

Estimulación medular para la angina de pecho: Observaciones alejadas.



OSCAR ALBERTO STELLA, MD
NEUROCIRUJANO

AUTOR

OSCAR ALBERTO STELLA, MD.

Jefe de Neurocirugía,
Hospital Español de Buenos Aires.

Neurocirujano Agregado,
Departamento de Neurocirugía, FLENI.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-mail: ostella@telecentro.com.ar

Resumen

Introducción: La angina crónica refractaria es definida como el dolor torácico por insuficiencia coronaria que no puede ser controlada por la medicación habitual ni por las técnicas de revascularización, pero sí por la estimulación medular.

Material y método: Entre 1999 y 2000 a tres pacientes con edades entre 52 y 62 años y ubicados en las clases III y IV, según la Clasificación Funcional de la *New York Heart Association* (NYHA-FC), se les sometió a estimulación medular con un electrodo tetrapolar tipo placa colocado en el espacio epidural a nivel de T1, paramediano izquierdo, a través de una minilaminectomía medial; luego, en ese mismo tiempo quirúrgico, se conectó el electrodo a un generador de pulsos programable. Todos habían tenido por lo menos una cirugía de puente aorto coronario. Una de los pacientes era portadora del síndrome X coronario; los otros dos, varones, tenían dolor anginoso severo.

Resultados: En un seguimiento a largo a largo plazo se observó una mejoría según la NYHA-FC (de 3,5 a 2,2) y los puntajes de la EVA. No hubo complicaciones y los exámenes clínicos demostraron claramente una mejoría en la calidad de vida y en la realización de actividad física, mejoría del segmento ST en el ECG, disminución significativa de la ingesta de nitratos y reducción en el tiempo y frecuencia de los períodos e internamiento hospitalario.

Recibido: Octubre 2009
Aceptado: Noviembre 2009

Conclusiones: Aunque pequeño este estudio, demuestra el efecto beneficioso de la EM para la angina crónica refractaria. Este procedimiento es considerado como tratamiento adicional de primera línea para estos pacientes por la *European Society of Cardiology* y un comité conjunto de la *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* le asigna un nivel de evidencia Clase IIB.

Palabras clave: angina de pecho; angor pectoris; estimulación medular; síndrome X coronario

Abstract

Background: Chronic refractory angina pectoris is defined as chest pain for heart failure that can not be controlled by regular medication nor by revascularization techniques but by spinal cord stimulation (SCS).

Materials and method: Between 1999 and 2000 three patients with ages between 52 and 62 and placed in classes III and IV, as the New York Heart Association Functional Class (NYHA-FC), were undergone to spinal cord stimulation with an electrode tetrapolar type "paddle" placed in the epidural space at T1, left paramedian, through a medial minilaminectomy; then, in the same surgical time, the electrode was connected to a programmable pulse generator. All patients have had at least one bypass surgery. One patient was carrier of coronary X syndrome; the other two men had severe angina pain.

Results: At long term follow up, an improvement in NYHA-FC (3,5 to 2,2) and VAS scores was noted. There were no complications and clinical examinations clearly showed an improvement in quality of life and in carrying out physical activity, improvement of the ST segment in ECG, a significant decrease in intake of nitrates and reduction in time and frequency of periods of hospitalization.

Conclusions: Although small, this study demonstrates the beneficial effect of EM in chronic refractory angina. This procedure is considered as additional treatment of first choice for these patients by the European Society of Cardiology and y the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force assigned a level of evidence Class IIB.

Key words: angina pectoris; angor pectoris; spinal cord stimulation; coronary X syndrome

1. Introducción y definiciones

El objetivo de esta presentación es el tratamiento por estimulación eléctrica medular de la angina crónica refractaria e incontrolable con la medicación habitual. *The European Study Group on the Treatment of Refractory Angina Pectoris*¹ ha definido este padecimiento como un proceso crónico caracterizado por la presencia de dolor torácico por insuficiencia coronaria que no puede ser adecuadamente controlada por medicación o por técnicas de revascularización, sea mediante angioplastia y/o cirugía de puente o derivación aorta coronaria ("bypass" coronario). Hay simultáneamente una marcada limitación en la actividad física ordinaria (Clase III) o bien una inhabilidad total para realizar actividad física común y habitual (Clase IV) (Ver Tablas I y II).

Tabla I. Clasificación Funcional de la New York Heart Association (New York Heart Association Functional Class, NYHA-FC)²

Clase I	Sin síntomas y sin limitación de la actividad física ordinaria, por ejemplo, falta de aliento al caminar, subir escaleras, etc.
Clase II	Síntomas leves (falta de aliento y/o angina de pecho) y limitación leve durante la actividad ordinaria.
Clase III	Marcada limitación de la actividad debido a los síntomas, incluso durante actividad menos ordinaria, por ejemplo, caminar distancias cortas (20-100 m). Cómodo sólo en reposo.
Clase IV	Severas limitaciones. Experimentan los síntomas incluso en reposo. En su mayoría pacientes postrados en la cama.

Este sistema correlaciona los síntomas y las limitaciones para la ejecución de las actividades de la vida diaria con la **calidad de vida**.

Tabla II. Clasificación de la Angina según la Canadian Cardiovascular Society (Canadian Cardiovascular Society Angina Grading Scale, CCS-AGS)³

Esta clasificación correlaciona los síntomas y las limitaciones de las actividades físicas con la **severidad del dolor anginoso**.

Clase I	Angina de pecho sólo durante la actividad física extenuante o prolongada.
Clase II	Limitación leve. Angina de pecho sólo durante la actividad física vigorosa.
Clase III	Limitación moderada. Angina con las actividades de la vida diaria.
Clase IV	Limitación severa. Incapacidad para realizar cualquier actividad sin angina de pecho o angina en reposo.

1.1. Anatomía funcional y etiopatogenia

La isquemia miocárdica y su signo patognomónico la angina de pecho o *angor pectoris* (AP) se presentan cuando hay un desbalance entre la oferta y la demanda de O₂ debido al incremento de la demanda por ejercicio físico o bien por una reducción de la oferta circulatoria miocárdica por patología obstructiva coronaria. La AP ocasiona una hiperactividad simpática que aumenta la vasoconstricción circulatoria a nivel arteriolar. Los pacientes son tratados inicialmente con drogas antiisquémicas y antianginosas y posteriormente, si fuese necesario, con procedimientos de revascularización (angioplastia, *bypass* coronario) para aumentar así el aporte de O₂.

Sin embargo, entre el 5 y 15% de los pacientes no responden a estas modalidades de tratamiento o bien debido a su pobre condición clínica no se les indica alguna técnica de revascularización miocárdica. Este es el momento de la estimulación medular (EM). Los pacientes portadores del síndrome X coronario que cursan con AP típica y segmento ST desviado pero con coronariografías normales también son beneficiarios de la EM.

Una disminución del O₂ en un 75% condiciona que durante un ejercicio no se pueda satisfacer adecuadamente la demanda necesaria, lo que ocasiona un desbalance metabólico entre la oxidación de la glucosa y la glucólisis. De esta manera, se modifica el mecanismo de excitación/contracción miocárdica y se produce el signo de alarma patognomónico que es el dolor de pecho o la angina de pecho (AP).⁴ Esto es transmitido como señal de alarma al SNC a través de los nervios cardíacos sensoriales simpáticos de los primeros cuatro

ganglios cervicales (especialmente el ganglio estrellado) y de allí a la médula espinal torácica (a nivel de T2-T6), en donde se conectan con el haz espino talámico y el sistema de conducción medial polisináptico homo y contralateral a nivel de las láminas I-V de Rexed, "*locus*" en donde toda la información cardíaca puede ser modulada y controlada, además de la acción ejercida por los sistemas descendentes inhibidores, sin descartar una influencia cada vez mayor del nervio neumogástrico en los procesos medulares.⁵

Posteriormente, los impulsos ascienden al tronco cerebral (sustancia gris periacueductal), hipotálamo y tálamo medial para alcanzar la corteza sensitiva SI-SII, el *gyrus cinguli*, el *cortex* prefrontal (en donde se percibe al *angor pectoris* como tal) y al límbico subcortical (sistema límbico-amígdalo-hipotalámico y áreas paralímbicas vecinas), que da el toque personal, emocional y valorativo a la AP.⁶

El dolor anginoso es un dolor visceral, fundamentalmente simpático y accesoriamente parasimpático, que se caracteriza por el fenómeno del dolor referido: no está restringido a su lugar de origen sino a regiones corporales distintas de dermatomas bien definidos ("áreas de Head"), alejadas de aquel dolor primario. Por tal motivo, la proyección de los dolores anginosos se encuentra habitualmente entre C5 y T7 y los del parasimpático (en discusión) se proyectan a nivel del cuello, entre C1 y C2.⁷

1.2. Mecanismo de acción de la neuromodulación eléctrica en el *angor*

No está claramente explicado, pero sin duda es multifactorial. Entre otros, tenemos los siguientes factores:

- 1) Teoría del puente de Melzack y Wall (1965).⁸
- 2) Aumento del flujo circulatorio coronario y mejoría del segmento ST.⁹
- 3) Mejoría de la distribución y consumo del O₂.¹⁰
- 4) Acción directa de inhibición del dolor.^{11,12}
- 5) Liberación de opioides (beta endorfinas, CGRP, etc.).¹³

La teoría del puente ("*gate theory*") de Melzack y Wall ⁸ sostiene que el dolor podría ser modulado por la interacción de diferentes grupos funcionales neuronales a nivel de las astas posteriores y, en consecuencia, se podría permitir o bloquear la conducción de las señales dolorosas al cerebro. Así, la estimulación de las fibras A beta de gran diámetro

y velocidad de conducción (por ejemplo, los nervios periféricos o el cordón posterior medular), que normalmente transmiten estímulos inocuos tales como la vibración o la sensación de posición, ejercerían una acción inhibitoria sobre las finas fibras conductoras del dolor, de pequeño calibre y baja velocidad de conducción (fibras A delta y C). Resumiendo, la teoría del puente postula la inhibición central del dolor con estímulos no dolorosos, concepto que Sir Henry Head (1861-1940) predijo hace muchos años. Aunque esta teoría ha sufrido aclaraciones y explicaciones complementarias por parte de los autores ("*neuromatrix system*", por ejemplo) y fuertes críticas externas, fue –sin lugar a dudas– el pensamiento inicial dominante que impulsó el inicio de una serie de experiencias que condujeron a sentar las bases de la neuromodulación antálgica eléctrica, tanto periférica como central.

Se cree que la estimulación medular (EM) en pacientes con angina de pecho (AP) también ejerce una acción simpaticolítica a través del sistema nervioso autónomo, que se evidencia en las pruebas de reflejo simpático, en la disminución del uso de bloqueantes ganglionares y en la mejoría de la circulación cardiaca, pues mejora el flujo miocárdico a nivel microvascular (evaluado con tomografía por emisión de protones);⁹ asimismo, reduce el consumo de O₂ y facilita su redistribución.¹⁰

La EM ejercería una acción directa de bloqueo y modulación en el haz espinotalámico al liberar GABA a nivel del asta posterior, con lo que se mejoraría el nivel de percepción del dolor.¹¹ Es probable que también ejerza una acción supresora sobre los propios sistemas intrínsecos de conducción nerviosa intracardíaca.¹²

En cuanto a la acción de la EM sobre la liberación de opioides, se postula que esta ejercería acción sobre ciertas fibras nerviosas que liberarían "símil opiáceos", CGRP (péptido relacionado al gen de la calcitonina, por sus siglas en inglés) y otros péptidos endógenos a la circulación coronaria, lo que produciría la reducción en la demanda de O₂ y potenciaría la vasodilatación de las arterias colaterales, con lo cual se mejoraría de esta manera la redistribución del O₂ y del flujo sanguíneo miocárdico, incluso en las regiones más afectadas del corazón.¹³

2. Pacientes, método y resultados

Una vez agotadas las instancias de tratamiento clínico farmacológico (beta bloqueantes, antagonistas de calcio, nitratos, etc.), la EM está indicada en aquellos

pacientes con graves indicios clínicos de enfermedad cardiovascular, portadores de dolores anginosos crónicos y refractarios aún con moderada actividad física o en reposo (clases III y IV según la clasificación de la *New York Heart Association*, de 1928 y sucesivas revisiones, y la de la *Canadian Cardiovascular Society*, desde 1976), no pasibles de revascularización angioplástica o de *bypass* coronario.

2.1. Procedimiento empleado

Con el paciente en decúbito lateral bajo sedación analgésica, a través de una microlaminectomía medial se implantó en el espacio epidural a nivel de T1 un electrodo tipo placa ("*paddle*") de cuatro contactos en una línea paramediana izquierda. Esto se hizo para los casos 1 y 3, pero para el caso 2 sólo se colocó un electrodo tipo cable o tubular ("*lead*"). Contando con la colaboración de los pacientes, a quienes se les había explicado detalladamente el procedimiento, y bajo estricto control radioscópico, se dejó el electrodo de estimulación en la posición deseada y se comenzó a estimular tratando de lograr la generación de parestesias en el área dolorosa. Luego, de inmediato se aumentó la sedoanalgesia del paciente y se talló un bolsillo en la región subclavicular para alojar el generador de pulsos (homolateral al lado doloroso) y mediante una tunelización en el plano subdérmico desde la pequeña incisión para la microlaminectomía hasta el bolsillo del generador se colocó el cable conector entre ambos. Finalmente se realizó el cierre de ambas heridas según la técnica habitual.

2.2. Pacientes intervenidos y resultados

Nuestra pequeña serie sólo consta de tres pacientes consecutivos que fueron implantados entre los años 1999 y 2000. No se siguió ningún protocolo estricto previo. Para la selección de los casos candidatos a la estimulación medular tuvimos en consideración el dolor crónico anginoso refractario e incontrolable con la medicación habitual y la condición clínica de no ser pasible de revascularización. Para la evaluación pre y posquirúrgica empleamos la escala visual analógica (EVA) y la clasificación funcional de la NYHA-FC.

Caso 1: Paciente masculino de 60 años, con una larga historia de hipertensión arterial e hipercolesterolemia "controladas" y estenosis carotídea crítica, según la ecografía Doppler. Posteriormente se agregó un severo cuadro progresivo de angina clase III (en la clasificación de la NYHA) con una aceptable fracción de eyección cardíaca, 50. Tuvo tres infartos consecutivos,

igual número de internamientos hospitalarios y varias coronariografías en menos de 18 meses, la última 45 días antes del implante al ya no estar indicada la revascularización. Finalmente fracasó en su propósito la medicación antianginosa, sedante y antálgica. Cuando el paciente presentaba signos clínicos compatibles con la clase funcional IV, según la NYHA-FC, se decidió la implantación de un estimulador espinal a nivel de T1 con un electrodo tipo placa de cuatro contactos. Se obtuvo una buena respuesta inicial pues se logró una disminución subjetiva y objetiva del dolor anginoso en un 70-80%. Durante casi dos años y medio la mejoría en su calidad de vida y según el puntaje en la EVA fue significativa a tal punto que el paciente reasumió parcialmente su trabajo habitual. Durante este período disminuyó el consumo de nitratos y opioides y sólo tuvo tres reinternamientos por dolor cardíaco. Víctima de un ACV (con un puntaje mayor a 20 en la escala de severidad del ACV, NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*) y posterior descompensación cardíaca, falleció en diciembre del 2006.

Caso 2: Paciente varón de 62 años, en la clase IV de la NYHA-FC. Con historia de diabetes mellitus e HTA y probable AIT. Fracaso de la medicación antianginosa y antiisquémica. En el año previo a la estimulación medular tuvo varios episodios severos cardiovasculares con dolor anginoso refractario que motivó varios reinternamientos con igual número de coronariografías para finalmente indicársele cirugía de puente aorto coronario; requirió reoperación casi inmediata. La fracción de eyección ventricular estaba moderadamente reducida. Posteriormente tuvo otra crisis severa de angina. Debido al fracaso de la medicación y por considerarse que no era candidato para la revascularización, se le implantó con anestesia local un estimulador cuadripolar epidural transitorio a nivel de T1-T2. Dos semanas después del último episodio anginoso refractario el paciente falleció con dolor torácico, luego de una buena respuesta inicial.

Caso 3: Paciente mujer de 52 años, con historia de desarrollo en la post menopausia del síndrome X coronario con angina después del ejercicio moderado (clase III, según la NYHA-FC) y en varias ocasiones en reposo (clase IV, según la NYHA-FC) con múltiples internamientos en la Unidad Coronaria (UCO). En la ECG se evidenció un desvío del segmento ST y las coronariografías fueron aparentemente "normales" en varias oportunidades. Tenía buena fracción de eyección ventricular. No era hipertensa, tenía diabetes mellitus controlada y estaba en tratamiento psicológico por un síndrome ansioso importante. Ante el fracaso de la medicación antianginosa, antiisquémica,

sedante y antálgica y numerosos reinternamientos en la UCO, en 1999 a través de una minilaminectomía medial se le implantó un electrodo tetrapolar tipo placa. Se obtuvo una buena respuesta inicial y la mejoría se prolongó durante más de 7 años y medio. En ese período disminuyó (nunca totalmente) la ingesta de medicación (nitratos, opioides, beta bloqueantes de calcio, etc.) y los internamientos en la unidad coronaria (antes, muy frecuentes) fueron muy espaciados. Esta paciente logró una aceptable reinserción social, laboral parcial y en mayor grado de sus actividades de la vida diaria. Sorpresivamente, cuando era necesario cambiar una vez más el generador por haberse agotado (funcionaba prácticamente durante 24 horas diarias), la paciente por voluntad propia decidió que no era necesario hacerlo. Vive actualmente.

3. Discusión

Hoy en día están disponibles un amplio rango de posibilidades terapéuticas para el tratamiento de cuadros dolorosos incontrolables de angina cuando no están indicadas las técnicas de revascularización y han fracasado las intervenciones médico farmacológicas:¹⁴

- 1) Bloqueo anestésico epidural torácico alto.
- 2) Bloqueo del ganglio estrellado izquierdo.
- 3) Revascularización transmiocárdica.
- 4) Contrapulsión externa.
- 5) Angiogénesis terapéutica.
- 6) Neuromodulación eléctrica:
 - a) Estimulación espinal o medular.
 - b) Estimulación periférica.
 - c) Estimulación del ganglio estrellado.

Pese a que la angina de pecho fue reconocida como una entidad clínica en 1768 por William Heberden, pasó más de cien años para que Keefer y Resnick la correlacionen con la isquemia miocárdica (en 1928).¹⁵ En Australia, en 1987 Murphy y Giles¹⁶ fueron los primeros en aplicar la EM para la AP.

Hasta la fecha, se ha demostrado que hay claras evidencias de que en un elevado porcentaje (hasta en el 80% de los casos) el beneficio de la estimulación medular se extiende por lo menos hasta un año¹⁷⁻²² y que en casi el 60% de estos pacientes mejoran su calidad de vida y la capacidad para realizar actividad física hasta 5 ó más años.²³ También existen pruebas concretas de que la estimulación medular aumenta el umbral doloroso y, por esta razón, no enmascararía el dolor de las crisis anginosas.²⁴ Asimismo, la EM aumenta la tolerancia a los ejercicios, lo que se evidencia en la electrocardiografía (mejoría de la depresión del segmento ST).^{25,26}

En cuanto a la frecuencia y severidad de los episodios isquémicos-anginosos, estas se reducen significativamente; incluso también disminuye la necesidad de ingesta de nitratos,²⁷⁻³⁰ probablemente –aunque el tema aún es controversial– por aumento del flujo circulatorio miocárdico.³¹

Es muy interesante y demostrativo el estudio sueco retrospectivo y comparativo ESBY (*Electrical Stimulation versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris*), que fue realizado entre 1992 y 1995 e incluyó a 104 pacientes.^{21,32-34} En el mismo se concluyó que:

- 1) Con la estimulación medular (EM) hay un menor número de reinternamientos hospitalarios.
- 2) La EM no enmascara la sintomatología dolorosa isquémica.
- 3) La EM es menos costosa que las técnicas de *bypass* y requiere pocos días de internamiento.
- 4) La EM y los *bypass* no difieren a largo plazo en cuanto a la tasa de decesos y sus causas.
- 5) La relación riesgo-beneficio es aceptable.
- 6) El paciente sometido a cirugía de puente/s o derivación aorto coronario (*bypass*) tiene una mayor tasa de complicaciones.

La EM tiene un efecto antálgico prolongado³⁵ y la reducción de la estadía hospitalaria es importante.³⁶

En cuanto al costo del equipo, considerando la relación costo-beneficio del paciente, este significativamente menor si se lo compara con la cirugía de puente aorto coronario. También reduce las admisiones y los gastos de internamiento.²¹

Se estima que el costo del implante se recupera en 16 meses, a pesar del alto costo inicial del equipo, internamiento y controles médicos y tecnológicos.³⁷ El costo medio de las complicaciones durante 10 años fue de 7.092 dólares canadienses (entre US\$ 130 y 22.406).³⁸

Se calcula que en los Estados Unidos de Norteamérica el número de pacientes con cuadro de angina refractaria a los tratamientos médico-farmacológicos y no candidatos a cirugía de revascularización (clases III y IV, según la NYHA-FC), oscilaría entre 300.000 a 900.000 y que se agregarían entre 25.000 a 75.000 nuevos casos anuales.³⁹ La EM para la AP crónica refractaria se emplea en Europa desde la década del 80.

La EM no tiene complicaciones graves (mortalidad o morbilidad permanente), pero por su naturaleza pro-

tética sí tiene una tasa de morbilidad quirúrgica relativamente alta (aproximadamente 36%): en 2.753 procedimientos realizados en 2.972 pacientes se encontró que las tres primeras complicaciones (migración del electrodo, roturas e infecciones) constituyeron el 71% del total, mientras que las cinco primeras (si agregamos a las anteriores el malfuncionamiento del equipo y la estimulación no programada), el 86%.^{22,40}

Los resultados obtenidos en nuestra modesta serie coinciden absolutamente con lo reportado en la literatura.

Publicaciones recientes han demostrado la eficacia de la EM en la AP,^{41,42} puesto que el alivio sintomático logrado con la EM es equivalente con el obtenido con el *bypass* coronario, pero con una menor tasa de complicaciones y rehospitalizaciones.⁴³

Hay evidencias de que la EM no interactúa con los marcapasos cardíacos y por ello se la recomienda aún en transplantados⁴⁴ y como complemento en operados previamente por láser transmiocárdico,⁴⁵ pero aún hay dudas respecto a su aplicación en pacientes portadores de desfibrilador.⁴⁶

En la actualidad, la EM torácica para la AP crónica rebelde y refractaria es considerada por la *European Society of Cardiology* como un tratamiento de primera línea.^{1,47} A pesar de estas conclusiones y el nivel de evidencia clase IIB y las recomendaciones emitidas por un comité conjunto de la *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA Task Force),⁴⁸ todavía hay resistencia de la comunidad clínica en general y cardiológica en particular para su indicación.

4. Conclusiones

Es un procedimiento sencillo, controlado, reversible, no lesional, bien tolerado, seguro y efectivo en pacientes con angina crónica refractaria, cuando no están indicadas las técnicas de revascularización.

La EM torácica alta tiene un marcado efecto antiisquémico y antianginoso a través de una acción simpaticolítica y no elimina la señal de alarma que es el dolor anginoso, por lo que constituye una alternativa antinociceptiva importante para la angina crónica refractaria en pacientes de alto riesgo cardíaco, incluidos los que padecen el síndrome X coronario.

Referencias

- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*. 2002;23(5):355-70.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994. p. 253-6.
- Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
- Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. *Annu Rev Physiol*. 1999;61:143-67.
- Foreman RD, Qin C. Neuromodulation of cardiac pain and cerebral vasculature: neural mechanisms. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 2:S75-9.
- Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS, Davies GJ, Jones T, et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris. *Lancet*. 1994;344(8916):147-50.
- Droste C. [Pain perception and peripheral pain localization in angina pectoris] [Article in German] *Z Kardiol*. 1988;77 Suppl 5:15-33. Erratum in: *Z Kardiol* 1989;78(3):211.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(699):971-9.
- Hautvast RW, Blanksma PK, DeJongste MJ, Pruim J, van der Wall EE, Vaalburg W, et al. Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1996;77(7):462-7.
- Oostergera M, ten Vaarwerk IA, DeJongste MJ, Staal MJ. Spinal cord stimulation in refractory angina pectoris--clinical results and mechanisms. *Z Kardiol*. 1997;86 Suppl 1:107-13.
- Chandler MJ, Brennan TJ, Garrison DW, Kim KS, Schwartz PJ, Foreman RD. A mechanism of cardiac pain suppression by spinal cord stimulation: implications for patients with angina pectoris. *Eur Heart J*. 1993;14(1):96-105.
- Foreman RD, Linderroth B, Ardell JL, Barron KW, Chandler MJ, Hull SS Jr, et al. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2):367-75.
- Droste C. Influence of opiate systems in pain transmission during angina pectoris. *Z Kardiol*. 1990;79 Suppl 3:31-43.
- Svorkdal N. Treatment of inoperable coronary disease and refractory angina: spinal stimulators, epidurals, gene therapy, transmyocardial laser, and counterpulsation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(1):43-58.
- Keefer CS, Resnick WH. Angina pectoris: a syndrome caused by anoxemia of the myocardium. *Arch Int Med*. 1928;41:769.
- Murphy DF, Giles KE. Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. *Pain*. 1987;28(3):365-8.
- ten Vaarwerk IA, Staal MJ. Spinal cord stimulation in chronic pain syndromes. *Spinal Cord*. 1998;36(10):671-82.
- Ekre O, Norrsell H, Währborg P, Eliasson T, Mannheimer C. Temporary cessation of spinal cord stimulation in angina pectoris-effects on symptoms and evaluation of long-term effect determinants. *Coron Artery Dis*. 2003;14(4):323-7.
- Sanderson JE, Ibrahim B, Waterhouse D, Palmer RB. Spinal electrical stimulation for intractable angina--long-term clinical outcome and safety. *Eur Heart J*. 1994;15(6):810-4.
- De Jongste MJ, Nagelkerke D, Hooyschuur CM, Journée HL, Meyler PW, Staal MJ, et al. Stimulation characteristics, complications, and efficacy of spinal cord stimulation systems in patients with refractory angina: a prospective feasibility study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(1 Pt 1):1751-60.
- Andréll P, Ekre O, Eliasson T, Blomstrand C, Börjesson M, Nilsson M, et al. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris--long-term results from the ESBY study. *Cardiology*. 2003;99(1):20-4.
- Kumar K, Buchser E, Linderroth B, Meglio M, Van Buyten JP. Avoiding complications from spinal cord stimulation: Practical recommendations from an international panel of experts. *Neuromodulation*. 2007;10(1):24-33.
- Bagger JP, Jensen BS, Johannsen G. Long-term outcome of spinal cord electrical stimulation in patients with refractory chest pain. *Clin Cardiol*. 1998;21(4):286-8.
- De Vries J, De Jongste MJ, Spincemille G, Staal MJ. Spinal cord stimulation for ischemic heart disease and peripheral vascular disease. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2007;32:63-89.
- De Jongste MJ, Haaksma J, Hautvast RW, Hillege HL, Meyler PW, Staal MJ, et al. Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischaemia during daily life in patients with severe coronary artery disease. A prospective ambulatory electrocardiographic study. *Br Heart J*. 1994;71(5):413-8.
- Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Bergh CH, Augustinsson LE, Emanuelsson H, et al. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ*. 1993;307(6902):477-80.
- Andersen C, Hole P, Oxhøj H. Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? *Br Heart J*. 1994;71(5):419-21.
- Chauhan A, De Jongste MJ. Neurostimulation and myocardial ischaemia. *Br Heart J*. 1994;72(6):595.
- Eliasson T, Jern S, Augustinsson LE, Mannheimer C. Safety aspects of spinal cord stimulation in severe angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 1994;5(10):845-50.
- Mannheimer C, Augustinsson LE, Eliasson T. [Spinal cord stimulation in severe angina pectoris. Reduced ischemia and increased quality of life] [Article in Swedish] *Lakartidningen*. 1994;91(37):3257-61.
- Diedrichs H, Weber M, Voth E, Koulousakis A, Zobel C, Schwinger RH. [Increased myocardial blood flow after spinal cord stimulation in patients with refractory angina pectoris] [Article in German] *Med Klin (Munich)*. 2003;98(3):146-50.
- Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation*. 1998;97(12):1157-63.
- Norrsell H, Pilhall M, Eliasson T, Mannheimer C. Effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on myocardial ischemia and heart rate variability: further results from the ESBY study. *Cardiology*. 2000;94(1):12-8.
- Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, Währborg P, Mannheimer C. Electrical Stimulation versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *Eur Heart J*. 2002;23(24):1938-45.
- Greco S, Auriti A, Fiume D, Gazzeri G, Gentilucci G, Antonini L, Santini M. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(1 Pt 1):26-32.
- Murray S, Carson KGS, Collins PD, James MA. Spinal cord stimulation significantly reduces hospital readmissions in patients with intractable angina pectoris. *Heart*. 1998;79(suppl):48.
- Yu W, Maru F, Edner M, Hellström K, Kahan T, Persson H. Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris: a retrospective analysis of efficacy and cost-benefit. *Coron Artery Dis*. 2004;15(1):31-7.
- Kumar K, Wilson JR, Taylor RS, Gupta S. Complications of spinal cord stimulation, suggestions to improve outcome, and financial impact. *J Neurosurg Spine*. 2006;5(3):191-203.
- Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(10):1284-92.
- Deer TR, Stewart CD. Complications of Spinal Cord Stimulation: Identification, Treatment, and Prevention. *Pain Med*. 2008;9(S1):S93-S101.
- Satran D, Traverse JH, Barsness GW, Lerman A, Simari RD, Poulouse AK, et al. Emerging therapies for refractory angina. *Minn Med*. 2008;91(1):36-9.
- DeJongste MJ, Tio RA, Foreman RD. Chronic therapeutically refractory angina pectoris. *Heart*. 2004;90(2):225-30.
- Stella OA, Morello F, Condoli Alcorta S, et al. Neuromodulación quirúrgica eléctrica y dolor. Revisión y estado actual. *Arch.Neurol.Neuroc. Neuropsiquiatr*. 2008;15 (2)34-44.
- Singh H, Merry AF, Ruygrok P, Ruttlely A. Treatment of recurrent chest pain in a heart transplant recipient using spinal cord stimulation. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(2):242-4.
- Lapenna E, Rapati D, Cardano P, De Bonis M, Lullo F, Zangrillo A, Alfieri O. Spinal cord stimulation for patients with refractory angina and previous coronary surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(5):1704-8.
- Eckert S, Horstkotte D. Management of angina pectoris: the role of spinal cord stimulation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(1):17-28.
- Börjesson M, Andréll P, Lundberg D, Mannheimer C. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris--a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain. *Pain*. 2008;140(3):501-8.
- Fraker TD Jr, Fihn SD; 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee; American College of Cardiology; American Heart Association, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(23):2264-74. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(23):e1. Pasternak, Richard C [removed].