

Resultados de la terapia con ondas de choque extracorpórea de baja intensidad en pacientes con angina refractaria

Dr. Eduardo Rodríguez González^{1✉}, MSc. Dr. Luis M. Reyes Hernández², Dra. Lilian Rodríguez González³, MSc. Dra. Ana M. Correa Morales⁴, MSc. Dra. Yannelys C. Gómez García¹ y Tomás J. Pérez García¹

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Servicio de Cardiología, Cardiocentro Ernesto Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³ Departamento de Medicina General Integral, Policlínico Capitán Roberto Fleites. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

⁴ Departamento de Laboratorio Clínico, Cardiocentro Ernesto Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 8 de febrero de 2019

Aceptado: 20 de junio de 2019

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

RESUMEN

Introducción: La terapia con ondas de choque extracorpórea de baja intensidad ha demostrado ser útil en el tratamiento de los pacientes con angina de pecho refractaria.

Objetivo: Valorar los resultados de este tipo de terapia en pacientes con angina refractaria al tratamiento farmacológico.

Método: Se realizó un estudio cuasiexperimental en 30 pacientes con angina de pecho refractaria a tratamiento, seleccionados de forma no probabilística a partir de los criterios de inclusión. A todos los pacientes se les aplicó terapia con ondas de choque extracorpórea de baja intensidad en el Cardiocentro Ernesto Guevara de Santa Clara, en el período comprendido de enero a diciembre de 2017. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y ecocardiográficas al inicio del tratamiento y 6 meses después de concluido este.

Resultados: Los resultados obtenidos demostraron una mejoría de la clase funcional (CF) de la *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*. Previo al tratamiento el 76,7% de los pacientes tenían una CF III y un 23,3% una CF IV, y a los 6 meses de concluida la terapia el 73,3% mejoró a la CF II y solo un 26,7% quedó en CF III. También se evidenció mejoría con respecto a parámetros ecocardiográficos como la motilidad regional y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la cual, en los hombres, de una media al inicio de la terapia de un 37,81% alcanzó 44,14% a los 6 meses de concluida; y en las mujeres, de una media de 37,11% inicial llegó a 47,22% a los 6 meses después.

Conclusiones: El tratamiento con ondas de choque constituye una alternativa terapéutica para los pacientes con angina refractaria.

Palabras clave: Angina de pecho refractaria, Ondas de choque extracorpórea, Angiogénesis

Results of low intensity extracorporeal shock wave therapy in patients with refractory angina

ABSTRACT

Introduction: Low intensity extracorporeal shock wave therapy has proven useful in the treatment of patients with refractory angina pectoris.

Objective: To assess the results of this type of therapy in patients with refractory angina to drug treatment.

✉ E Rodríguez González
Hospital Universitario Celestino
Hernández Robau.
Calle Cuba s/n. Santa Clara 50200,
Villa Clara, Cuba. Correo electrónico:
eduardorg@infomed.sld.cu

Method: A quasi-experimental study was carried out in 30 patients with refractory angina pectoris to treatment, selected in a non-probabilistic way, taking into account the following inclusion criteria. All patients were applied low intensity extracorporeal shock wave therapy in the Cardiocentro Ernesto Guevara of Santa Clara, in the period from January to December 2017. Epidemiological, clinical and echocardiographic variables were analyzed at the beginning of the treatment and six months after it was completed.

Results: The results obtained demonstrated an improvement of the functional class (FC) of the Canadian Cardiovascular Society (CCS). Previous to treatment, 76.7% of patients had a FC III and 23.3% a FC IV, and after six months of completed therapy, 73.3% improved to FC II and only 26.7 % remained in FC III. There was also an improvement with respect to echocardiographic parameters such as regional motility and left ventricular ejection fraction, which, in men, of an average at the start of therapy of 37.81% it reached 44.14% at six months of completed; and in women, of an average of 37.11% initially, it reached 47.22 % six months later.

Conclusions: The treatment with shock waves represents a therapeutic alternative for patients with refractory angina.

Keywords: Refractory angina pectoris, Extracorporeal shock wave therapy, Angiogenesis

INTRODUCCIÓN

La enfermedad isquémica del corazón es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, tanto por su frecuencia de presentación como por su elevada mortalidad y repercusión social. La angina de pecho es una enfermedad que se caracteriza por dolor torácico opresivo, ocasionado por insuficiente aporte de oxígeno al miocardio, y es causada, generalmente, por enfermedad de las arterias coronarias¹⁻⁴.

La angina de pecho refractaria es un síndrome clínico crónico (> 3 meses) caracterizado por la presencia de síntomas de isquemia a pesar de tratamiento médico óptimo en pacientes en quienes la revascularización coronaria tradicional no es una opción y tienen indicación subóptima para revascularización quirúrgica por varias razones que incluyen: anatomía coronaria inadecuada, presencia de comorbilidades (disfunción ventricular izquierda grave, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal o pulmonar obstructiva crónica), o edad avanzada. Se incluyen aquí también a los pacientes con revascularización previa fallida³⁻⁴.

Algunos de los tratamientos alternativos para este tipo de pacientes incluyen el bloqueo del ganglio cervico-torácico, la contrapulsación externa mejorada, revascularización percutánea miocárdica con láser, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, terapia con células madres y la rehabilitación cardíaca, entre otros.

Las ondas de choque de baja intensidad representan una alternativa terapéutica para este tipo de pacientes⁵. Son ondas acústicas longitudinales de transmisión continua con frecuencia entre 16 y 20 MHz y duración menor de 10 microsegundos, que generan un impulso de presión y transportan energía cuando se propagan a través de un medio. El grado de enfoque se puede modular de forma no invasiva, lo que resulta en una concentración variable de energía en la ubicación deseada⁶. Cuando estas ondas se aplican a un órgano, interactúan con los tejidos profundos y se comportan como microfuerzas mecánicas transitorias que inician varios cambios biológicos. Estas ondas de choque de baja intensidad tienen propiedades angiogénicas y se utilizan en el tratamiento de las heridas crónicas, la neuropatía periférica y el tejido cardíaco isquémico⁵⁻⁷.

El objetivo de esta investigación fue valorar los resultados de la terapia con ondas de choque de baja intensidad extracorpórea, en pacientes con angina refractaria.

MÉTODO

Se realizó una investigación de desarrollo a través de un estudio cuasiexperimental en pacientes tratados con ondas de choque extracorpórea de baja intensidad en el Cardiocentro Ernesto Guevara de Santa Clara, durante el período comprendido de

enero a diciembre del 2017.

Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por todos los pacientes atendidos en la consulta de angina refractaria ubicada en dicho hospital (58 pacientes) y la muestra quedó conformada por 30 pacientes seleccionados de forma no probabilística, para lo cual se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Edad superior de 18 años.
- Presencia de angina refractaria, según los siguientes criterios:
 - a) Angina de pecho clase III-IV, según la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)⁸, por 3 o más meses.
 - b) Llevar tratamiento médico óptimo con al menos 2 de los principales fármacos antiisquémicos como betabloqueadores, anticálcicos y nitratos, como mínimo 6 semanas.
 - c) Que no sea posible la revascularización percutánea o quirúrgica por la gravedad de las lesiones y la inadecuada anatomía coronaria o con revascularización previa fallida.
 - d) Que se haya documentado la presencia de viabilidad miocárdica por estudio de perfusión o ecocardiograma de estrés.
- Ausencia de alteraciones bio-psico-sociales que interfirieran en la investigación.

Criterios de exclusión

Pacientes que presenten pericarditis, miocarditis o endocarditis activa, valvulopatía grave, trombo interventricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada, enfermedad maligna en el área de tratamiento; que no estén de acuerdo de participar en la investigación, o que tengan ventana acústica ecocardiográfica inadecuada que interfiera con la aplicación de las ondas de choque.

Técnica

Todos los pacientes recibieron 9 sesiones de tratamiento en un lapso de 9 semanas, a razón de tres tratamientos por semana, en días alternos, en las semanas 1, 5 y 9. Se administraron 100 choques dirigidos a cada segmento en cada una de las sesiones, con una intensidad energética de 0,09 mJ/mm² a 14 kv. Durante el seguimiento fueron evaluados periódicamente en consulta externa hasta los 6 meses posteriores a la última sesión de tratamiento.

Variables

Se evaluaron variables sociodemográficas (edad, sexo, color de piel, antecedentes patológicos personales), los antecedentes de revascularización miocárdica (percutánea, quirúrgica y ambas) y el tratamiento farmacológico. Además, se tuvieron en cuenta las variables ecocardiográficas y la clase funcional según la CCS⁸ y la *New York Heart Association*⁹.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se calculó por el método de Simpson modificado, con diferenciación de los valores según el sexo¹⁰, y el consumo de nitratos de acción intermedia se agrupó, según las recomendaciones de Tarkin y Kaski¹¹, en: no consumo, dosis estándar (15-60 mg/día) y dosis máxima (>60 mg/día).

Análisis y procesamiento de la información

La información se almacenó en un fichero confeccionado en el paquete estadístico SPSS versión 20,0 para Windows, en el que, además, se realizó el procesamiento de los datos según los objetivos propuestos. Se realizaron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas expresadas en número y porcentajes para las variables cualitativas; en el caso de las cuantitativas, se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar).

Para analizar los resultados de la terapia con ondas de choque se utilizaron pruebas no paramétricas para muestras relacionadas en dependencia del carácter de las variables; en las cualitativas dicotómicas se utilizó la prueba de McNemar y en las politémicas la prueba de homogeneidad marginal. Para el tratamiento de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de los rangos de Wilcoxon.

Para todos los casos de pruebas de hipótesis se prefijó un nivel de significación alfa de 0,05 para la toma de la decisión estadística. La información resultante de la evaluación primaria de los datos y los resultados de las pruebas empleadas se muestran en tablas estadísticas para su mejor interpretación.

RESULTADOS

En la **tabla 1** se muestra la caracterización clínica de los pacientes. La media de edad de la muestra fue de 66,5 ± 9,05 con predominio del sexo masculino 21 (70,0%). Se observó una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular con destaque para la hipertensión arterial (76,7%), la diabetes mellitus (50,0%) y el hábito de fumar (43,3%). También se debe des-

Tabla 1. Caracterización clínica de los pacientes estudiados.

VARIABLES	Nº	%
Edad (media ± DE)	66,5 ± 9,05	
Sexo		
Femenino	9	30,0
Masculino	21	70,0
Color de la piel		
Blanco	18	60,0
No blanco	12	40,0
APF		
Hipertensión arterial	23	76,7
Diabetes mellitus	15	50,0
Hiperlipidemia	11	36,7
Hiperuricemia	4	13,3
IAM previo	18	60,0
Hábito de fumar	13	43,3
Hábito enólico	2	6,7

APF, antecedentes patológicos personales; DE, desviación estándar; IAM, infarto agudo de miocardio.

Tabla 2. Datos angiográficos, antecedentes de revascularización previa y tratamiento farmacológico.

VARIABLES	Nº	%
Arterias afectadas	66,5 ± 9,05	
Enfermedad de 1 vaso	1	3,3
Enfermedad de 2 vasos	6	20,0
Enfermedad de 3 vasos	23	76,7
Revascularización previa		
Quirúrgica	7	23,3
Percutánea	16	53,3
Mixta	5	16,7
Tratamiento farmacológico		
Nitratos	30	100,0
Betabloqueadores	28	93,3
BCC	29	96,9
Estatinas	21	70,0
IECA	24	80,0
Antiagregantes plaquetarios	30	100,0

BCC, bloqueadores de los canales de calcio; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

tacar que el 60% de los pacientes había sufrido un infarto de miocardio previamente.

La presencia de enfermedad arterial coronaria evidenciada por coronariografía convencional estuvo presente en todos los pacientes. Se observó que el 76,7% sufría de enfermedad de tres arterias principales y un 20% presentaba enfermedad de 2 vasos (**Tabla 2**). El 53% se había realizado intervencionismo coronario percutáneo y un 23%, revascularización miocárdica quirúrgica. Todos los pacientes (100%) llevaban tratamiento con nitratos y antiagregantes plaquetarios, y también utilizaron bloqueadores de los canales de calcio (96,9%), betabloqueantes (93,3%), entre otros.

En relación a la clase funcional de la angina, según la CCS, el 76,7% estaba en clase III y un 23,3% en clase IV antes del tratamiento, y a los 6 meses de concluido ningún paciente quedó con clase IV, el 73,3% mejoró a la clase II y solo un 26,7% quedó en clase III (**Tabla 3**).

Tabla 3. Clase funcional de la angina según la CCS, antes y a los 6 meses de tratamiento.

Clase funcional (CCS)	Pretratamiento		Postratamiento	
	Nº	%	Nº	%
Clase I	0	0,0	0	0,0
Clase II	0	0,0	22	73,3
Clase III	23	76,7	8	26,7
Clase IV	7	23,3	0	0,0

p<0,0001

CCS, *Canadian Cardiovascular Society*

Tabla 4. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo según sexo antes y 6 meses después del tratamiento.

Sexo	Pretratamiento	Postratamiento	p
	Media ± DS	Media ± DS	
Femenino	37,81 ± 8,93	44,14 ± 7,63	<0,0001
Masculino	37,11 ± 9,08	47,22 ± 8,01	0,008

La FEVI fue uno de los parámetros ecocardiográficos más importantes que se valoraron en la evolución de los pacientes y se demostró una mejoría significativa para ambos sexos a los 6 meses de concluida la terapia (**Tabla 4**): $37,81 \pm 8,93$ vs. $44,14 \pm 7,63$ en mujeres ($p < 0,0001$) y $37,11 \pm 9,08$ vs. $47,22 \pm 8,01$ en los hombres ($p = 0,008$).

La motilidad segmentaria del ventrículo izquierdo se clasificó de acuerdo a los valores de normoquinesia, hipoquinesia, aquinesia y disquinesia y se le dio uno de estos valores a cada segmento antes y después del tratamiento. Los segmentos anteriores ($p = 0,004$), apicales ($p = 0,008$) y laterales ($p = 0,008$) mostraron una mejoría significativa (**Tabla 5**); solo los inferiores no tuvieron significación estadística ($p = 0,07$).

Otro de los parámetros que se tuvieron en cuenta con estos pacientes fue el consumo de nitratos, que eran empleados por todos los pacientes. En la **tabla 6** se puede observar que el 80,0% de los casos usaba la dosis máxima de este grupo de fármacos antes de iniciar la terapia, la cual se redujo al 53,3% al concluir el estudio; además, se duplicaron los pacientes con dosis estándar y un 6,7% dejó de consumirlos porque no los necesitaba.

Tabla 6. Consumo de nitratos de acción intermedia antes y después del tratamiento.

Nitratos	Pretratamiento		Postratamiento	
	Nº	%	Nº	%
Dosis máxima	24	80,0	16	53,3
Dosis estándar	6	20,0	12	40,0
No uso	0	0,0	2	6,7

$p = 0,041$

Tabla 5. Motilidad segmentaria al inicio y 6 meses después del tratamiento.

Segmentos	Pretratamiento		Postratamiento		p
	Nº	%	Nº	%	
Anterior					
Normoquinesia	12	40,0	16	53,3	0,004
Hipoquinesia	11	36,7	13	43,3	
Aquinesia	5	16,7	1	3,3	
Disquinesia	2	6,7	0	0,0	
Inferior					
Normoquinesia	8	26,7	9	30,0	0,07
Hipoquinesia	18	60,0	21	70,0	
Aquinesia	4	13,3	0	0,0	
Disquinesia	0	0,0	0	0,0	
Apical					
Normoquinesia	14	46,7	20	66,7	0,008
Hipoquinesia	14	46,7	9	30,0	
Aquinesia	1	3,3	0	0,0	
Disquinesia	1	3,3	1	3,3	
Lateral					
Normoquinesia	17	56,7	23	76,7	0,008
Hipoquinesia	12	40,0	7	23,3	
Aquinesia	1	3,3	0	0,0	
Disquinesia	0	0,0	0	0,0	

DISCUSIÓN

Las ondas de choque de baja intensidad se generan por tres métodos diferentes: electrohidráulico, electromagnético y piezoeléctrico. El mecanismo más antiguo y más utilizado en la terapéutica médica es el electrohidráulico, en el cual la onda de choque es generada por un disparo de alto voltaje en un electrodo sumergido en líquido. La onda generada es convertida en energía mecánica por medio de un dispositivo semielipsoide con gran precisión, lo que permite su uso terapéutico^{12,13}.

El mecanismo responsable de la angiogénesis comienza inmediatamente después de la lesión tisular, con trombosis en las terminaciones vasculares de la región afectada. A continuación, hay una regeneración de capilares a partir de vasos funcionales restantes próximos al lugar de

la lesión. Para el inicio y regulación del proceso angiogénico existe participación de factores mecánicos (tensión arterial, tensión de la pared, flujo vascular aumentado, distensión de vasos de tejidos en crecimiento, entre otros) y metabólicos o químicos (citosina, monocina, factores de crecimiento vascular, entre otros). Los miocitos cardíacos responden a estímulos mecánicos, y activan varias vías de señalización intracelular que se implican en la regulación y mantenimiento de las funciones miocárdicas. Estos estímulos son activados por mecanorreceptores, incluidos los canales iónicos activados por estiramiento, receptores celulares transmembrana acoplados de la proteína G y receptores del factor de crecimiento e integrinas^{5,14}.

La compleja cascada de señalizadores promueve la activación de factores de transcripción nuclear y expresión de genes mecanosensitivos, seguida de síntesis y liberación de factores autocrinos y paracrinos, además de la regulación de los mecanismos de proliferación, migración, diferenciación, hipertrofia y apoptosis^{14,15}.

A pesar de que los mecanismos exactos por los cuales la terapia con ondas de choque actúa en el alivio de la angina aún no han sido completamente descritos, los efectos principales pueden estar relacionados con la vasodilatación, responsable de los efectos inmediatos, y la inducción de neovascularización del tejido tratado, lo que probablemente contribuye para los efectos a largo plazo¹⁵. De esa forma los efectos mecánicos directos, acompañados de la lesión tisular son capaces de llevar a un aumento del flujo sanguíneo tisular y activar mecanismos de reparación¹⁶.

La distribución de los pacientes con angina refractaria en nuestra investigación se comportó de manera similar a otros estudios^{17,18}, donde predominaron el sexo masculino y la edad mayor a 65 años, y se encontró un alto porcentaje de diabetes mellitus e hipertensión arterial.

El tratamiento farmacológico y la coronariografía son aspectos de interés en la evaluación de los pacientes con angina refractaria. Nuestros resultados concuerdan con varios autores como Silveira Duque¹⁹, Prasad *et al*²⁰ y Kikuchi *et al*²¹, quienes encontraron que la enfermedad de 3 vasos y el tratamiento farmacológico con betabloqueantes, nitratos y antiagregantes plaquetarios predominaron en los pacientes estudiados. Estos mismos investigadores¹⁹⁻²¹, unidos a Vainer *et al*²² y Faber *et al*²³, demostraron una mejora significativa de la calidad de vida

(Cuestionario de Angina de Seattle) en el 83% de sus casos y de la puntuación de angina de la CCS en aproximadamente en el 74% de los pacientes a los que se le aplicó la terapia con ondas de choque. Además, estos pacientes mejoraron su clase funcional según la CCS, de forma similares a los resultados de nuestra investigación.

Por su parte, Wang *et al*²⁴, en un meta-análisis publicado en 2015, demostraron que la terapia con ondas de choque está asociada a una mejoría de aproximadamente 6,7% en la FEVI, y Zuozenè *et al*¹⁸ evaluaron la respuesta de la función ventricular por resonancia magnética, e identificaron una mejora de aproximadamente un 8% de la FEVI. Estos resultados coinciden con los encontrados en nuestros pacientes, pero difieren de Silveira Duque¹⁹, quien no demostró aumento significativo de la FEVI en sus pacientes a los 6 meses del tratamiento.

Wang *et al*²⁵, mediante evaluación por Doppler tisular, encontraron mejoría en la disincronía ventricular en un 57,5% de los pacientes tratados con terapia con ondas de choque ($p=0,008$) y Alunni *et al*²⁶ redujeron, con la misma terapia, el número de segmentos aquinéticos de un 11,5 a un 6,0% ($p=0,03$). Resultados que concuerdan con nuestra investigación, pero difieren de los encontrados en el estudio de Silveira Duque¹⁹ donde se analizó la motilidad segmentaria por el método ecocardiográfico de deformidad miocárdica (*strain* longitudinal y *speckle tracking*) y no constató mejoría significativa ($p=0,178$). La posible explicación de que exista o no mejoría en la FEVI y la motilidad segmentaria en estos pacientes pudiera estar en relación a que muchos de estos segmentos están en hibernación miocárdica que, al mejorar el estado de perfusión con la formación de microvasos, pudieran salir de ese estado de forma parcial o total; aunque también puede que nunca se recupere la motilidad en una determinada zona isquémica.

Por otra parte, Zuozenè *et al*¹⁸ en un estudio realizado con 20 pacientes, redujeron de forma significativa el uso de nitroglicerina y de nitratos de acción prolongada, igual que Alunni *et al*²⁶ ($p=0,001$), quienes además redujeron el número de hospitalizaciones de sus pacientes. Estos resultados coinciden con los encontrados en nuestra investigación. Probablemente la mejora sintomática y la disminución del consumo de nitratos están ligadas a la mejoría de la perfusión miocárdica derivada del tratamiento con ondas de choque.

CONCLUSIONES

Predominaron los hombres en la séptima década de la vida, la presencia de hipertensión arterial y la enfermedad arterial coronaria de tres vasos. Se demostró mejoría de la función ventricular y la motilidad segmentaria de las paredes del ventrículo izquierdo. Se lograron reducir los síntomas anginosos y el consumo de nitratos de acción intermedia. El tratamiento con ondas de choque extracorpórea de baja intensidad representa una alterativa terapéutica para los pacientes con angina refractaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kloner RA, Chaitman B. Angina and its management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(3):199-209.
2. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):934-45.
3. Park KE, Conti CR. Non-PCI/CABG therapies for refractory angina. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(3):223-8.
4. Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(2):78-95.
5. Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shioto T, Matsumoto Y, *et al.* A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: report of the highly advanced medical treatment in Japan. *Heart Vessels.* 2019;34(1):104-13.
6. Burneikaitė G, Shkolnik E, Čelutkienė J, Zuožienė G, Butkuvienė I, Petrauskienė B, *et al.* Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound [Internet].* 2017 [citado 14 Ene 2019];15(1):11. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389112/pdf/12947_2017_Article_102.pdf
7. Yahata K, Kanno H, Ozawa H, Yamaya S, Tateda S, Ito K, *et al.* Low-energy extracorporeal shock wave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine.* 2016 Dec;25(6):745-55.
8. Zhang C, Liu X, Wang X, Wang Q, Zhang Y, Ge Z. Efficacy of enhanced external counterpulsation in patients with chronic refractory angina on Canadian Cardiovascular Society (CCS) Angina Class: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2015 [citado 14 Ene 2019];94(47):e2002. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000002002>
9. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A, Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol.* 2016;209:291-5.
10. Myhr KA, Pedersen FH, Kristensen CB, Visby L, Hassager C, Mogelvang R. Semi-automated estimation of left ventricular ejection fraction by two-dimensional and three-dimensional echocardiography is feasible, time-efficient, and reproducible. *Echocardiography.* 2018;35(11):1795-805.
11. Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *Eur Cardiol.* 2018;13(1):23-28.
12. Church CC. A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter. *J Acoust Soc Am.* 1989;86(1):215-27.
13. Crum LA. Cavitation microjets as a contributory mechanism for renal calculi disintegration in ESWL. *J Urol.* 1988;140(6):1587-90.
14. Jaalouk DE, Lammerding J. Mechanotransduction gone awry. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(1):63-73.
15. Ruiz-Garcia J, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of refractive angina pectoris. *Interv Cardiol.* 2011;3(2):191-201.
16. Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, *et al.* Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair Regen.* 2012;20(4):456-65.
17. Takakuwa Y, Sarai M, Kawai H, Yamada A, Shiino K, Takada K, *et al.* Extracorporeal shock wave therapy for coronary artery disease: Relationship of symptom amelioration and ischemia improvement. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 6(1):1-9.
18. Zuožienė G, Laucevičius A, Leibowitz D. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization improves clinical symptoms and left ventricular function in patients with refractory angina. *Coron Artery Dis.* 2012;23(1):62-7.
19. Silveira Duque A. Efeitos da terapia com ondas de choque na mecânica ventricular avaliada pela técnica de speckle tracking em pacientes com an-

- gina refratária [Tesis doctoral en Internet]. São Paulo: Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo; 2017 [10 Feb 2019]. Disponible en: https://referenciaincor.com.br/wp-content/uploads/2018/01/pe_teses_literatura-incor_teses_24jan2018_anderson-silveira-duque.pdf
20. Prasad M, Wan Ahmad WA, Sukmawan R, Mag-sombol EB, Cassar A, Vinshtok Y, *et al.* Extracorporeal shockwave myocardial therapy is efficacious in improving symptoms in patients with refractory angina pectoris - A multicenter study. *Coron Artery Dis.* 2015;26(2):194-200.
 21. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, *et al.*: Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J.* 2010;74(3):589-91.
 22. Vainer J, Habets JH, Schalla S, Lousberg AH, de Pont CD, Vöö SA, *et al.* Cardiac shockwave therapy in patients with chronic refractory angina pectoris. *Neth Heart J.* 2016;24(5):343-9.
 23. Faber L, Prinz C, Lindner O, Bogunovic N, Hering D, Burchert W, *et al.*: Echoguided extracorporeal shock wave therapy for refractory angina improves regional left ventricular function along with myocardial blood flow. *Eur Heart J.* 2014; 35(Abstract Suppl):658 [Resumen].
 24. Wang J, Zhou C, Liu L, Pan X, Guo T. Clinical effect of cardiac shock wave therapy on patients with ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(12): 1270-85.
 25. Wang Y, Guo T, Cai HY, Ma TK, Tao SM, Sun S, *et al.* Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2010;33(11):693-9.
 26. Alunni G, Marra S, Meynet I, D'amico M, Elisa P, Fanelli A, *et al.* The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(1):6-11.

Results of low intensity extracorporeal shock wave therapy in patients with refractory angina

Eduardo Rodríguez González¹✉, MD; Luis M. Reyes Hernández², MD, MSc; Lilian Rodríguez González³, MD; Ana M. Correa Morales⁴, MD, MSc; Yannelys C. Gómez García¹, MD, MSc; and Tomás J. Pérez García¹, MD

¹ Department of Cardiology, Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Department of Cardiology, Cardiocentro Ernesto Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³ Department of Comprehensive Medicine, Policlínico Capitán Roberto Fleites. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

⁴ Department of Clinical Laboratory, Cardiocentro Ernesto Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: February 8, 2019

Accepted: June 20, 2019

Competing interests

The authors declare no competing interests

Abbreviations

CCS: Canadian Cardiovascular Society

LVEF: Left ventricular ejection fraction

ABSTRACT

Introduction: Low intensity extracorporeal shock wave therapy has proven useful in the treatment of patients with refractory angina pectoris.

Objective: To assess the results of this type of therapy in patients with refractory angina to drug treatment.

Method: A quasi-experimental study was carried out in 30 patients with refractory angina pectoris to treatment, selected in a non-probabilistic way, taking into account the following inclusion criteria. All patients were applied low intensity extracorporeal shock wave therapy in the Cardiocentro Ernesto Guevara of Santa Clara, in the period from January to December 2017. Epidemiological, clinical and echocardiographic variables were analyzed at the beginning of the treatment and six months after it was completed.

Results: The results obtained demonstrated an improvement of the functional class (FC) of the Canadian Cardiovascular Society (CCS). Previous to treatment, 76.7% of patients had a FC III and 23.3% a FC IV, and after six months of completed therapy, 73.3% improved to FC II and only 26.7 % remained in FC III. There was also an improvement with respect to echocardiographic parameters such as regional motility and left ventricular ejection fraction, which, in men, of an average at the start of therapy of 37.81% it reached 44.14% at six months of completed; and in women, of an average of 37.11% initially, it reached 47.22 % six months later.

Conclusions: The treatment with shock waves represents a therapeutic alternative for patients with refractory angina.

Keywords: Refractory angina pectoris, Extracorporeal shock wave therapy, Angiogenesis

Resultados de la terapia con ondas de choque extracorpórea de baja intensidad en pacientes con angina refractaria

RESUMEN

Introducción: La terapia con ondas de choque extracorpórea de baja intensidad ha demostrado ser útil en el tratamiento de los pacientes con angina de pecho refractaria.

Objetivo: Valorar los resultados de este tipo de terapia en pacientes con angina refractaria al tratamiento farmacológico.

Método: Se realizó un estudio cuasiexperimental en 30 pacientes con angina de

✉ E Rodríguez González
Hospital Universitario Celestino
Hernández Robau.
Calle Cuba s/n. Santa Clara 50200,
Villa Clara, Cuba. E-mail address:
eduardorg@infomed.sld.cu

pecho refractaria a tratamiento, seleccionados de forma no probabilística a partir de los criterios de inclusión. A todos los pacientes se les aplicó terapia con ondas de choque extracorpórea de baja intensidad en el Cardiocentro Ernesto Guevara de Santa Clara, en el período comprendido de enero a diciembre de 2017. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y ecocardiográficas al inicio del tratamiento y 6 meses después de concluido este.

Resultados: Los resultados obtenidos demostraron una mejoría de la clase funcional (CF) de la Canadian Cardiovascular Society (CCS). Previo al tratamiento el 76,7% de los pacientes tenían una CF III y un 23,3% una CF IV, y a los 6 meses de concluida la terapia el 73,3% mejoró a la CF II y solo un 26,7% quedó en CF III. También se evidenció mejoría con respecto a parámetros ecocardiográficos como la motilidad regional y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la cual, en los hombres, de una media al inicio de la terapia de un 37,81% alcanzó 44,14% a los 6 meses de concluida; y en las mujeres, de una media de 37,11% inicial llegó a 47,22% a los 6 meses después.

Conclusiones: El tratamiento con ondas de choque constituye una alternativa terapéutica para los pacientes con angina refractaria.

Palabras clave: Angina de pecho refractaria, Ondas de choque extracorpórea, Angiogénesis

INTRODUCTION

Ischemic heart disease is one of the main health problems worldwide, both for its frequency of presentation and for its high mortality and social impact. The angina pectoris is a disease characterized by oppressive chest pain, caused by inadequate oxygen delivery to the myocardium, and it is caused, generally, by coronary artery disease¹⁻⁴.

The refractory angina pectoris is a chronic clinical syndrome (> 3 months) characterized by the presence of symptoms of ischemia despite optimal medical treatment in patients in whom traditional percutaneous coronary revascularization is not an option and they have suboptimal indication for coronary artery bypass grafting for several reasons that include: inadequate coronary anatomy, presence of comorbidities (severe left ventricular dysfunction, peripheral arterial disease, chronic renal or pulmonary obstructive disease), or elderly. Patients with previous failed revascularization are also included³⁻⁴.

Some of the alternative treatments for these patients include stellate ganglion block, improved external counterpulsation, coronary artery bypass grafting with laser, nervous transcutaneous electrical stimulation, stem cell therapy and cardiac rehabilitation, among others.

Low intensity shock waves represent a therapeutic alternative for this type of patients⁵. They are longitudinal acoustic waves of continuous transmission with frequency between 16 and 20 MHz and a

duration of less than 10 microseconds, which generate a pressure pulse and transport energy when propagated through a certain medium. The focus degree can be modulated non-invasively, resulting in a variable concentration of energy at the desired location⁶. When these waves are applied to an organ, they interact with the deep tissues and behave like transient mechanical micro forces that initiate several biological changes. These low intensity shock waves have angiogenic properties and they are used in the treatment of chronic wounds, peripheral neuropathy and ischemic heart tissue⁵⁻⁷.

The objective of this research was to assess the results of extracorporeal low intensity shockwave therapy in patients with refractory angina.

METHOD

A development research was carried out through a quasi-experimental study, in patients treated with low intensity extracorporeal shock wave therapy at the Cardiocentro Ernesto Guevara of Santa Clara, in the period from January to December 2017.

Study population

The study population was made up of all the patients attended in the refractory angina office located in this hospital (58 patients) and the sample was made up of 30 patients selected in a non-probabilistic manner taking into account the following inclu-

sion criteria:

- Age over 18 years.
- Presence of refractory angina, according to the following criteria:
 - a) Angina pectoris class III-IV, according to the Canadian Cardiovascular Society (CCS)⁸, for three or more months.
 - b) Optimal medical treatment with, at the least, two major antischemic drugs as beta-blockers, calcium antagonists and nitrates, at least six weeks.
 - c) That percutaneous or surgical revascularization is not possible due to the severity of the lesions and the inadequate coronary anatomy or with previous failed revascularization.
 - d) That the presence of myocardial viability has been documented by perfusion imaging techniques or stress echocardiogram.
- Absence of bio-psycho-social alterations that could interfere with the research.

Exclusion criteria

Patients presenting pericarditis, miocarditis or active endocarditis, severe valvulopathy, interventricular thrombus, advanced chronic obstructive pulmonary disease, and malignant disease in the treatment area; those who do not agree to participate in the research, or the ones having an improper echocardiographic acoustic window which could interfere with the application of shock waves.

Technique

All patients received 9 treatment sessions over a period of 9 weeks which represented 3 treatments per week, on alternate days, in weeks 1, 5 and 9. There were administered 100 shocks directed to each segment in each one of the sessions, with an energy intensity from 0.09 mJ/mm² to 14 kv. During the follow-up they were assessed periodically in external consultation until 6 months after the last treatment session.

Variables

Sociodemographic variables (age, sex, skin color, personal pathological history), the history of myocardial revascularization (percutaneous, surgical and both) and pharmacological treatment were evaluated. In addition, the functional class according to the CCS⁸ and the New York Heart Association⁹, and the echocardiographic variables were taken into account

The left ventricular ejection fraction (LVEF) was

calculated by the method of Simpson modified, with differentiation of values according to sex¹⁰, and the consumption of nitrates of intermediate action was grouped according to the recommendations of Tarkin and Kaski¹¹, in: no consumption, standard dose (15-60 mg/day) and maximum dose (>60 mg/día).

Análisis y procesamiento de la información

The information was stored in a file made in the statistical package SPSS version 20.0 for Windows, in which, in addition, the data was processed according to the proposed objectives. Absolute and relative frequency distributions, expressed in number and percentage for qualitative variables, were carried out; in the case of the quantitative ones, measures of central tendency and dispersion (mean and standard deviation) were used.

In order to analyze the results of the shock wave therapy, non-parametric tests were used for related samples according to the nature of the variables; in the dichotomized qualitative test it was used the McNemar test and in the polytomous, the marginal homogeneity test. For the treatment of quantitative variables, the Wilcoxon range test was used.

For all cases of hypothesis tests, an alpha significance level of 0.05 was prefixed to make the statistical decision. The information resulting from the primary data evaluation and the results of the tests used are shown in statistical tables for better interpretation.

RESULTS

In **table 1** is exposed the clinical characterization of patients. The mean age of the sample was 66.5 ± 9.05, with male predominance 21 (70.0%). A high prevalence of cardiovascular risk factors was observed, with an emphasis on high blood pressure (76.7%), diabetes mellitus (50.0%) and smoking (43.3%). Also it worth to notice that 60% of patients had suffered a previous myocardial infarction.

The presence of coronary artery disease evidenced by a conventional coronary angiography was present in all patients. There was observed that 76.7% suffered from disease of three main arteries and 20% had two-vessel disease (**Table 2**). The 53% was performed percutaneous coronary intervention and 23%, coronary artery bypass grafting. All patients (100%) were treated with nitrates and antiplatelets, and also there were used calcium channel

Table 1. Clinical characterization of the patients studied.

Variables	Nº	%
Age (average \pm SD)	66.5 \pm 9.05	
Sex		
Female	9	30.0
Male	21	70.0
Skin color		
White	18	60.0
Not white	12	40.0
Personal pathological history		
High blood pressure	23	76.7
Diabetes mellitus	15	50.0
Hyperlipidemia	11	36.7
Hyperuricemia	4	13.3
Previous AMI	18	60.0
Smoking habit	13	43.3
Enolic habit	2	6.7

AMI, acute myocardial infarction; SD, standard deviation.

Table 2. Angiographic data, history of previous revascularization and medical therapy.

Variables	Nº	%
Affected arteries	66.5 \pm 9.05	
One-vessel disease	1	3.3
Two-vessel disease	6	20.0
Three-vessel disease	23	76.7
Previous revascularization		
Surgical	7	23.3
Percutaneous	16	53.3
Mixed	5	16.7
Pharmacotherapy		
Nitrates	30	100.0
Beta-blockers	28	93.3
CCB	29	96.9
Statins	21	70.0
ACE	24	80.0
Antiplatelet drugs	30	100.0

ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitors; CCB, calcium channel blockers.

blockers (96.9 %), beta-blockers (93.3 %), among others.

In relation to the functional class of angina, according to the CCS, 76.7% were in class III and 23.3% in class IV before treatment, and after six months of completion, no patient had class IV, 73.3% improved to class II and only 26.7% remained in class III (**Table 3**).

The LVEF was one of the most important echocardiographic parameters valued in the evolution of patients and it showed significant improvement for both sexes at six months of completion of therapy (**Table 4**): 37.81 \pm 8.93 vs. 44.14 \pm 7.63 in women ($p < 0.0001$) and 37.11 \pm 9.08 vs. 47.22 \pm 8.01 in men ($p = 0.008$).

The left ventricle segmental wall motion was classified according to the values of normokinesia, hypokinesia, akinesia and dyskinesia and one of these values was given to each segment before and after the treatment. The segments anterior ($p = 0.004$), api-

Table 3. Functional class of angina according to the CCS, before and after six months of treatment.

Functional class (CCS)	Pretreatment		Post-treatment	
	Nº	%	Nº	%
Class I	0	0.0	0	0.0
Class II	0	0.0	22	73.3
Class III	23	76.7	8	26.7
Class IV	7	23.3	0	0.0

$p < 0.0001$

CCS, Canadian Cardiovascular Society

Table 4. Left ventricular ejection fraction according to sex before and after six months of treatment.

Sex	Pretreatment	Post-treatment	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Female	37.81 \pm 8.93	44.14 \pm 7.63	<0.0001
Male	37.11 \pm 9.08	47.22 \pm 8.01	0.008

cal ($p=0.008$) and lateral ($p=0.008$) showed a significant improvement (**Table 5**); only the lower ones had no statistical significance ($p=0.07$).

Another parameter that was taken into account with these patients was the consumption of nitrates, which were used by all patients. In **table 6** can be observed that 80.0% of the cases used the maximum dosage of this drug group before initiating therapy, which was reduced to the 53.3% by the end of the research; in addition, patients with standard doses doubled and 6.7% stopped using them because they did not need to.

DISCUSSION

The shock waves of low intensity are generated by three different methods: electrohydraulic, electromagnetic and piezoelectric. The oldest and most widely used mechanism in medical therapy is the electrohydraulic, where the shock wave is generated by a high voltage trigger in an electrode submerged on liquid. The generated wave is converted into mechanical energy by means of a semi-ellipsoid device with great precision, thus, allowing its therapeutic use^{12,13}.

The mechanism responsible for angiogenesis be-

gins immediately after the tissue injury, with thrombosis in the vascular endings of the affected region. Next, there is a regeneration of capillaries from remaining functional vessels near the site of the injury. For initiating and regulating the angiogenic process, some mechanical factors are involved (blood pressure, wall tension, increased vascular flow, distended vessels of growing tissues, etc.) and metabolic or chemical (cytosine, monokine, vascular growth factors, among others). Cardiac myocytes respond to mechanical stimuli, activating several intracellular signaling pathways that involve the regulation and maintenance of the myocardial function. These stimuli are activated by mechanoreceptors, including the stretch-activated ion channels, G protein-coupled receptors and growth factor receptors and integrins^{5,14}.

The complex cascade promotes

Table 5. Segmental wall motion at the beginning and after six months of treatment.

Segments	Pretreatment		Post-treatment		p
	Nº	%	Nº	%	
Anterior					
Normokinesia	12	40.0	16	53.3	0.004
Hypokinesia	11	36.7	13	43.3	
Akinesia	5	16.7	1	3.3	
Dyskinesia	2	6.7	0	0.0	
Inferior					
Normokinesia	8	26.7	9	30.0	0.07
Hypokinesia	18	60.0	21	70.0	
Akinesia	4	13.3	0	0.0	
Dyskinesia	0	0.0	0	0.0	
Apical					
Normokinesia	14	46.7	20	66.7	0.008
Hypokinesia	14	46.7	9	30.0	
Akinesia	1	3.3	0	0.0	
Dyskinesia	1	3.3	1	3.3	
Lateral					
Normokinesia	17	56.7	23	76.7	0.008
Hypokinesia	12	40.0	7	23.3	
Akinesia	1	3.3	0	0.0	
Dyskinesia	0	0.0	0	0.0	

Table 6. Long-acting nitrates consumption before and after treatment.

Nitrates	Pretratamiento		Postratamiento	
	Nº	%	Nº	%
Maximum dose	24	80.0	16	53.3
Standard dose	6	20.0	12	40.0
Non use	0	0.0	2	6.7

$p=0.041$

signaling activation of nuclear transcription factors and expression of mechanosensitive genes, followed by synthesis and release of autocrine and paracrine factors besides regulating the proliferation, migration, differentiation, hypertrophy and apoptosis mechanisms^{14,15}.

Despite that the precise mechanisms by which the shock wave therapy acts in relieving angina have not yet been fully described, the main effects can be related to vasodilatation, responsible for the immediate effects, and induction of neovascularization of treated tissue, which probably contributes to long-term effects¹⁵. In this way, the direct mechanical effects, accompanied by tissue injury, are capable of leading to increased tissue blood flow and to activate repairing mechanisms¹⁶.

The distribution of patients with refractory angina in our research is similar to other studies^{17,18}, where males and patients over 65 years predominated, and a high percentage of diabetes mellitus and high blood pressure was found.

The pharmacotherapy and the coronary angiography are aspects of interest in the evaluation of patients with refractory angina. Our results agree with several authors like Silveira Duque¹⁹, Prasad *et al*²⁰ and Kikuchi *et al*²¹, who found that the three-vessel disease and pharmacotherapy with beta-blockers, nitrates and antiplatelets predominated in patients under study. These researchers¹⁹⁻²¹, together with Vainer *et al*²² and Faber *et al*²³, showed a significant improvement in the quality of life (Seattle Angina Questionnaire) in 83% of cases and of the angina rate of the CCS in approximately 74% of the patients to whom the shock wave therapy was applied. In addition, these patients improved their functional class according to the CCS, then, similar to the results of our research.

On the other hand, Wang *et al*²⁴, in a meta-analysis published in 2015, showed that the shock wave therapy is associated with an improvement of approximately 6.7% in the LVEF, and Zuozienè *et al*¹⁸ assessed the response of the ventricular function by magnetic resonance imaging, and they identified an improvement of approximately 8% of the LVEF. These results match those found in our patients, but differ from Silveira Duque¹⁹ who did not show an increased significance of the LVEF in patients at six months of treatment.

Wang *et al*²⁵, through evaluation by Doppler tissue, found an improvement in the ventricular dyssynchrony in 57.5% of patients receiving shock wave therapy (p=0.008), and Alunni *et al*²⁶ reduced, with

the same therapy, the number of akinetic segments from 11.5 to 6.0% (p=0.03). These results agree with our research, but differ from those found in the study of Silveira Duque¹⁹ where the segmental wall motion was analyzed through the echocardiographic method of myocardial deformity (longitudinal strain and speckle tracking) and they found no significant improvement (p=0.178). The possible explanation of whether or not there is an improvement in the LVEF and segmental wall motion in these patients could be related to the fact that many of these segments are in myocardial hibernation that, when improving the state of perfusion with the formation of microvessels, could leave that state partially or totally; although the wall motion may never be recovered in a certain ischemic area.

Moreover, Zuozienè *et al*¹⁸, in a study conducted with 20 patients, reduced significantly the use of nitroglycerin and long-acting nitrates, as did Alunni *et al*²⁶ (p=0.001), who also reduced the number of hospitalizations of their patients. These results coincide with those found in our research. Probably, the symptomatic improvement and decreased consumption of nitrates are linked to the best myocardial perfusion resulting from the shock wave therapy.

CONCLUSIONS

Men in the seventh decade of life, the presence of high blood pressure and three-vessel coronary artery disease predominated. The improvement in the ventricular function and the segmental wall motion of left ventricle's walls was demonstrated. The angina symptoms and the consumption of long-acting nitrates were reduced. The treatment with low intensity extracorporeal shock waves represents a therapeutic alternative for patients with refractory angina.

REFERENCES

1. Kloner RA, Chaitman B. Angina and its management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(3):199-209.
2. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):934-

- 45.
3. Park KE, Conti CR. Non-PCI/CABG therapies for refractory angina. *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28(3):223-8.
 4. Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(2):78-95.
 5. Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, Hao K, Shiroto T, Matsumoto Y, *et al*. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: report of the highly advanced medical treatment in Japan. *Heart Vessels*. 2019; 34(1):104-13.
 6. Burneikaitė G, Shkolnik E, Čelutkienė J, Zuožienė G, Butkuvienė I, Petrauskienė B, *et al*. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound [Internet]*. 2017 [citado 14 Ene 2019];15(1):11. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389112/pdf/12947_2017_Article_102.pdf
 7. Yahata K, Kanno H, Ozawa H, Yamaya S, Tateda S, Ito K, *et al*. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2016 Dec;25(6):745-55.
 8. Zhang C, Liu X, Wang X, Wang Q, Zhang Y, Ge Z. Efficacy of enhanced external counterpulsation in patients with chronic refractory angina on Canadian Cardiovascular Society (CCS) Angina Class: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2015 [citado 14 Ene 2019];94(47):e2002. Available at: <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000002002>
 9. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A, Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;209:291-5.
 10. Myhr KA, Pedersen FH, Kristensen CB, Visby L, Hassager C, Mogelvang R. Semi-automated estimation of left ventricular ejection fraction by two-dimensional and three-dimensional echocardiography is feasible, time-efficient, and reproducible. *Echocardiography*. 2018;35(11):1795-805.
 11. Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *Eur Cardiol*. 2018;13(1):23-28.
 12. Church CC. A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter. *J Acoust Soc Am*. 1989;86(1):215-27.
 13. Crum LA. Cavitation microjets as a contributory mechanism for renal calculi disintegration in ESWL. *J Urol*. 1988;140(6):1587-90.
 14. Jaalouk DE, Lammerding J. Mechanotransduction gone awry. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(1):63-73.
 15. Ruiz-Garcia J, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of refractive angina pectoris. *Interv Cardiol*. 2011;3(2):191-201.
 16. Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, *et al*. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair Regen*. 2012;20(4):456-65.
 17. Takakuwa Y, Sarai M, Kawai H, Yamada A, Shiino K, Takada K, *et al*. Extracorporeal shock wave therapy for coronary artery disease: Relationship of symptom amelioration and ischemia improvement. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*.;6(1):1-9.
 18. Zuožienė G, Laucevičius A, Leibowitz D. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization improves clinical symptoms and left ventricular function in patients with refractory angina. *Coron Artery Dis*. 2012;23(1):62-7.
 19. Silveira Duque A. Efeitos da terapia com ondas de choque na mecânica ventricular avaliada pela técnica de speckle tracking em pacientes com angina refratária [Tesis doctoral en Internet]. São Paulo: Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo; 2017 [10 Feb 2019]. Available at: https://referenciaincor.com.br/wp-content/uploads/2018/01/pe_teses_literatura-incor_teses_24jan2018_anderson-silveira-duque.pdf
 20. Prasad M, Wan Ahmad WA, Sukmawan R, Mag-sombol EB, Cassar A, Vinshtok Y, *et al*. Extracorporeal shockwave myocardial therapy is efficacious in improving symptoms in patients with refractory angina pectoris - A multicenter study. *Coron Artery Dis*. 2015;26(2):194-200.
 21. Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, *et al*. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*. 2010;74(3):589-91.
 22. Vainer J, Habets JH, Schalla S, Lousberg AH, de Pont CD, Vöö SA, *et al*. Cardiac shockwave therapy in patients with chronic refractory angina pectoris. *Neth Heart J*. 2016;24(5):343-9.
 23. Faber L, Prinz C, Lindner O, Bogunovic N, Hering

- D, Burchert W, *et al.*: Echoguided extracorporeal shock wave therapy for refractory angina improves regional left ventricular function along with myocardial blood flow. *Eur Heart J.* 2014; 35(Abtract Suppl):658 [Resumen].
24. Wang J, Zhou C, Liu L, Pan X, Guo T. Clinical effect of cardiac shock wave therapy on patients with ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(12): 1270-85.
25. Wang Y, Guo T, Cai HY, Ma TK, Tao SM, Sun S, *et al.* Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2010;33(11):693-9.
26. Alunni G, Marra S, Meynet I, D'amico M, Elisa P, Fanelli A, *et al.* The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(1):6-11.