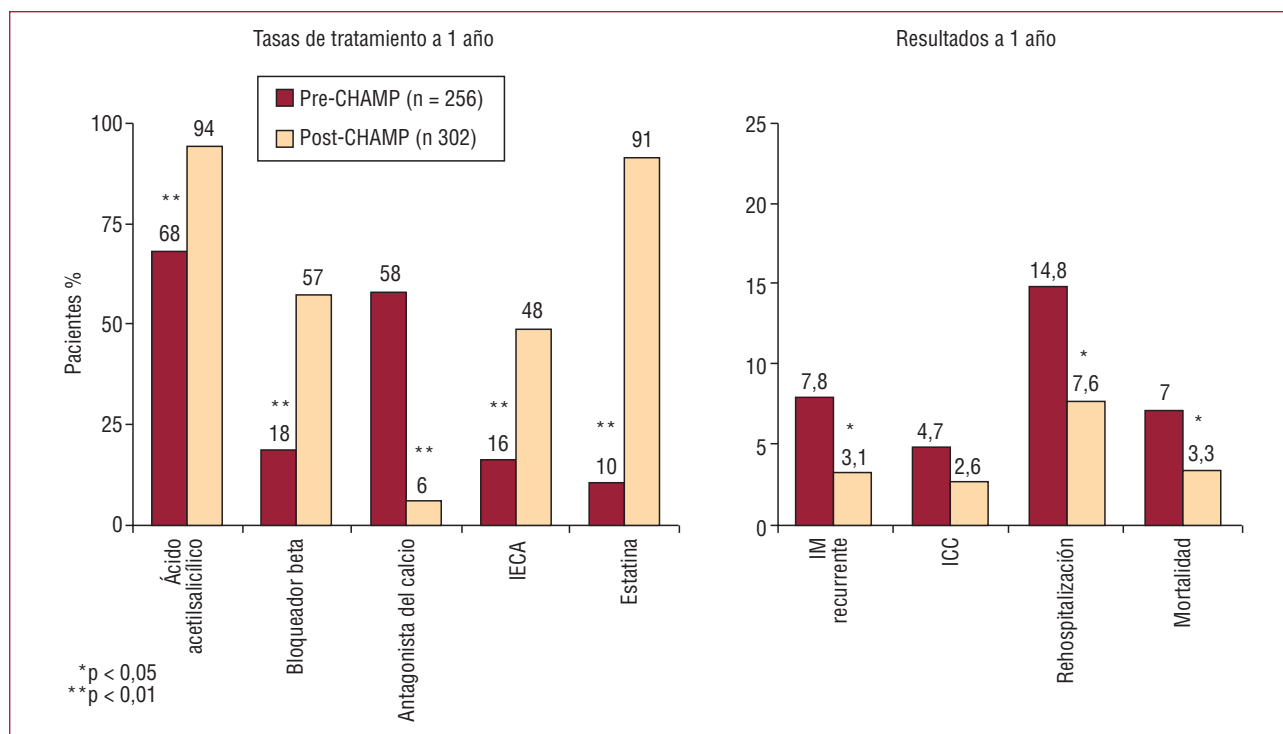


Fig. 1. La adherencia a los tratamientos recomendados produce una mejora de los resultados. Resultados del programa CHAMP¹⁸. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina; IM: infarto de miocardio.

(el 66 frente al 58% y el 72 frente al 67%, respectivamente). Sin embargo, estas diferencias desaparecieron en el examen realizado a los 5 años. La necesidad de revascularización por síntomas anginosos graves o por el agravamiento de estos síntomas fue inferior en el grupo de ICP en comparación con el grupo de tratamiento médico (el 21,1 frente al 32,6%; $p < 0,001$). El ensayo COURAGE no observó diferencias significativas en cuanto a muerte o IM no mortal tras una media de seguimiento de 4,6 años, al comparar el grupo de ICP con el de tratamiento médico óptimo²⁰. Sin embargo, extrapolar los resultados del ensayo COURAGE a la práctica clínica resulta problemático por varias razones. Finalmente sólo se incluyó a un 6% del total de pacientes examinados para su posible inclusión. Todos los pacientes fueron incluidos tras la obtención de una angiografía, y se excluyó a los que presentaban una anatomía de alto riesgo, lo cual implica la introducción de un sesgo de selección. Además, los resultados no corresponden a la práctica clínica actual, dado el muy escaso uso de *stents* liberadores de fármacos, que fue inferior al 3%.

En un contexto de estudio más agudo, el registro CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) puso de manifiesto que el uso de las recomendaciones basadas en la evidencia continúa siendo subóptimo, y ello comporta

un aumento de la morbilidad y la mortalidad intrahospitalarias²¹.

Tratamiento de las causas secundarias de angina

Otros objetivos terapéuticos generales que no se debe pasar por alto son la evaluación y la corrección de anemia, hipertiroidismo, hipoxemia, estrés psicológico y taquiarritmias (tabla 1). En los últimos años, la anemia ha surgido como nuevo factor de riesgo independiente para una evolución cardiovascular adversa. En el estudio de base poblacional Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), la presencia de anemia, definida como un valor de hemoglobina ≤ 12 g/dl en las mujeres y ≤ 13 g/dl en los varones, se asoció a un aumento del 40% en la frecuencia de episodios cardiovasculares, definidos como IM definido o probable, angioplastia coronaria, *bypass* arterial coronario o muerte cardiovascular definida, en un total de 14.410 individuos²².

Reevaluación de las posibilidades de revascularización

Además de estas medidas generales, es preciso que cardiólogos intervencionistas y cirujanos cardiorráquicos con un nivel avanzado de experiencia vuelvan a valorar periódicamente la anatomía coronaria de los pacientes con angina refractaria.

TABLA 1. Medidas generales para el tratamiento de la angina refractaria

Medida	Recomendación	Nivel de evidencia
Farmacológica		
Ácido acetilsalicílico	I	A
Clopidogrel (si está contraindicado el uso de ácido acetilsalicílico)	IIb	B
Bloqueadores beta	I	A
Antagonistas del calcio (si está contraindicado el uso de bloqueadores beta)	I	B
Nitratos de acción prolongada	I	B
Tratamiento hipolipemiante	I	A
IECA (en presencia de ICC o FE $\leq$ 40%)	I	A
Anticoagulación oral de baja intensidad	IIb	B
Modificación de factores de riesgo		
Control de la hipertensión (< 140/90 o < 130/80 mmHg en DM o ERC)	I	A
Terapia para dejar de fumar	I	B
Actividad física (rehabilitación cardíaca)	I	B
Tratamiento de la DM	I	B
Asesoramiento y modificación de la dieta (reducción de peso en pacientes obesos con hipertensión, DM o hiperlipemia)	I	B
Evaluación y corrección		
Anemia	I	C
Disfunción tiroidea		
Tratamiento del estrés (ansiedad o depresión)		
Taquiarritmias		
Hipoxemia		
Otras cardiopatías		

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FE: fracción de eyección; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

De hecho, en la práctica clínica, la infrautilización de técnicas de revascularización es notable en pacientes a los que son aplicables. Un estudio multicéntrico llevado a cabo en Reino Unido indicó que el 34 y el 26% de los pacientes tratados inicialmente con medicación eran candidatos apropiados para la revascularización mediante ICP y *bypass* arterial coronario, respectivamente, según lo indicado por una escala de nueve puntos destinada a valorar las indicaciones clínicas específicas. A lo largo de un seguimiento de 2,5 años, estos pacientes que recibieron tratamiento médico presentaron una mortalidad y una prevalencia de angina superiores a las de los pacientes que fueron tratados con revascularización. Los candidatos apropiados para la ICP que recibieron tratamiento médico presentaron una mayor probabilidad de sufrir angina en el seguimiento (*odds ratio* [OR] = 1,97; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,29-3). De igual modo, los pacientes clasificados como candidatos apropiados para *bypass* coronario pero que recibieron tratamiento médico presentaron una mayor probabilidad de sufrir angina en el seguimiento (OR = 3,03; IC del 95%, 2,08-4,42). Además, estos pacientes aptos para *bypass* y tratados médicamente tuvieron una probabilidad de fallecer o sufrir un IM no mortal más elevada durante el seguimiento (razón de riesgos [HR] = 4,08; IC del 95%, 2,82-5,93)³. Estos datos concuerdan con los de un reciente metaanálisis de 28 ensayos prospectivos y aleatorizados

de pacientes con arteriopatía coronaria no aguda, que mostraron que los pacientes a los que se practicaba una revascularización mediante *bypass* arterial coronario o ICP tenían una mortalidad a 1 año inferior (OR = 0,74; IC del 95%, 0,63-0,88) a la de los pacientes que recibieron solamente tratamiento médico²³.

El empleo de *stents* liberadores de fármacos debe ser el método de intervención preferido para los pacientes con angina refractaria crónica. En un metaanálisis de efectos aleatorios y de red en el que se incluyeron 63 ensayos con un total de 25.388 pacientes, se puso de manifiesto una reducción significativa de la necesidad de revascularización de la lesión o el vaso tratado, favorable al empleo de *stents* liberadores de fármacos, en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento, así como de los *stents* liberadores de fármacos en comparación con la angioplastia con balón simple²⁴.

METAS ESPECÍFICAS DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON ANGINA REFRACTARIA

Calidad de vida

Importancia de la calidad de vida

Por definición, los pacientes diagnosticados de angina refractaria son aquellos en los que han

fracasado todos los tratamientos estándares recomendados para la angina crónica estable y cuya anatomía coronaria no es apropiada para una revascularización según la valoración efectuada por un cirujano cardiorotorácico y un cardiólogo intervencionista. En consecuencia, los tratamientos utilizados en esta situación deben ir destinados a mejorar la CdV del paciente sin comprometer con ello su cantidad de vida. El grado de alteración de la CdV en los pacientes con una enfermedad coronaria establecida ha sido bien definido en el ensayo Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA), en el que se comparó la ICP con el *bypass* coronario en 1.011 pacientes. Ese estudio puso de manifiesto que la angina persiste en aproximadamente un 15-20% del total de pacientes a los 3 años de la intervención de revascularización. En este grupo de pacientes, la presencia y la gravedad de la angina tuvieron una notable influencia en la CdV, pues afectan a todos los aspectos del estado de salud percibida, como el nivel de energía, el sueño, las reacciones emocionales, el aislamiento social y la movilidad física. Además, la angina tuvo una repercusión negativa en la situación laboral²⁵. Se obtuvieron unos resultados similares en el posterior ensayo RITA-2, en el que se comparó el tratamiento médico con el de ICP en 1.018 pacientes. En dicho estudio, la CdV se vio afectada no sólo por la presencia de angina, sino también por la dificultad respiratoria y una disminución de la capacidad de ejercicio²⁶.

A pesar de que no hay datos específicos que relacionen la CdV y la mortalidad en los pacientes con angina refractaria, se ha demostrado que la CdV determina el pronóstico en los pacientes con una amplia gama de trastornos cardíacos. En los Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), en los que participaron 5.025 pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, la valoración basal de la CdV, y más concretamente de los dominios de actividades de la vida diaria y de salud general notificada por el paciente de la escala Short Form Health Survey-36 (SF-36), predijeron de manera independiente la mortalidad y la rehospitalización en los pacientes asintomáticos y sintomáticos²⁷. Un subestudio del ensayo Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival (EPHESUS) puso de relieve que el estado de salud en el periodo inmediato después del alta hospitalaria se asocia fuertemente con la tasa posterior de hospitalizaciones y de muerte a 1 año en los pacientes con insuficiencia cardíaca después de un IM²⁸. Rumsfeld et al²⁹ examinaron esta misma cuestión en 2.480 pacientes a los que se había practicado un *bypass* arterial coronario en 14 hospitales del Veteran Affairs de Estados Unidos. Se observó que los dominios de actividades de la vida diaria y de salud general tenían una asociación

independiente con la mortalidad por todas las causas a los 36 meses. En una cohorte de 945 pacientes tratados en hospitales públicos australianos por angina inestable, IM, cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardíaca, Dixon et al³⁰ observaron que los pacientes con una CdV deficiente tenían a los 8 meses de seguimiento una probabilidad de sufrir una evolución adversa (muerte o rehospitalización urgente), incluso después de introducir un ajuste para otras variables pronósticas clínicas, 2 veces mayor que los pacientes con una puntuación de CdV más alta. En el amplio ensayo IONA, con un total de 5.126 pacientes con angina crónica estable, el factor predictivo más potente para la muerte cardíaca y/o el IM no mortal fue la clase de la angina en la situación basal, que es uno de los más importantes factores determinantes de la CdV. La muerte cardíaca o el IM no mortal en el ensayo IONA obtuvieron HR ajustada = 2,17 (IC del 95%, 1,44-3,25) en la angina de clase III-IV en comparación con la de clase I. Esta razón de riesgos es superior a la observada para otros factores pronósticos clásicos como la edad y la hipertrofia ventricular izquierda³¹. Una revisión sistemática de 34 estudios en los que se exploró la influencia de la CdV en los resultados de una amplia gama de trastornos cardiovasculares, que incluía a pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva y pacientes a los que se habían practicado intervenciones de revascularización, puso de relieve que el mal estado de salud física indicado por los propios pacientes, según las valoraciones efectuadas con cuestionarios específicos para la enfermedad, se asociaba de manera independiente a unas tasas más altas de mortalidad y de rehospitalización³².

Mejora de la calidad de vida

La CdV puede mejorarse con la simple aplicación de estrategias de tratamiento estandarizadas. Tal como han demostrado Benson et al³³, se produce un efecto placebo en relación con diversos tratamientos o intervenciones. La evidencia más reciente que respalda este concepto procede del ensayo RITA-2, en el que una proporción significativa de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento médico experimentaron una mejoría significativa de las valoraciones de la función de rol físico, la función de rol emocional, la función social, el dolor y la salud mental a los 3 años de seguimiento²⁶. Este «efecto placebo» se demostró también en el ensayo Direct Myocardial Laser Revascularization (DMR) in Regeneration of Endomyocardial Channels Trial (DIRECT), que estudió a 298 pacientes con angina refractaria grave a los que asignó aleatoriamente una revascularización miocárdica directa con láser a dosis baja o alta o una intervención simulada,

utilizando un diseño ciego. Los pacientes a los que se aplicó la intervención simulada presentaron a los 6 y a los 12 meses mejorías significativas de la CdV, la duración del ejercicio, el tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST y la gravedad de la angina³⁴.

Por otra parte, la gravedad de la angina, el grado de discapacidad y la satisfacción con el tratamiento pueden no estar directamente correlacionados con la gravedad y el grado de afección arterial coronaria. El mayor nivel de ansiedad, depresión y estrés psicológico desempeña un papel importante en los pacientes con angina refractaria. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la respuesta al tratamiento depende en mayor medida de características psicológicas como ansiedad, depresión, neurosis e hipocondrías que de la extensión y el grado de la enfermedad coronaria. Los errores de concepto sobre la naturaleza de los episodios de angina pueden contribuir también a aumentar los niveles de estrés en esta población de pacientes³⁵⁻³⁸. Así pues, la educación sanitaria, el asesoramiento, la aplicación óptima de las terapias de prevención secundaria y los programas de ejercicio físico son elementos clave en el tratamiento de los pacientes con angina refractaria. En Reino Unido, la aplicación de un programa multidisciplinario específico y centrado en el paciente para el tratamiento de la angina refractaria se asoció a una mejora significativa de la CdV. Este programa incluye educación sanitaria amplia, optimización de los tratamientos médicos, rehabilitación y otros tratamientos específicos. Los pacientes, los familiares y los médicos podían definir objetivos realistas y adaptar de manera individualizada los tratamientos en función de un conocimiento pleno de todas las opciones terapéuticas disponibles y aplicables. Los resultados de este programa a 1 año se evaluaron en una cohorte de 66 pacientes con el empleo de tres instrumentos: Abbreviated Short Form Health Survey (SF-12), Seattle Angina Questionnaire y Hospital and Depression Scale. En todos los pacientes se utilizó asesoramiento ambulatorio, rehabilitación cardíaca y terapia conductual cognitiva, mientras que en el 64% se utilizó estimulación nerviosa transcutánea y en el 14% de los casos se practicó una simpatectomía temporaria. Al cabo de 1 año, los pacientes participantes en el programa experimentaron mejoras clínicamente significativas de la estabilidad de la angina, la frecuencia de ésta, la satisfacción con el tratamiento y la CdV. Además, el nivel de ansiedad y depresión se redujo en un 38%³⁹.

Rehabilitación cardíaca

La rehabilitación cardíaca es un componente importante del tratamiento de los pacientes con

isquemia crónica que incluye la terapia de ejercicio como elemento clave de su enfoque terapéutico. El objetivo principal de los programas de rehabilitación cardíaca es optimizar la capacidad funcional, mejorar la CdV y retardar o revertir la progresión del proceso fisiopatológico subyacente. Un metaanálisis de 48 ensayos, en el que se incluyó a un total de 8.940 pacientes, puso de manifiesto una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (OR = 0,8; IC del 95%, 0,68-0,93) y la mortalidad cardíaca (OR = 0,74; IC del 95%, 0,61-0,96) en los pacientes que participaron en los programas de rehabilitación cardíaca en comparación con los pacientes en los que se utilizó el tratamiento médico habitual, pero no hubo diferencias significativas en las tasas de infartos de miocardio no mortales, revascularizaciones o CdV relacionada con la salud⁴⁰. A pesar de la evidencia que respalda su empleo, la rehabilitación cardíaca continúa siendo notablemente infrautilizada en pacientes ancianos, mujeres, minorías no blancas y beneficiarios de Medicaid⁴¹.

Otras estrategias como la puesta en marcha de manera amplia de las clínicas gestionadas por enfermeras para fomentar aspectos médicos y de estilo de vida de la prevención secundaria se han estudiado en pacientes con enfermedad coronaria establecida. En un estudio realizado en el nordeste de Escocia se incluyó a un total de 1.173 pacientes, de los que el 50% presentaba angina crónica, y se demostró que las clínicas gestionadas por enfermeras se asociaban a mejoras significativas del estado funcional y a una menor frecuencia de hospitalizaciones en un ensayo clínico aleatorizado de 1 año de duración. Sin embargo, el efecto en la angina y las puntuaciones de depresión y ansiedad fue tan sólo marginal⁴². A los 4 años, los pacientes que acudían a las clínicas de prevención secundaria no sólo obtuvieron un mejor control de los factores de riesgo, sino que presentaron también un efecto beneficioso significativo en cuanto a la supervivencia. Las tasas de mortalidad acumulativas fueron del 14,5% en el grupo de intervención y el 18,9% en el grupo control ($p = 0,038$) y el riesgo relativo de la mortalidad total fue 0,78 (IC del 95%, 0,61-0,99). El hecho de acudir a las clínicas se asoció a una mejor adherencia a las medidas de modificación de los factores de riesgo como el uso de ácido acetilsalicílico, el control de la presión arterial, el tratamiento lipídico y el ejercicio⁴³. Las tasas de cumplimiento óptimas observadas en el ensayo COURAGE y la participación de profesionales de la enfermería como medio de supervisión estricta resaltan también el papel de una aplicación óptima del tratamiento médico y la modificación de los factores de riesgo en los pacientes con angina crónica estable²⁰.

TABLA 2. Nuevas estrategias terapéuticas y objetivos de los tratamientos

Tratamiento	Tiempo hasta la depresión del ST	Duración del ejercicio	Clase de la angina	Perfusión miocárdica	Aprobado por la FDA (indicación en las guías)
Farmacológico					
Ranolazina ^{8,45}	↑	↑	↓	ND	Sí
Ivabradina ^{46,47}	↑	↑	↓	ND	No
Nicorandil ¹⁰	↑	↑	↓	↑	No
No invasivo					
EECP ^{49,51,52,56}	↑	↑	↓	↑	Sí (IIb)
TENS ⁵⁰	↑	↑	↓	ND	Sí
Invasivo					
SCS ^{7,53}	↑	↑	↓	↑	Sí (IIb)
TMLR ⁵⁵	Inalterado	↑	↓	Inalterada	Sí (IIa)
PMR ³⁴	Inalterado	Inalterada	Inalterada	Inalterada	No
Terapia génica ⁵⁴	↑	Inalterada	↓	↑	No
Terapia celular ^{57,58}	—	↑	↓	↑	No

EECP: contrapulsación externa potenciada (*enhanced external counterpulsation*); FDA: Food and Drug Administration; ND: no disponible; PMR: revascularización miocárdica percutánea (*percutaneous myocardial revascularization*); SCS: estimulación de médula espinal (*spinal cord stimulation*); TENS: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (*transcutaneous electrical nerve stimulation*); TMLR: revascularización con láser transmiocárdica (*transmyocardial laser revascularization*). Adaptado de Yang et al⁴⁴.

Consecución de objetivos cuantificables del tratamiento

Nuevos fármacos antianginosos

La mayoría de los ensayos clínicos en que se ha investigado el uso de agentes farmacológicos o dispositivos para la angina refractaria se han diseñado con base más en objetivos cuantificables que en la CdV. Las variables de valoración comunes en la investigación de estos tratamientos son la frecuencia de los episodios de angina, el uso de nitratos de acción corta y los parámetros de la prueba de esfuerzo, como la duración del ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta la depresión de 1 mm del ST. Sin embargo, estas variables pueden no ser evaluables en una población anciana y debilitada, con múltiples comorbilidades, que tienen limitaciones en su capacidad de realizar un ejercicio suficiente en cinta ergométrica. Como se indica en la tabla 2, con el empleo de nuevos tratamientos antianginosos específicos como ranolazina, ivabradina y nicorandil, se ha podido obtener mejoras en la mayoría de estas variables de valoración en ensayos clínicos de un tamaño moderado^{8,44-48}. La ranolazina es el único fármaco que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en este grupo y se ha estudiado también en pacientes con SCA sin elevación del ST, en el estudio controlado con placebo denominado Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36). En un análisis de subgrupo en el que se incluyó a un total de 3.565 pacientes con angina crónica previa, el uso

de ranolazina se asoció a una mayor reducción del agravamiento de la angina (HR = 0,77; IC del 95%, 0,59-1; p = 0,048), una reducción de la intensificación del tratamiento antianginoso (HR = 0,77; IC del 95%, 0,64-0,92; p = 0,005) y un aumento de la duración del ejercicio (514 frente a 482 s; p = 0,002) a los 8 meses⁴⁸.

Tratamientos antianginosos no invasivos

Los métodos no invasivos, como la contrapulsación externa potenciada (*enhanced external counterpulsation* [EECP]) y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, han mostrado resultados similares en cuanto a las variables de valoración cuantificables^{49,50}. En un centro de Escandinavia, 55 pacientes con angina refractaria crónica fueron tratados con EECP. Al cabo de 1 año, los síntomas anginosos presentaron una mejora significativa en los pacientes que se encontraban en la clase III o IV de la clasificación cardiovascular canadiense, pero no en los que se encontraban en la clase II⁵¹. El International EECP Patient Registry, con un total de 1.427 pacientes, se utilizó para estudiar los efectos de la EECP en la angina y presentó unos resultados muy similares, con una reducción de los síntomas anginosos en los pacientes con angina de clase III o IV de la clasificación canadiense⁵².

Tratamientos antianginosos invasivos

Se han obtenido resultados satisfactorios con el empleo de neuromodulación mediante la estimulación de médula espinal (*spinal cord stimulation* [SCS]). En la SCS, se aplica una corriente eléctrica a la médula espinal mediante un electrodo colocado

en el espacio epidural entre C7 y T1. El electrodo se conecta a un generador de pulsos situado en un receso subcutáneo creado en la pared anterior del abdomen. Un estudio observacional realizado con el empleo de SCS en 517 pacientes con angina refractaria mostró una mejoría significativa de la clase de la angina⁷. La SCS se ha estudiado también en un ensayo aleatorizado en comparación con el *bypass* arterial coronario; se evaluó la frecuencia de los episodios de angina, el uso de nitratos de acción corta y el tiempo hasta la isquemia en la prueba de esfuerzo. Los resultados obtenidos indicaron que el *bypass* arterial coronario (n = 51) y la SCS (n = 53) tenían una eficacia similar para reducir el consumo de nitratos y la frecuencia de las crisis anginosas. Sin embargo, el *bypass* se asoció a una mejor capacidad de ejercicio y una menor depresión del segmento ST en el momento de carga de trabajo máxima⁵³.

A diferencia de los tratamientos no invasivos y la SCS, la terapia génica y la revascularización con láser miocárdico percutánea (*percutaneous myocardial laser revascularization* [PMLR]) o la revascularización con láser transmiodiárdica (*transmyocardial laser revascularization* [TMLR]) han obtenido resultados desalentadores. A pesar de los datos preliminares prometedores proporcionados por ensayos de tamaño muestral pequeño, en estudios aleatorizados más amplios no se observaron efectos beneficiosos asociados al uso de estos tratamientos^{34,54,55}.

Se han utilizado variables de valoración gammagráficas en los ensayos clínicos en los que se han investigado tratamientos para la angina refractaria. Sin embargo, tales variables parecen dar resultados menos uniformes que los de la capacidad de ejercicio o los síntomas anginosos. La mayoría de los estudios en que se han utilizado variables de valoración gammagráficas son ensayos de pequeño tamaño que proporcionan datos preliminares para estudios más amplios en los que se usan variables de valoración sintomáticas y/o de ejercicio. En general, la perfusión miocárdica se evalúa con una gammagrafía en la situación basal y en diferentes momentos posteriores tras el inicio de un nuevo tratamiento para la angina refractaria. Los parámetros gammagráficos son la captación del trazador, la magnitud de la reversibilidad, la media de fracción de engrosamiento y la fracción de eyección ventricular izquierda. A pesar de que múltiples estudios retrospectivos observacionales en los que se han investigado los efectos de la EECF han mostrado una resolución significativa de los defectos de perfusión, un estudio multicéntrico y prospectivo más reciente no ha evidenciado mejora alguna de los parámetros gammagráficos a pesar de las mejoras significativas en cuanto a episodios de angina y capacidad de ejercicio⁵⁶. Se han descrito observaciones similares

con otras modalidades terapéuticas como TMLR, PMLR y terapias médicas. Estos resultados indican que las mejoras de la capacidad de ejercicio y de alivio sintomático pueden no estar directamente relacionadas con una mejora de la perfusión del miocardio.

En estudios innovadores recientes se está evaluando la terapia de células madre en pacientes con angina refractaria e isquemia miocárdica crónica. Las variables de valoración del estudio incluyen medidas subjetivas y objetivas, como la gravedad de la angina, y evaluaciones gammagráficas. En un ensayo de fase I/IIA, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se ha investigado el uso de células madre CD34+ autólogas, introducidas mediante inyecciones intramiocárdicas por vía transendocárdica, en 24 pacientes con angina de clase III o IV de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) que recibían un tratamiento médico óptimo y no eran candidatos a una revascularización mecánica. En los pacientes a los que se aplicaron las inyecciones de células madre hubo una mayor reducción de los síntomas y del uso de nitroglicerina y se observó una ligera mejora del tiempo de ejercicio a los 3 y a los 6 meses. Sin embargo, la tomografía computarizada de emisión monofotónica mostró resultados poco consistentes, con mejoras tanto en el grupo de tratamiento celular como en el grupo control y una mejora ligeramente superior de la valoración realizada visualmente en el primero de estos grupos⁵⁷. En un ensayo controlado y aleatorizado llevado a cabo en Países Bajos, se evaluó el uso de inyecciones intramiocárdicas de células madre de médula ósea en 50 pacientes que presentaban angina grave a pesar del tratamiento médico óptimo. A los 3 meses, se realizó una evaluación mediante exploraciones de imagen de perfusión miocárdica de estrés, fracción de eyección ventricular izquierda, clase CCS de la angina y el Seattle Angina Questionnaire. La puntuación gammagráfica total mejoró en el grupo de tratamiento con células de médula ósea, que pasó de 23,5 a 20,1 ($p < 0,001$), en comparación con el cambio de 24,8 a 23,7 ($p = 0,004$) en el grupo placebo. En el grupo de tratamiento con médula ósea hubo también un aumento absoluto del 3% en la fracción de eyección ventricular izquierda evaluada mediante resonancia magnética a los 3 meses, en comparación con el grupo placebo, que no presentó diferencias significativas. La puntuación de angina de la CCS en el grupo de médula ósea mejoró también de manera significativa en comparación con la ausencia de mejora observada en el grupo placebo ($-0,79$; IC del 95%, $-1,1$ a $-0,48$). Estas mejoras también fueron evidentes en la puntuación de CdV evaluada con el Seattle Angina Questionnaire⁵⁸.

CONCLUSIONES

La angina refractaria es un trastorno debilitante y su tratamiento continúa siendo problemático. Dados los avances que se han producido en las estrategias de revascularización y los tratamientos médicos, la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica ha mejorado sustancialmente en las últimas dos décadas. De hecho, la tasa de supervivencia a 1 año de los pacientes con angina refractaria es de aproximadamente el 90%. Los objetivos del tratamiento deben individualizarse en cada caso, y deben comentarse las expectativas existentes con los pacientes y sus familiares. Es preciso que un cardiólogo intervencionista y un cirujano cardiotorácico revisen periódicamente la anatomía coronaria, con objeto de confirmar si la revascularización es o no una opción. Asegurar la adherencia a los tratamientos basados en la evidencia y la corrección de los factores desencadenantes es crucial para la estabilización de la aterosclerosis, y puede conducir, a su vez, a mejorar la supervivencia. Los tratamientos que reducen el umbral anginoso mediante la disminución de la demanda de oxígeno o la mejora de la hemodinámica desempeñan también un papel importante. Las estrategias de tratamiento destinadas a mejorar la CdV son fundamentales en el tratamiento de estos pacientes y pueden asociarse asimismo a un efecto beneficioso en la supervivencia. Estas estrategias incluyen el apoyo psicológico, la educación sanitaria y los programas de ejercicio (rehabilitación cardíaca). Otras terapias más específicas, como la EECp, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y la SCS tienen también un papel en el tratamiento de estos pacientes, teniendo presente que hay un «efecto placebo» importante con cada una de estas terapias específicas. La medicina regenerativa con el empleo de células madre es actualmente un campo muy activo de investigación y es posible que adquiera un papel importante en la recuperación de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la excelente ayuda editorial de Eric Scot Shaw en la preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3198-206.
2. Pretre R, Turina MI. Choice of revascularization strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2001;285:992-4.
3. Hemingway H, Crook AM, Feder G, Banerjee S, Dawson JR, Magee P, et al. Underuse of coronary revascularization

procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344:645-54.

4. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117-24.
5. Kastritis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005;111:2906-12.
6. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*. 2002;23:355-70.
7. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, Andersen C, Mannheimer C, Eliasson T, et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The Working Group on Neurocardiology. *Heart*. 1999;82:82-8.
8. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-16.
9. The IONA Study Group. Trial to show the impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology, and management. *Heart*. 2001;85:E9.
10. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1269-75.
11. Cavender MA, Alexander KP, Broderick S, Shaw LK, Kempf J, Ohman EM. Long-term morbidity and mortality among patients with angina and multivessel coronary artery disease in the Duke Cardiovascular Databank. *Circulation*. 2008;118:S-853.
12. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-68.
13. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109 Suppl:III39-43.
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
16. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
17. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26:996-1010.
18. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-7.
19. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol*. 2001;87:819-22.

20. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
21. Peterson ED, Roe MT, Lytle BL, Newby LK, Fraulo ES, Gibler WB, et al. The association between care and outcomes in patients with acute coronary syndromes: National results from CRUSADE. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:A406.
22. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:27-33.
23. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med.* 2009;122:152-61.
24. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:911-8.
25. Pocock SJ, Henderson RA, Seed P, Treasure T, Hampton JR. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery. 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation.* 1996;94:135-42.
26. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. *Randomized Intervention Treatment of Angina. J Am Coll Cardiol.* 2000;35:907-14.
27. Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. *Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. Am J Cardiol.* 1996;78:890-5.
28. Soto GE, Jones P, Weintraub WS, Krumholz HM, Spertus JA. Prognostic value of health status in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110:546-51.
29. Rumsfeld JS, MaWhinney S, McCarthy M Jr, Shroyer AL, VillaNueva CB, O'Brien M, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. Participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Processes, Structures, and Outcomes of Care in Cardiac Surgery. *JAMA.* 1999;281:1298-303.
30. Dixon T, Lim LL, Heller RF. Quality of life: an index for identifying high-risk cardiac patients. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:952-60.
31. The IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. *Am Heart J.* 2005;150:689.
32. Mommersteeg PM, Denollet J, Spertus JA, Pedersen SS. Health status as a risk factor in cardiovascular disease: a systematic review of current evidence. *Am Heart J.* 2009;157:208-18.
33. Benson H, McCallie DP Jr. Angina pectoris and the placebo effect. *N Engl J Med.* 1979;300:1424-9.
34. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim DS, Bonow RO, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1812-9.
35. Smith TW, Follick MJ, Korrr KS. Anger, neuroticism, type A behaviour and the experience of angina. *Br J Med Psychol.* 1984;57:249-52.
36. Jenkins CD, Stanton BA, Klein MD, Savageau JA, Harken DE. Correlates of angina pectoris among men awaiting coronary by-pass surgery. *Psychosom Med.* 1983;45:141-53.
37. Hlatky MA, Haney T, Barefoot JC, Califf RM, Mark DB, Pryor DB, et al. Medical, psychological and social correlates of work disability among men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1986;58:911-5.
38. Channer KS, O'Connor S, Britton S, Walbridge D, Rees JR. Psychological factors influence the success of coronary artery surgery. *J R Soc Med.* 1988;81:629-32.
39. Moore RK, Groves D, Bateson S, Barlow P, Hammond C, Leach AA, et al. Health related quality of life of patients with refractory angina before and one year after enrolment onto a refractory angina program. *Eur J Pain.* 2005;9:305-10.
40. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116:682-92.
41. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL, Ades PA, Prottsas J, Stason WB. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation.* 2007;116:1653-62.
42. Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: randomised trial of effect on health. *BMJ.* 1998;316:1434-7.
43. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2003;326:84.
44. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1284-92.
45. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1375-82.
46. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2003;107:817-23.
47. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-36.
48. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Burows JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1510-6.
49. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1833-40.
50. Borjesson M, Eriksson P, Dellborg M, Eliasson T, Mannheimer C. Transcutaneous electrical nerve stimulation in unstable angina pectoris. *Coron Artery Dis.* 1997;8:543-50.
51. Pettersson T, Bondesson S, Cojocaru D, Ohlsson O, Wackenfors A, Edvinsson L. One year follow-up of patients with refractory angina pectoris treated with enhanced external counterpulsation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:28.
52. Loh PH, Cleland JG, Louis AA, Kennard ED, Cook JF, Caplin JL, et al. Enhanced external counterpulsation in the treatment of chronic refractory angina: a long-term follow-up outcome from the International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry. *Clin Cardiol.* 2008;31:159-64.
53. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation.* 1998;97:1157-63.
54. Henry TD, Grines CL, Watkins MW, Dib N, Barbeau G, Moreadith R, et al. Effects of Ad5FGF-4 in patients with

- angina: an analysis of pooled data from the AGENT-3 and AGENT-4 trials. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1038-46.
55. Saririan M, Eisenberg MJ. Myocardial laser revascularization for the treatment of end-stage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:173-83.
 56. Michaels AD, Raisinghani A, Soran O, De Lame PA, Lemaire ML, Kligfield P, et al. The effects of enhanced external counterpulsation on myocardial perfusion in patients with stable angina: a multicenter radionuclide study. *Am Heart J.* 2005;150:1066-73.
 57. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, Udelson JE, Veereshwarayya V, Durgin M, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;115:3165-72.
 58. Van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, Roes SD, Stokkel MP, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1997-2004.