



A debate: Angina refractaria. El dispositivo Reducer como nueva alternativa terapéutica. Visión desde la clínica



*Debate: Refractory angina. The Reducer device as
a new therapeutic approach. Perspective from the clinic*

José R. González-Juanatey^{a,b,*}

^a Servicio de Cardiología y Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000173>

PREGUNTA: ¿Cuán frecuente es el paciente con agina refractaria y no revascularizable en la actualidad?

RESPUESTA: La prevalencia de esta compleja condición se ha incrementado como resultado del mejor pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica derivado de los cambios en el estilo de vida, los fármacos y el intervencionismo, en el que la revascularización quirúrgica, y en particular la percutánea, aumentan la supervivencia en el escenario del síndrome coronario agudo. Para su diagnóstico se requiere documentar isquemia miocárdica reversible, que no puede ser controlada con una combinación de tratamiento médico, angioplastia y cirugía de revascularización miocárdica. Aunque suele deberse a estenosis graves de las coronarias epicárdicas, puede observarse en patologías coronarias no ateroscleróticas (espasmo, enfermedad microvascular, etc.) e incluso miocárdicas dentro del eje corazón-cerebro, que incluye desde el metabolismo miocárdico, la microcirculación coronaria y la percepción del dolor hasta las vías neuromoduladoras que podrían, además, constituir objetivos terapéuticos en esta condición clínica. Por tanto, la enfermedad coronaria obstructiva es solo uno de los posibles fenotipos en pacientes (en especial en mujeres) con angina o isquemia miocárdica. No existe evidencia clara de que se asocie a una mayor mortalidad; sin embargo, empeora la calidad de vida de los pacientes con hospitalizaciones repetidas e incrementa los costes sanitarios^{1,2}. En estudios antiguos^{1,3} se describe una prevalencia de angina refractaria (AR) del 5-10% en pacientes con síndromes coronarios crónicos; estos trabajos habitualmente se centran en pacientes con angina no revascularizable y con un tratamiento médico antianginoso no optimizado, excluyen pacientes sin estenosis de las coronarias epicárdicas y no reportan los posibles casos de AR debidos a disfunción microvascular coronaria, que parecen constituir el grueso de los pacientes con AR.

P.: De forma sucinta, explíquenos cómo es el abordaje diagnóstico para el despistaje de etiologías distintas a la isquemia derivada de la enfermedad coronaria epicárdica, como la isquemia microvascular o el vasoespasmio, o incluso de causas no cardíacas.

R.: Más allá del concepto clásico de isquemia-angina, en el que el desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno es el principal mecanismo fisiopatológico, debemos reconocer que, en muchos casos, la isquemia no se acompaña de angina, y que muchos pacientes con isquemia presentan una sintomatología variada que también puede condicionar una peor calidad de vida.

Mejorar la calidad de vida es el principal objetivo clínico en los pacientes con angina en el contexto de la cardiopatía isquémica crónica, ya que ni su presencia ni la de isquemia miocárdica parecen asociarse a una mayor mortalidad. En este sentido, los recientes resultados del estudio ISCHEMIA⁴, más allá de cuestionar el valor pronóstico de la revascularización miocárdica sistemática en pacientes con angina en el contexto de los síndromes coronarios crónicos, deben hacernos reflexionar sobre la necesidad de llevar a cabo pruebas rutinarias de detección de isquemia. En dicho estudio, más del 20% de los pacientes seleccionados con angina/isquemia finalmente no pudieron ser aleatorizados por carecer de estenosis coronarias significativas. En este sentido, se ha descrito que cerca del 40% de los pacientes con angina sin estenosis coronarias mostraban alteraciones vasomotoras, tanto en la macrocirculación como en la microcirculación coronaria. Por otro lado, debemos trascender del concepto de hipoperfusión como causa de la angina y la isquemia miocárdica; las alteraciones del metabolismo de los cardiomiocitos asociadas a la hipoxia pueden deberse a incrementos en el umbral de isquemia como adaptación del metabolismo a la hipoperfusión, o reducirse en

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Travesía de A Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España. Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es (J.R. González-Juanatey).

Online: 05-11-2020.

Full English text available from: www.recintervcardiol.org/en.

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000173>

2604-7306 / © 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

situaciones metabólicas de utilización de sustratos de menor eficiencia energética¹.

El diagnóstico de angina microvascular suele establecerse tras descartar estenosis significativas en las coronarias epicárdicas; como no son frecuentes las alteraciones de la contractilidad segmentaria en el eco de ejercicio en estos pacientes, debemos recurrir a técnicas específicas de evaluación de la circulación/perfusión coronaria para confirmar el diagnóstico.

Me gustaría concluir diciendo que la angina, incluyendo la AR, en ausencia de estenosis coronarias significativas, no puede ser un diagnóstico de exclusión. Deben desarrollarse protocolos que confirmen no solo la clínica y la isquemia, sino también los mecanismos fisiopatológicos implicados. Solo así será posible completar la estrategia diagnóstica y terapéutica de manera individualizada.

P.: ¿Qué estrategias farmacológicas son las más idóneas para tratar la angina refractaria y cómo considera que debería ser su escalada?

R.: Considero prioritario cambiar nuestra aproximación a los pacientes con AR que no pueden ser revascularizados para mejorar su situación clínica, que frecuentemente se incluyen en cierto «limbo» diagnóstico y terapéutico. La enfermedad existe más allá de las posibilidades de dilatar las coronarias, y solo con un buen conocimiento del sustrato fisiopatológico de la angina en cada paciente será posible establecer protocolos que permitan incorporar las nuevas modalidades terapéuticas, farmacológicas y de otro tipo³.

Descartar y tratar causas secundarias optimizando el tratamiento médico y la rehabilitación son las bases del manejo de los pacientes con AR. Deberían recibir tratamiento antianginoso con betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos y nitratos de liberación sostenida. En caso de persistencia de la angina, la ivabradina puede emplearse en pacientes en ritmo sinusal y con frecuencia cardiaca ≥ 70 latidos/minuto, y la posible asociación de ranolazina, trimetazidina y nicorandil es una opción para el tratamiento antianginoso. Los pacientes con AR sin lesiones coronarias obstructivas se benefician de un mejor control de la angina si se individualiza el tratamiento en función de los resultados de los test funcionales intracoronarios. Los pacientes con angina microvascular con reducción de la reserva de flujo coronario e incremento de las resistencias y un test de acetilcolina negativo responden favorablemente al tratamiento con betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y estatinas, así como a un programa de rehabilitación para controlar sus factores de riesgo, el ejercicio físico y la pérdida de peso. Los pacientes con cambios en el electrocardiograma y angina en respuesta al test de acetilcolina sin espasmo de las coronarias epicárdicas deben tratarse como si fuera una angina vasoespástica: un bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico y un nitrato de liberación sostenida son los fármacos de elección, asociados a cambios en el estilo de vida y control de factores de riesgo. Existen datos que demuestran la eficacia de la ranolazina asociada a antianginosos clásicos en pacientes con angina microvascular; por su mecanismo de acción, debería considerarse una estrategia terapéutica complementaria en este grupo de pacientes.

P.: ¿Qué alternativas no farmacológicas y no invasivas existen para estos pacientes?

R.: Como ya he mencionado, los pacientes con AR deberían incorporarse a un programa de rehabilitación cardiaca estructurado para modificar su estilo de vida. El ejercicio adaptado ha demostrado mejorar la isquemia y estimular la circulación colateral y la función vascular coronaria, así como controlar los principales factores de riesgo cardiovascular.

Para el control de los síntomas se han descrito la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea, las ondas de choque extracorpóreas, que podrían promover revascularización miocárdica, y la contrapulsación externa, que provoca un flujo diastólico retrógrado aórtico que incrementa las presiones diastólica y media coronarias. Además, el flujo retrógrado mejora la perfusión miocárdica al inducir vasodilatación coronaria mediada por flujo y estimular la angiogénesis. No se dispone de una sólida evidencia sobre la utilidad de estas técnicas en los pacientes con AR y su empleo debe individualizarse de forma estricta, dentro de un escenario de uso compasivo, una vez agotadas las demás opciones terapéuticas¹.

P.: En relación con el dispositivo Reducer, ¿qué evidencia hay actualmente?

R.: Se han desarrollado numerosas técnicas invasivas para mejorar la angina, que incluyen la estimulación neural y el bloqueo ganglionar, la revascularización miocárdica mediante láser, la estimulación de la angiogénesis con plásmidos de ácido desoxirribonucleico y la implantación de células CD34+ y CD133+. Los resultados con la inyección intramiocárdica de CD34+ han demostrado en un metanálisis reciente que mejora la angina, la capacidad funcional de los pacientes y su pronóstico. Sin embargo, estas técnicas deben circunscribirse al ámbito de la investigación¹.

La descripción de que el incremento de la presión en el seno coronario induce una redistribución del flujo miocárdico en las áreas isquémicas de pacientes con AR constituye la base para el desarrollo del dispositivo Reducer (Neovasc Inc., Canadá). Se trata de un dispositivo percutáneo metálico implantado con un balón expandible que causa una estenosis focal del seno coronario e incrementa su presión, elevándola también en las vénulas y los capilares. Esto promueve la redistribución del flujo y el restablecimiento del gradiente normal de perfusión endocárdica/epicárdica¹. Diversas publicaciones han confirmado la seguridad de la técnica y el beneficio en términos de mejoría sintomática; la publicación inicial con 15 pacientes describía la seguridad a largo plazo con permeabilidad a 12 años en 10 de ellos y mejoría sintomática. Sin embargo, se han descrito migración del dispositivo, perforación del seno coronario y sangrado, lo que debe tenerse en cuenta cuando se inicie un programa de uso clínico del dispositivo. El único ensayo clínico aleatorizado publicado hasta la actualidad, *Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina* (COSIRA)⁶, desde mi punto de vista ofrece unos resultados de eficacia modestos. Se aleatorizó a 104 pacientes con AR para ser sometidos a la implantación del Reducer o a un procedimiento simulado, y se observaron mejoría sintomática y de calidad de vida, en particular una mejora de los síntomas de angina, aunque sin cambios significativos en la estabilidad y la frecuencia de esta, ni en la duración del ejercicio.

Diversos registros del mundo real confirman la eficacia y la seguridad observadas en el ensayo clínico, con beneficio clínico máximo a los 4 meses, que se mantiene durante un seguimiento de 2 años⁷. Se ha descrito una mejora en la isquemia inducible, la capacidad funcional en la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria, la perfusión miocárdica y la función cardiaca. Merece un comentario especial la eficacia sintomática y en la perfusión miocárdica con el Reducer en 8 pacientes con angina microvascular¹.

Teniendo en cuenta el tiempo desde la introducción del Reducer y la escasa calidad de la evidencia científica disponible, con un único ensayo clínico aleatorizado con un objetivo primario muy cualitativo (valoración de la angina referida por el paciente), sería necesario, en mi opinión, poner en marcha al menos 2 ensayos clínicos: uno en pacientes con AR secundaria a lesiones coronarias no revascularizables y otro en pacientes con angina

microvascular con un objetivo primario que, en el primero, combine la mejoría sintomática evaluada mediante algún test objetivo de sobrecarga y perfusión miocárdica valorada con resonancia cardiaca, y en el segundo, además de los componentes anteriores, la evaluación funcional de la microcirculación coronaria. Mientras tanto, considero que solo debería utilizarse como «uso compasivo» en centros con intervencionismo estructural de alto volumen y calidad, en pacientes con AR con estrategia terapéutica optimizada y con un seguimiento clínico que incluya obligatoriamente pruebas objetivas de evaluación de la isquemia y la perfusión miocárdica.

FINANCIACIÓN

No se ha recibido financiación para la realización de este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Sin conflicto de intereses relacionados con el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallone G, Baldetti L, Tzani G, et al. Refractory angina. From pathophysiology to new therapeutic nonpharmacological technologies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1-19.
2. Lanza GA, Crea F, Kaski JC. Clinical outcomes in patients with primary stables microvascular angina: is the jury still out? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5:283-291.
3. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1445-1453.
4. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1395-1407.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-477.
6. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med.* 2015;372:519-527.
7. Giannini F, Baldetti L, Ponticelli F, et al. Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina: A Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:784-792.