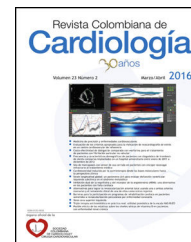




SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Contrapulsación externa aumentada, un tratamiento no invasivo recomendado para la angina refractaria, valoración de la clase funcional y la calidad de vida



Fernán Mendoza*, Claudia Jaramillo, Marcela Poveda, Efraín Gómez, Silvia Martínez y Andrés Felipe Canro

Departamento de Cardiología Clínica y Medicina Interna, Grupo de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

Recibido el 17 de marzo de 2016; aceptado el 8 de agosto de 2016
Disponible en Internet el 11 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Angina;
Cardiopatía
isquémica;
Enfermedad
coronaria;
Calidad de vida

Resumen

Introducción: La enfermedad coronaria es una causa importante de la morbilidad y la mortalidad en el mundo. Dentro de este grupo, se encuentran los pacientes con angina refractaria.

Objetivo: El objetivo de la investigación fue evaluar la eficacia y seguridad de la contrapulsación externa aumentada con 35 sesiones de una hora, en una población atendida desde diciembre de 2013 hasta noviembre de 2015.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte concurrente. Se seleccionaron los pacientes que fueron remitidos para contrapulsación. A todos se les realizó una evaluación inicial y a los seis meses de la clase funcional de angina según la Canadian Cardiovascular Society y disnea de la New York Heart Association, se valoraron los medicamentos recibidos y procedimientos realizados. Se aplicó el cuestionario de calidad de vida EQ – 5 D antes y a los seis meses. Para establecer la presencia de diferencias en el seguimiento en la clase funcional, la calidad de vida al inicio y a los seis meses, se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos pareados, con un nivel de significación menor de 0,05. Las estadísticas fueron analizadas con el programa SPSS versión 20,0.

Resultados: El análisis inicial de 74 pacientes, 50 hombres (67,6%), el promedio de edad 65,5 años. Al inicio de la terapia el 74,4% de los pacientes, se encontraban con disnea clase II – III de la New York Heart Association y el 77% con angina II – III de la Canadian Cardiovascular Society. La mediana de la fracción de eyección fue 50,5% (35,0 – 60,0). Los antecedentes más importantes fueron: la hipertensión arterial 62 (83,8%) y la diabetes mellitus 28 (37,8%). Medicamentos recibidos para la angina y procedimientos realizados: betabloqueadores 74 (100%), estatinas 71 (95,9%), aspirina 67 (90,5%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueadores de los receptores de angiotensina 64 (86,5%), trimetazidina 56 (75,7%), nitratos 37 (50%), calcioantagonistas 20 (27%), ivabradina 15 (20,3%), revascularización quirúrgica 41 (55,4%), revascularización percutánea 51 (68,9%), rehabilitación cardiovascular

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernán.mendoza@shaio.org (F. Mendoza).

45 (60,8%) y uso de dispositivos como el marcapasos, el cardiodesfibrilador o el cardiodesfibrilador con resincronizador 19 (25,6%). A los seis meses se analizaron 45 pacientes que habían terminado el tratamiento, encontrando que el 91,1% estaba en clase I - II de disnea de la New York Heart Association y el 93,2% clase I - II de angina de la Canadian Cardiovascular Society ($p < 0,01$ para ambos).

En la evaluación de la calidad de vida se revisaron 36 pacientes que llenaron el instrumento EQ - 5D, encontrando una mejoría significativa en la variable de movilidad ($p = 0,021$) y en la escala visual análoga de salud, con una mediana inicial de 70,0 (RIQ: 50,0 - 80,0), que mejoró a los 6 meses a 80 (RIQ: 70,0 - 90,0), $p = 0,003$. No se encontraron complicaciones con la contrapulsación.

Conclusiones: La terapia de contrapulsación externa aumentada, mejora la calidad de vida y la clase funcional de angina y disnea en pacientes con angina refractaria y se convierte en un procedimiento no invasivo seguro y eficaz.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Angina;
Ischemic heart
disease;
Coronary disease;
Quality of life

Enhanced external counterpulsation, a non-invasive therapy recommended for refractory angina. Functional class and quality of life

Abstract

Introduction: Coronary disease is an important cause for morbidity and mortality worldwide. Within this group there are patients with refractory angina.

Objective: The goal of this investigation was to assess efficiency and security of enhanced external counterpulsation (EECP) with 35 one-hour sessions, in a population assisted between December 2013 and November 2015.

Material and methods: Analytical observational recurrent cohort study. Patients who were referred for counterpulsation were selected. All of them were assessed in the beginning and after six months of the functional class of angina according to the Canadian Cardiovascular Society (CCS) and dyspnoea to the New York Heart Association (NYHA). Medication received and the procedures carried out were evaluated. The EQ-5D quality of life questionnaire was applied before and after six months. In order to establish the presence of differences in the follow-up of the functional class, the quality of life in the beginning and after six months, the Wilcoxon nonparametric test for paired data was used, with a significance level below 0.05. Data were analysed using SPSS version 20.0.

Results: Initial analysis of 74 patients, 50 men (67.6%), with an average age of 65.5 years. In the beginning of the therapy 74.4% of patients had class II - III dyspnoea (NYHA) and 77% class II - III angina (CCS). The median ejection fraction was 50.5% (35.0 - 60.0). The most important previous conditions were arterial hypertension 62 (83.8%) and diabetes mellitus 28 (37.8%). Medication received for angina and conducted procedures: betablockers 74 (100%), statins 71 (95.9%), aspirin 67 (90.5%), angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonists 64 (86.5%), trimetazidine 56 (75.7%), nitrates 37 (50%), calcium antagonists 20 (27%), ivabradine 15 (20.3%), surgical revascularisation 41 (55.4%), percutaneous revascularisation 51 (68.9%), cardiovascular rehabilitation 45 (60.8%) and use of devices such as pacemakers, implantable cardioverter-defibrillators (CDI) or ICDs with synchronizers 19 (25.6%). After six months 45 patients who had finished the treatment were analysed, revealing that 91.1% was in class I - II dyspnoea (NYHA) and 93.2% were class I - II angina (CCS) ($p < 0.01$ for both).

For the quality of life assessment 36 patients who has filled out the EQ-5D were reviewed, thus finding a significant improvement in the mobility variable ($p = 0.021$) and the visual analogue scale, with an initial median of 70.0 (RIQ: 50.0 - 80.0), that improved after six months to 80 (RIQ: 70.0 - 90.0), $p = 0.003$. No complications for counterpulsation were found.

Conclusions: Enhanced external counterpulsation therapy improves quality of life and functional class of angina and dyspnoea in patients with refractory angina and becomes a non-invasive, safe and efficient procedure.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad coronaria es una causa importante de la morbilidad y la mortalidad en el mundo y Colombia no es ajena a esta realidad. Los estudios epidemiológicos muestran que para el año 2020 la enfermedad cardiovascular será responsable de 25 millones de muertes al año y por primera vez en la historia de nuestra especie, será la causa más común de muerte¹.

La expectativa de vida en Colombia ha cambiado se proyectaba de 67,8 años entre los años 1985 a 1990 y aumentó a 73,9 años del año 2010 al año 2015, es decir, la población mayor de 45 años se triplicó, lo que aumentará la incidencia y la prevalencia de la enfermedad cardíaca aterosclerótica^{2,3}. Estudios realizados en Colombia en el año 2005 documentaron que la mayoría de la carga de la enfermedad según AVISAS (años de vida saludable perdidos por muerte prematura o por vivir con discapacidad), está dado en un 76% por las enfermedades crónicas no transmisibles. La cardiopatía hipertensiva y la cardiopatía isquémica se ubican dentro de las primeras diez causas de muerte y discapacidad, tanto en hombres como en mujeres^{2,3}.

La cardiopatía isquémica crónica se caracteriza por episodios de alteración del aporte y la demanda de oxígeno al miocardio relacionado con la isquemia o la hipoxia que, en general, son inducidos por el ejercicio, el estado emocional o el estrés, aunque también pueden ocurrir espontáneamente⁴.

La prevalencia de la angina aumenta con la edad, los datos muestran una incidencia anual del 1% en los hombres del mundo occidental entre los 45 y 65 años de edad y puede aumentar al 4% en los hombres entre los 75 y 84 años de edad. La incidencia es más elevada en las mujeres menores de 65 años de edad, posiblemente, asociada a la presencia de angina microvascular^{4,5}. La manifestación clínica es el dolor torácico transitorio llamado angina de pecho. Los criterios que ayudan en la evaluación del paciente con dolor torácico para clasificarlo como angina estable son⁴⁻⁶:

1. La aparición con el ejercicio.
2. La duración breve y el inicio gradual.
3. El dolor cede con el reposo y/o nitratos.
4. La localización retroesternal.
5. La irradiación a la mandíbula, al cuello o al miembro superior izquierdo.
6. No encontrar otras causas de dolor.

De manera tradicional el dolor torácico tiene la siguiente clasificación: dolor anginoso típico (definitivo), si cumple tres de las siguientes características: 1. Malestar torácico retroesternal de naturaleza y duración típicas; 2. Ser provocado por el esfuerzo o el estrés emocional; y 3. Si se alivia en unos minutos con reposo o nitratos. Dolor anginoso atípico (probable), si cumple dos de las características anteriores y dolor no anginoso, cuando cumple una o ninguna de las características anteriores⁴.

Existen dos clasificaciones para la angina de pecho descritas en las [tablas 1-2](#).

Para evaluar y estratificar a los pacientes con angina existen diferentes exámenes diagnósticos como: el electrocardiograma de reposo, la prueba de esfuerzo convencional,

el ecocardiograma de ejercicio, la perfusión miocárdica en reposo y postejercicio (SPECT con ejercicio), la ecocardiografía de estrés con dobutamina, la perfusión miocárdica de estrés con vasodilatación (dipiridamol), la resonancia magnética de estrés con dobutamina, la ecocardiografía de estrés con vasodilatación, la resonancia magnética de estrés con vasodilatación, la angiografía por tomografía computarizada multicorte y la tomografía por emisión de positrones de estrés con vasodilatación⁴⁻⁶.

Dentro de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica hay un grupo que persiste con los síntomas de la angina de pecho o con la isquemia documentada a pesar del manejo integral y son los pacientes con la angina de pecho refractaria.

La angina de pecho refractaria se define como una enfermedad debilitante e incapacitante, caracterizada por el dolor torácico a veces con disnea como equivalente anginoso o isquemia documentada por alguna prueba diagnóstica, y que no ha sido controlada con el manejo convencional que incluye el tratamiento médico óptimo tolerado (nitratos, betabloqueadores, calcioantagonistas, trimetazidina, ivabradina, aspirina, estatinas), intervención coronaria percutánea y en otros casos la cirugía de puentes coronarios^{4,5,7,8}. La angina refractaria afecta entre 600.000 a 1,8 millones de personas en los Estados Unidos, con 50.000 nuevos casos cada año y 30.000 a 50.000 nuevos casos en Europa.

Existen diferentes procedimientos utilizados para manejar la angina de pecho refractaria como son: la contrapulsación externa aumentada, la revascularización con láser transmiodiárdico, la revascularización con láser percutáneo, la estimulación medular, el entrenamiento físico (programa de rehabilitación cardiovascular), la simpatectomía cardíaca, la analgesia epidural alta, la simpatectomía transtorácica endoscópica, la trombólisis intermitente, las terapias con ondas de choque, la reducción del seno coronario, la crioterapia y la utilización de células madre⁷. La mayoría de estos pacientes vienen recibiendo tratamiento médico óptimo.

Dentro de las intervenciones mencionadas se encuentra la contrapulsación externa aumentada. Este es un procedimiento no invasivo que utiliza los principios hemodinámicos del funcionamiento del corazón (contracción y relajación), para tratar enfermedades como la angina y/o la insuficiencia cardíaca asociada a la enfermedad coronaria. Esta intervención sirve para disminuir los síntomas de angina y/o insuficiencia aumentando el flujo de sangre al corazón, mejorando la función endotelial mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y favorece la angiogénesis y arteriogénesis^{4,7-9}. En general, a los pacientes ya se les ha realizado la cirugía de puentes coronarios y/o los procedimientos de cateterismo con angioplastia y stent y no hay posibilidad de mejorar los síntomas con nuevas intervenciones o con el tratamiento médico óptimo dirigido por guías.

La contrapulsación externa aumentada es un procedimiento seguro, han sido descritas las siguientes complicaciones menores como: parestesias, equimosis en pacientes anticoagulados, dolor en piernas o cadera, lesiones en la piel y alergias.

Para lograr buenos resultados el tratamiento tiene que ser completo, son 35 sesiones de una hora, por siete semanas.

Tabla 1 Clasificación funcional de la angina de pecho según la New York Heart Association

Clase	Aparición de Síntomas	Tolerancia	Actividad
I	<i>Con actividad inusual</i>	7 o más METS	Sin limitación
II	<i>Con actividad prolongada</i>	5 a 6 METS	Limitación leve
III	<i>Con actividad usual</i>	3 a 4 METS	Limitación moderada
IV	<i>En reposo</i>	1 a 2 METS	Limitación severa

Las indicaciones más importantes de este procedimiento son²³:

1. Pacientes con la angina clase II, III o IV (clasificación canadiense), o con la isquemia documentada por algún procedimiento de imágenes, quienes en opinión de una junta médica o equipo de corazón (cardiólogo, cardiólogo intervencionista o cirujano cardiovascular, anestesiólogo cardiovascular), no son candidatos a procedimientos de revascularización miocárdica como la intervención coronaria percutánea o la cirugía de puentes coronarios. Los pacientes deben recibir un tratamiento médico óptimo tolerado, basado en la evidencia actual.
2. Pacientes con enfermedad coronaria difusa y distal, sin posibilidad para la revascularización.
3. Paciente con clara indicación para ser revascularizado quirúrgicamente y se niega al procedimiento o es de muy alto riesgo o con un riesgo prohibitivo.
4. Pacientes con oclusión de puentes coronarios.
5. Pacientes con reestenosis del stent y sin posibilidad de otro tratamiento.
6. Enfermedad coronaria severa con mala fracción de eyección e insuficiencia cardíaca compensada.
7. Existe un grupo de pacientes con indicación quirúrgica, donde se puede recomendar antes de la cirugía para lograr una mejoría clínica y funcional antes del procedimiento.

No se debe realizar en pacientes con hipertensión arterial no controlada $\geq 180/110$ o frecuencia cardíaca ≥ 120 latidos por minuto. Está contraindicado en pacientes con arritmias (taquicardias, fibrilación auricular), riesgo de sangrado, trombosis en las piernas, embarazo, aneurisma aórtico, oclusión severa de las arterias de los miembros inferiores, estenosis e insuficiencia valvular aórtica¹⁹.

Las guías American Heart Association y American College of Cardiology Foundation, establecen a la contrapulsación externa aumentada con una recomendación clase IIb, nivel de evidencia B, y la Sociedad Europea de Cardiología una recomendación clase IIa, nivel de evidencia B^{4,5,9,23}.

Los objetivos del trabajo fueron: 1. Evaluar la eficacia y seguridad de la contrapulsación externa aumentada en una población atendida en nuestra institución desde diciembre de 2013 hasta noviembre de 2015, valorando la clase funcional inicial y a los seis meses, por medio de la clasificación de la angina de la Canadian Cardiovascular Society y la clasificación de disnea de la New York Heart Association; 2. Medir la calidad de vida mediante el instrumento EuroQol – 5 D (EQ – 5 D); y 3. Valorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por la ecocardiografía o medicina nuclear, con un resultado basal y a los seis meses. La seguridad se valoró mediante un cuestionario, donde diariamente luego de terminar la terapia se buscaban complicaciones como: lesiones en la piel, alergias, dolor, equimosis, parestesias en los miembros inferiores, arritmias, aparición o aumento de la angina o de la disnea.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte concurrente, analizando un antes y un después de la intervención. Se seleccionaron los pacientes que fueron remitidos al procedimiento de contrapulsación basado en los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión: pacientes con angina clase funcional II a IV, o isquemia moderada severa documentada por algún procedimiento de imágenes, quienes en opinión de una junta médica o equipo de corazón (cardiólogo, cardiólogo intervencionista o cirujano cardiovascular, anestesiólogo cardiovascular), no fueran candidatos a procedimientos de revascularización miocárdica como la

Tabla 2 Graduación de la angina de pecho según la Canadian Cardiovascular Society

Clase	Descripción del estado	Actividad
I	La actividad física cotidiana no causa angina, esta se presenta con el ejercicio rápido, fuerte o prolongado.	Ninguna limitación
II	Angina que se presenta al caminar más de 2 cuadras, con ejercicios moderados, frío o con estrés emocional, produciendo ligera limitación de la actividad cotidiana	Limitación leve
III	Angina que se presenta al caminar 1 o 2 cuadras en condiciones normales y a paso normal, produciendo marcada limitación de la actividad física cotidiana.	Limitación moderada
IV	Incapacidad para realizar cualquier actividad física sin dolor o síntomas anginosos o angina en reposo.	Limitación severa

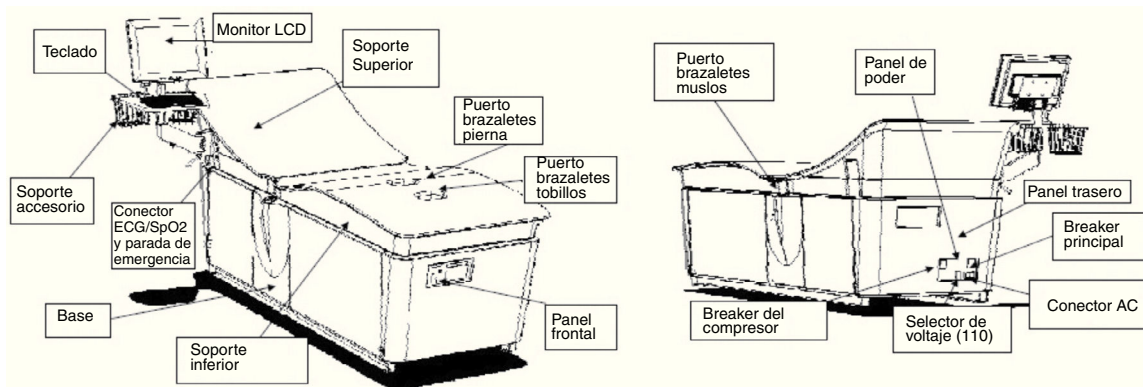


Figura 1 Componentes del aparato de contrapulsación externa aumentada.

intervención coronaria percutánea o la cirugía de puentes coronarios; podían ingresar pacientes que ya habían sido intervenidos quirúrgicamente o percutáneamente y en el momento del ingreso no se les puede ofrecer un nuevo tratamiento por lesiones pequeñas, difusas o difíciles de revascularizar. Los pacientes deben recibir un tratamiento médico óptimo tolerado, basado en la evidencia actual y en los medicamentos disponibles en el país. Podía haber pacientes con la enfermedad coronaria, con la fracción de eyección reducida y síntomas de insuficiencia cardíaca compensada al iniciar la terapia. Todos fueron valorados en la clínica de la insuficiencia cardíaca y de la angina de pecho.

Criterios de exclusión: enfermedad arterial severa (claudicación en reposo, estenosis aórtica severa, insuficiencia aórtica severa, aneurisma de la aorta torácica o abdominal ($\geq 4,5$ cm), arritmia que interfiere con la sincronización (fibrilación auricular), diátesis hemorrágica, INR $> 3,0$, tromboflebitis (< 3 meses), trombosis venosa profunda (< 3 meses), embarazo, insuficiencia cardíaca muy descompensada (case funcional III - IV), hipertensión arterial no controlada e hipertensión pulmonar severa.

El equipo de contrapulsación utilizado fue el de la empresa Vasomedical (Lumenair EECF), que está constituido por: una cama, un compresor de aire, una consola (un electrocardiograma, un dispositivo de medición de la onda de pulso arterial por pletismografía digital) y tres juegos de manguitos neumáticos (fig. 1).

Cada juego (pantorrillas, muslos, cadera) está comunicado, en forma independiente con el compresor de aire, la unidad neumática que se encarga del inflado a presión de los manguitos y su posterior desinflado. La actividad neumática se controla desde la consola, donde se realiza la sincronización entre la máquina y el ciclo cardíaco mediante el electrocardiograma. El inflado de los manguitos, debe coincidir con el pico de la onda T (inicio de la contrapulsación) y el desinflado con pico de la onda P. La secuencia del inflado se inicia en las pantorrillas siguiendo por los muslos y finalmente los glúteos, con 50 milisegundos de diferencia entre cada una.

En la consola se visualiza la curva de la pletismografía digital, esta es utilizada para verificar la correcta sincronización de la máquina y evaluar el efecto hemodinámico alcanzado. Debemos garantizar para un adecuado apoyo un aumento de la presión protodiastólica, un descenso de la presión telediastólica y de la presión sistólica pico.

El protocolo consta de 35 sesiones de una hora (7 semanas), la primera sesión se inicia con una presión de 80 mm Hg aumentando a 120 mm Hg luego de 15 minutos y posteriormente 160 mm Hg a los 30 minutos hasta terminar. La segunda sesión se inicia con 80 mm Hg se aumenta a 160 mm Hg, y finalmente hasta 220 mm Hg. En la tercera sesión se inicia con 80 mm Hg se aumenta a 220 mm Hg, hasta alcanzar 260 mm Hg. Desde la cuarta sesión en adelante se inicia con 80 mm Hg y se aumenta hasta 260 mm Hg durante los primeros 15 minutos. La mayoría de los pacientes utilizan 260 mm Hg de presión, pero hay casos donde se puede llegar hasta 280 o 300 mm Hg, de acuerdo a la situación clínica o la tolerancia del paciente.

Para la evaluación de la calidad de vida se utilizó el instrumento EQ - 5D, este consta de un sistema descriptivo que tiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). Además, consta de una escala visual análoga que va de "0" que es el peor estado de salud que pueda imaginarse y 100 el mejor estado de salud, en el momento de la evaluación. Este instrumento es útil, de aplicación rápida y sencilla; sus propiedades han sido valoradas tanto en la población general como en grupos con patologías y en idioma español¹⁰.

Análisis estadístico: Se calcularon estadísticos descriptivos de posición (promedio, mediana), y de dispersión (rango intercuartílico) de las variables de naturaleza continua. Se determinaron los porcentajes de las variables cualitativas.

Con el fin de establecer la presencia de diferencias en el seguimiento en la clase funcional, la calidad de vida y la fracción de eyección basal y a los seis meses, se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos pareados, con un nivel de significación menor de 0,05.

Los estadísticos fueron analizados con el programa SPSS versión 20,0.

Resultados

Los sujetos incluidos en el presente estudio corresponden a 74 pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria y angina refractaria, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión, no susceptibles de nuevos procedimientos de revascularización ni quirúrgica ni percutánea,

Tabla 3 Características basales de los sujetos incluidos en el programa de contrapulsación externa

Variable	n = 74 (%)
Sexo masculino	50 (67,6)
Sexo femenino	24 (32,4)
Edad promedio (DE)	65,5 años
Fracción de eyección inicial (%)	50,5 (35,0 - 60,0)
Hipertensión arterial	62 (83,8)
Diabetes mellitus	28 (37,8)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9 (12,2)

Tabla 4 Clase funcional inicial de la New York Heart Association

Clase funcional inicial (NYHA)	n (%)
Clase I	19 (25,7)
Clase II	40 (54,1)
Clase III	15 (20,3)
Clase IV	0 (0)

con manejo médico óptimo y persistencia de los síntomas y a los cuales se les realizó la contrapulsación externa aumentada.

El análisis inicial de 74 pacientes, de estos 50 (67,6%) eran del sexo masculino, el promedio de edad fue de 65,5 años. La mediana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo evaluada por la ecocardiografía o medicina nuclear fue de 50,5% (RI: 35,0 - 60,0); los antecedentes más importantes fueron la hipertensión arterial 62 (83,8%) y la diabetes mellitus 28 (37,8%) ver [tabla 3](#).

Con respecto a la evaluación de la clase funcional, al inicio de la terapia el 74,4% de los pacientes se encontraban con disnea clase II - III de la New York Heart Association y el 77% con angina II - III basados en la severidad de la angina según la Canadian Cardiovascular Society, ver [tablas 4-5](#).

En cuanto al tratamiento farmacológico administrado antes del inicio de la terapia, en la [tabla 6](#) se muestra que el 100% de los pacientes se encontraba utilizando los betabloqueadores, seguido por las estatinas 71 (95,9%), la aspirina 67 (90,5%), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueadores de los receptores de angiotensina 64 (86,5), la trimetazidina 56 (75,7%), el clopidogrel 51 (68,9), los nitratos 37 (50%), los antagonistas de la aldosterona 35 (47,3), los calcioantagonistas 20 (27%) y la ivabradina 15 (20,3%). Los procedimientos realizados previo al ingreso fueron la revascularización quirúrgica 41 (55,4%), la revascularización percutánea 51 (68,9) y el uso de dispositivos como el marcapasos, el cardiodesfibrilador con o sin

Tabla 5 Severidad de la angina según la Canadian Cardiovascular Society

Clasificación severidad de la angina(CCS)	n (%)
Clase I	17 (23,0)
Clase II	41 (55,4)
Clase III	16 (21,6)
Clase IV	0 (0)

Tabla 6 Medicamentos recibidos y procedimientos realizados (IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: bloqueadores de los receptores de angiotensina II)

Medicamentos y procedimientos	n (%)
Betabloqueador	74 (100)
Estatinas	71 (95,9)
Aspirina	67 (90,5)
IECA/BRA	64 (86,5)
Trimetazidina	56 (75,7)
Clopidogrel	51 (68,9)
Diuréticos	44 (59,4)
Nitratos	37 (50,0)
Antagonista de la aldosterona	35 (47,3)
Calcioantagonista	20 (27,0)
Ivabradina	15 (20,3)
Revascularización miocárdica quirúrgica	41 (55,4)
Intervención coronaria percutánea	51 (68,9)
Rehabilitación cardiovascular	45 (60,8)
Cardiodesfibrilador	13 (17,6)
Marcapasos	5 (6,8)
Cardiodesfibrilador/resincronizador	1 (1,4)

resincronizador 19 (25,6%); otros habían recibido la revascularización quirúrgica y percutánea. Es importante mencionar que como terapia simultánea y complementaria 45 pacientes (60,8%) se encontraban en rehabilitación cardiovascular.

Se definió previamente que los pacientes deberían ser evaluados a los tres y seis meses de haber terminado las sesiones de contrapulsación, lo anterior se realizó por los cardiólogos institucionales del programa. Se recolectó información de dichas valoraciones por la escala de disnea de la New York Heart Association y de la severidad de la angina por la clasificación de la Sociedad Canadiense Cardiovascular, encontrando que al realizar el análisis a los seis meses de 45 pacientes el 91,1% se encontraban en clase I - II de disnea de la New York Heart Association (60% en clase I) y de 44 pacientes el 93,2% estaban en clase I - II (65,9% en clase I) de la severidad de la angina según la Canadian Cardiovascular Society ($p < 0,01$ para ambos grupos). En 31 de los 74 pacientes incluidos, se logró obtener información con respecto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo posterior al cumplimiento de las 35 sesiones, no encontrando una diferencia significativa entre los valores. Los datos previamente mencionados se ilustran en la [tabla 7](#), [figs. 2-3](#).

Tres de los pacientes incluidos en la terapia no completaron la totalidad de las sesiones, las razones fueron: uno de ellos, con mala adherencia al tratamiento, por lo que no asistió a la totalidad de las sesiones; en otro paciente se diagnosticó enfermedad vascular periférica de miembros inferiores y enfermedad aterosclerótica renal, ambas requirieron intervención percutánea y en el tercer paciente se diagnosticó un aneurisma de la arteria cerebral media y se consideró la suspensión de la contrapulsación externa aumentada. Dos de los pacientes que completaron las sesiones de contrapulsación murieron durante el periodo de seguimiento a seis meses, ambos asociados a la realización de una revascularización miocárdica quirúrgica, la muerte

Tabla 7 Características funcionales basales y en el seguimiento a seis meses posterior a terapia de contrapulsación externa. VI: ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ME: mediana; RIQ: rango intercuartilico

Variable	Basal	Final (a los seis meses)	Valor de p
Fracción de eyección del VI ME (RIQ)	50,5 (35,0 – 60,0)	50,0 (30,0 – 60,0)	0,290
Clase Funcional NYHA			
Clase I	19 (25,7%)	27 (60,0%)	< 0,01
Clase II	40 (54,1%)	14 (31,1%)	
Clase III	15 (20,3%)	2 (4,4%)	
Clase IV	0 (0,0%)	2 (4,4%)	
Clase funcional de la angina CCS			
Clase I	17 (23,0%)	29 (65,9%)	< 0,01
Clase II	41 (55,4%)	12 (27,3%)	
Clase III	16 (21,6%)	3 (6,8%)	
Clase IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

fue relacionada con complicaciones propias de la cirugía (sangrado, choque cardiogénico e insuficiencia renal).

A todos los pacientes incluidos en la terapia de contrapulsación externa aumentada se les aplicó el cuestionario de calidad de vida EQ-5D al inicio y en el seguimiento a seis meses. En dicho cuestionario se tienen en cuenta 5 aspectos diferentes como: la movilidad, el cuidado personal, las actividades cotidianas, el dolor o malestar, la ansiedad o la depresión. De cada uno de dichos aspectos hay una valoración en tres categorías excluyentes entre sí, en las que se estima subjetivamente el impacto de la enfermedad en los aspectos de la calidad de vida, dichas categorías se resumen en: no impacto, moderado impacto y mucho impacto. Realizando una evaluación de los 36 pacientes que terminaron las 35 sesiones y que contestaron el cuestionario y comparando el resultado basal con el de los seis meses, se encontró que las variables que tuvieron un cambio estadísticamente significativo fueron los relacionados a la movilidad donde un 55,6% no tenían problemas para la movilidad y

aumentó a 77,8% de los pacientes sin problemas para caminar ($p = 0,021$), el dolor o malestar mejoró con una $p = 0,033$ y en la escala visual análoga se encontró que el estado de salud de los pacientes mejoró de una mediana de 70 (RIQ: 50,0 – 80,0) como valor basal, a una mediana de 80 (RIQ: 70,0 – 90,0), $p = 0,003$. Ver [tabla 8](#) y [fig. 4](#).

No se encontraron complicaciones con las terapias de contrapulsación.

Discusión

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte concurrente analizando un antes y un después de la intervención, logrando evidenciar que la contrapulsación externa produce una mejoría significativa de la clase funcional de disnea, y de algunos de los parámetros de calidad de vida basados en el instrumento EQ – 5 D. A los seis meses el 91,1% de los pacientes se encontraba entre clase funcional I y II de

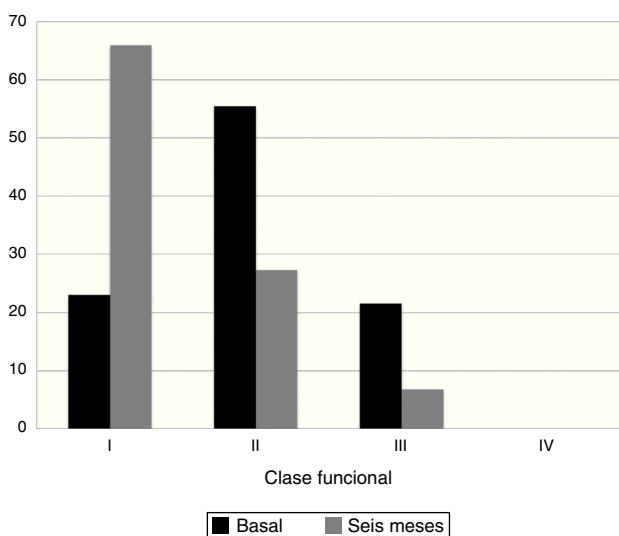


Figura 2 Mejoría en el porcentaje de pacientes, basal y a los seis meses, según la disnea valorada por NYHA (New York Heart Association).

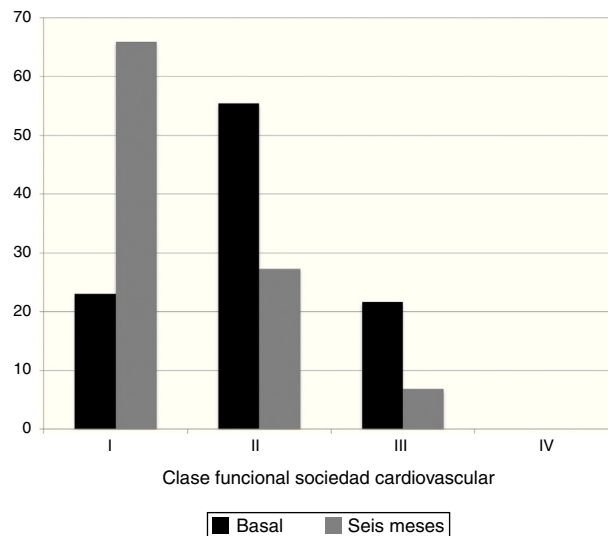


Figura 3 Mejoría en el porcentaje de pacientes, basal y a los seis meses, según la clasificación CCS (Canadian Cardiovascular Society).

Tabla 8 Valoración de la calidad de vida con el instrumento EQ – 5 D, en 36 pacientes que terminaron la terapia y llenaron el documento antes y después

Variable	Evaluación basal n = 36	Evaluación final n = 36	Valor de p
<i>Movilidad</i>			
1. No tengo problemas	20 (55,6)	28 (77,8)	0,021
2. Tengo algunos problemas	16 (44,4)	8 (22,2)	
3. Tengo que estar en cama	0 (0)	0 (0)	
<i>Cuidado personal</i>			
1. No tengo problemas	29 (80,6)	30 (83,3)	0,655
2. Tengo algunos problemas	7 (19,4)	6 (16,7)	
3. Tengo problemas para bañarme o vestirme	0 (0)	0 (0)	
<i>Actividades cotidianas</i>			
1. No tengo problemas	21 (58,3)	21 (58,3)	0,808
2. Tengo algunos problemas	14 (38,9)	13 (36,1)	
3. Soy incapaz de realizar actividades cotidianas	1 (2,8)	2 (5,6)	
<i>Dolor – malestar</i>			
1. No tengo dolor	12 (33,3)	19 (52,8)	0,033
2. Tengo moderado dolor	23 (63,9)	17 (47,2)	
3. Tengo mucho dolor	1 (2,8)	0 (0)	
<i>Ansiedad y depresión</i>			
1. No estoy ansioso y deprimido	22 (61,1)	25 (69,4)	0,225
2. Estoy moderadamente ansioso	11 (30,6)	10 (27,8)	
3. Estoy muy ansioso y deprimido	3 (8,3)	1 (2,8)	
Escala Visual Análoga ME (RIQ)	70,0 (50,0 – 80,0)	80,0 (70,0 – 90,0)	0,003

la New York Heart Association y el 93,2% en angina clase I y II de la Sociedad Canadiense Cardiovascular.

Se trata de un procedimiento no invasivo y seguro, que mediante diferentes principios fisiológicos mejora los síntomas de pacientes con la cardiopatía isquémica refractaria.

La cardiopatía isquémica crónica se caracteriza por episodios de alteración del aporte y la demanda de oxígeno al miocardio, relacionadas con isquemia o hipoxia, y que son provocados por el ejercicio, el estado emocional y el frío¹⁻⁴. Dentro de los pacientes con la cardiopatía isquémica, hay un

grupo que persiste con los síntomas de la angina de pecho o la isquemia documentada a pesar de un manejo integral, y son los pacientes con la angina de pecho refractaria. Para el tratamiento de la angina refractaria han surgido varias opciones dentro de estas se encuentra la contrapulsación externa aumentada⁴⁻⁷. Esta terapia se ha propuesto en la última década como una alternativa eficaz para el tratamiento de la angina refractaria^{8,9,11}.

El tratamiento médico es primordial para todos los pacientes con angina refractaria, ya el estudio COURAGE comparó el manejo médico óptimo vs. la intervención coronaria percutánea acompañada del tratamiento médico, encontrando que en los pacientes con la enfermedad coronaria estable una estrategia de intervención no disminuyó el riesgo de muerte, el infarto de miocardio u otros eventos cardiovasculares, cuando se adiciona a una terapia médica completa. Este manejo médico óptimo incluía: aspirina, clopidogrel, metoprolol de larga acción, mononitrato de isosorbide, amlodipino, losartan o lisinopril, estatinas para mantener un LDL entre 60 a 85 mg/dl. Las metas complementarias incluyeron HDL > 40 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl, con ejercicio y si era necesario se utilizaba niacina y fibratos. En nuestros pacientes el 100% utilizó beta-bloqueadores, el 95,9% estatinas, el 90,5% aspirina y el 86,5% IECA/BRA¹¹.

Los beneficios de la contrapulsación externa se han mostrado en múltiples ensayos clínicos y estudios. El estudio The Multicenter Study of Enhanced External Counter Pulsation, se elaboró con la finalidad de demostrar la seguridad y eficacia de la terapia de contrapulsación externa en un grupo de 139 pacientes de 7 hospitales universitarios con angina estable y prueba positiva. En este estudio el promedio de



Figura 4 Resultados de la escala visual análoga al inicio de la terapia y a los seis meses.

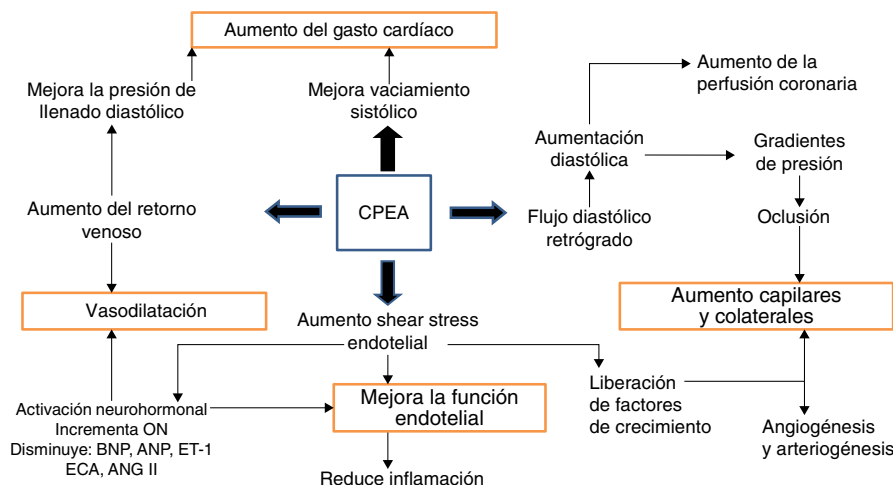


Figura 5 Mecanismos de la utilidad de la contrapulsación externa aumentada.

ON: óxido nítrico; BNP y ANP: péptidos natriuréticos; ET-1: endotelina; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ANG II: angiotensina II.

edad fue de 63 años (rango 35 - 81 años), en nuestro trabajo fue de 65,5 años; los resultados fueron una disminución de los episodios de angina, aumento en la duración del ejercicio, reducción de la isquemia medida por medicina nuclear y la calidad de vida^{9,12}. El beneficio se sostiene de un año hasta 5 años.

Aunque hay estudios aleatorizados y no aleatorizados que han mostrado el beneficio de la terapia de contrapulsación externa aumentada, varios autores manifiestan la necesidad de realizar estudios de seguimiento de la vida real, estos se han realizado con más de 5.000 pacientes demostrando que el beneficio sintomático de la contrapulsación externa aumentada demostrada en los estudios clínicos se traslada a pacientes de la práctica clínica diaria¹³⁻¹⁶.

En nuestra investigación se analizaron 36 pacientes que terminaron las 35 sesiones y que contestaron el cuestionario EQ - 5 D, encontrando que las variables que tuvieron un cambio estadísticamente significativo fueron los relacionados a la movilidad y en la escala visual análoga; el estado de salud de los pacientes mejoró de una mediana de 70 (RIQ: 50,0 - 80,0) como valor basal a una mediana de 80 (RIQ: 70,0 - 90,0) $p=0,003$. Esto ha sido documentado en otros estudios valorados con otras escalas de calidad de vida⁹.

En 31 de los pacientes se logró obtener información con respecto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo posterior al cumplimiento de las 35 sesiones, no encontrando una diferencia significativa entre los valores iniciales y finales, estudios previos demostraron que las terapias de contrapulsación no mejoran la fracción de eyección, pero si tienen un impacto sobre la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, logrando una disminución importante de la función diastólica. Se ha logrado documentar la disminución de los péptidos natriuréticos (BNP y NT-pro BNP) luego del tratamiento²⁰. La contrapulsación logra disminuir las presiones de llenado diastólico y con esto mejora la isquemia, sugiriendo que es uno de los mecanismos para explicar la mejoría de los síntomas de los pacientes²⁰. Es un procedimiento seguro en los pacientes con la disfunción ventricular izquierda y la insuficiencia cardiaca concomitante, mejorando: la angina, la calidad de vida, la capacidad de

ejercicio, la función ventricular izquierda a largo plazo y disminuyendo las visitas a urgencias y las hospitalizaciones^{17,18}.

En nuestro trabajo 19 pacientes tenían dispositivos como el marcapasos, el cardiodesfibrilador con o sin resincronizador durante la terapia, los estudios demuestran que estos no interfieren con la seguridad y la eficacia de la contrapulsación externa aumentada¹⁵.

El Randomized Sham - Controlled Study demostró: 1. Mejoría en el flujo mediado por la vasodilatación en las arterias femoral y humeral; 2. Aumento de la disponibilidad del óxido nítrico; 3. Disminución de los marcadores de inflamación, endotelina 1 y estrés oxidativo; 4. Disminución de los síntomas de angina; y 5. Aumento de la tolerancia al ejercicio^{16-18,24}.

Los mecanismos responsables de los beneficios de este tratamiento son: un aumento del flujo sanguíneo retrógrado a la aorta, un aumento del flujo sanguíneo coronario y de la presión de perfusión coronaria, aumento del retorno venoso, aumento del gasto cardíaco, disminución del estrés de pared, disminución de la postcarga de ventrículo izquierdo, disminución del trabajo cardíaco y del consumo de oxígeno^{9,15,19}, **fig. 5**.

Michaels y Cols., examinaron de manera invasiva la presión central aórtica, la presión intracoronaria y la presión del fin de diástole del ventrículo izquierdo, encontrando que los beneficios de la contrapulsación externa aumentada son comparables a los del balón de contrapulsación intraaórtico, pero la diferencia es que la contrapulsación externa incrementa el retorno venoso, lo que contribuye a un aumento en el gasto cardíaco mediado por la ley de Starling, sin un ascenso en la frecuencia cardíaca^{22,25}.

Se han propuesto otros sistemas neurohormonales asociados a los mecanismos hemodinámicos como responsables de los efectos benéficos, describiéndose por un lado y secundario al aumento de las fuerzas cortantes en los vasos sanguíneos ("shear stress") la mejoría en la función endotelial con un aumento en la producción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la disminución de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II. La vasodilatación y el aumento de los factores

de crecimiento, producen angiogénesis y arteriogénesis con aumento de colaterales, llevando a una mejoría en la perfusión y disminución de la isquemia¹⁹⁻²². De manera adicional la contrapulsación externa aumentada atenúa el estrés oxidativo y la inflamación, ambos asociados con varios factores de riesgo cardiovascular, [fig. 5](#).

Estudios recientes han mostrado que la contrapulsación induce un perfil antiinflamatorio, en pacientes con la angina crónica mejorando los síntomas de la angina y de la función endotelial periférica, en estos estudios luego de las 35 sesiones de contrapulsación se logró demostrar una disminución de los marcadores de inflamación como: el factor de necrosis tumoral α , la proteína 1 atrayente de monocitos, la molécula 1 de adhesión vascular celular, y la proteína C reactiva de alta sensibilidad, entre otros.

Los beneficios clínicos asociados con la terapia de contrapulsación externa aumentada son:

1. Reducción de la angina.
2. Mejoría en la calidad de vida.
3. Resolución de los defectos de perfusión miocárdica.
4. Prolonga el tiempo de aparición del descenso del ST inducido por el ejercicio.
5. Disminución del uso de nitratos.
6. Reducción de los episodios de hospitalización.
7. Disminución de los eventos cardiovasculares a largo plazo.

Las guías American Heart Association y American College of Cardiology Foundation, establecen a la contrapulsación externa aumentada con una recomendación clase IIb, nivel de evidencia B, y la Sociedad Europea de Cardiología una recomendación clase IIa, nivel de evidencia B^{4,5,9,23}.

La contrapulsación externa aumentada se ha utilizado de manera tradicional para los pacientes ambulatorios con la angina crónica estable, pero se ha pensado utilizar esta terapia en el paciente con alteraciones agudas como el infarto agudo de miocardio y el choque cardiogénico. Estudios pequeños realizados en pacientes con infarto agudo con y sin choque cardiogénico y sin posibilidades de utilizar un balón de contrapulsación intraaórtico, lograron demostrar beneficios hemodinámicos con seguridad y sin complicaciones. Son necesarios nuevos estudios incluyendo un número mayor de pacientes para definir la real utilidad de la contrapulsación externa aumentada en esta situación clínica.

Otras indicaciones futuras incluyen pacientes con insuficiencia cardiaca, pacientes con angina estable y enfermedad coronaria severa que van a ser llevados a revascularización quirúrgica y que previo al procedimiento se realiza la terapia de contrapulsación externa aumentada, pacientes con síndrome X cardiaco asociado a disfunción endotelial en ausencia de la enfermedad aterosclerótica significativa; se requieren más análisis para valorar la real utilidad en estos escenarios.

Limitaciones

El estudio no tiene un grupo control y habría dudas sobre si la mejoría es por la intervención o por los demás componentes del tratamiento. A pesar de lo anterior es importante anotar que los pacientes son valorados por un grupo

institucional de angina e insuficiencia cardiaca, donde antes del ingreso se revisan las indicaciones y el tratamiento que reciben, por tanto, la única intervención adicional aparte del manejo médico son las terapias de contrapulsación. Es importante tener un grupo control, pero actualmente consideramos que no es ético por la evidencia disponible y las recomendaciones aportadas por las guías de práctica clínica, además, es un procedimiento no invasivo. Serían necesarios otros estudios comparando otras intervenciones.

Conclusiones

La terapia de contrapulsación externa aumentada, mejora la calidad de vida y la clase funcional de la angina y la disnea en pacientes con la angina refractaria y se convierte en un procedimiento no invasivo seguro y eficaz.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Fundación Clínica Shaio y su director médico doctor Gilberto Mejía por creer en este nuevo e importante proyecto para el manejo de los pacientes con angina.

Bibliografía

1. Mendoza F, Isaza D, Beltrán R, Jaramillo C (editores). Guías Colombianas de Cardiología, Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del ST. Rev. Col. Cardiol. 2008; 15(Supl. 3):145-232.
2. Guía de Práctica Clínica para el Síndrome Coronario Agudo. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Centro Nacional de Investigación y Tecnologías en Salud, CINETS. Ciencias – MinSalud. 2013.
3. Guía de práctica clínica para pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo: atención inicial y revascularización. Rev. Col. Cardiol. 2013; 20(Supl.):45-85.
4. Montalescot G, Sechtem A, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2013, sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev. Esp. Cardiol. 2014;67:135e1–81e.
5. Fihn SD, Gardian JM, Abrams J, Berra K, Blumenthal JC, Dallas AP, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for

- the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:e44–164.
6. López – Sendón J, Castro A. Angina estable, guías de tratamiento. *Rev. Esp. Cardiol. Supl.* 2010;10:22B–30B.
 7. McGillion M, Arthur H, Cook A, Carroll S, Víctor C, V Allier P.<EL-AL>. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society Joint Guidelines. *Canadian Journal of Cardiology.* 2012;28:S20–41.
 8. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti – ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vascular Health and Risk Management.* 2010;6:749–74.
 9. Soran O. Alternative therapy for medically refractory angina. Enhanced external counterpulsation and transmyocardial laser revascularization. *Cardiol. Clin.* 2014;32:429–38.
 10. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med. Clin. (Barc.).* 1999; Supl 1:79–86.
 11. Boden W, O Rourke R, Teo K, Hartigan P, Maron D, Kostuk W, et al. For the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:1503–16.
 12. Arora R, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKierman T, et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST – EECP) Effect of EECP on Exercise – induced Myocardial Ischemia and Angina Episodes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33:1833–40.
 13. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF. Long – term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five – year follow – up study. *Clin. Cardiol.* 2000;23: 254–8.
 14. 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.
 15. Braverman D. Enhanced external counterpulsation: A novel therapy for angina. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 2012;18:197–203.
 16. Lawson WE, Hui JC, Kennard ED, Kelsey SF, Michaels AD, Soran O, et al. International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry Investigators. Two – year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin. Cardiol.* 2006;29:69–73.
 17. Soran O, Kennard ED, Bart BA, on behalf of IEPR Investigators. Impact of external counterpulsation treatment on emergency department visits and hospitalizations in refractory angina patients with left ventricular dysfunction. *Congest. Heart Fail.* 2007;13:36–40.
 18. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF, IEPR Investigators. International EECP Patient Registry Investigators. Two years clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (Report from the International EECP Patient Registry). *Am J. Cardiol.* 2006;97:17–20.
 19. Manchanda A, Soran O. Enhanced External Counterpulsation and future directions. Step beyond medical management for patients with angina and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1523–31.
 20. Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imaizumi T. Enhanced External Counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise – Induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J. Am Coll Cardiol.* 2001;37:93–9.
 21. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T, Matsuda R, Kuga H, Nakatsugawa M. Effects of Enhanced External Counterpulsation on Hemodynamics and Its Mechanism – Relation to neurohumoral factors. *Circ. J.* 2004;68:1030–4.
 22. Yang D, Wu G. Vasculoprotective properties of enhanced external counterpulsation for coronary artery disease: beyond the hemodynamics. *International Journal of Cardiology.* 2013;166:38–43.
 23. Manchanda A, Aggarwal A, Aggarwal N, Soran O. Management of refractory angina pectoris. *Cardiol.* 2011;18:343–51.
 24. Braith R, Conti R, Nichols W, Choi C, Khuddus M, Beck D, et al. Enhanced External Counterpulsation Improves peripheral artery flow – mediated dilation in patients with chronic angina. A Randomized Sham – Controlled Study. *Circulation.* 2010;122:1612–20.
 25. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation.* 2002;106:1237–42.