

Ranolazina como terapia antianginosa adicional en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática

Benjamín Sanfuentes^{a,b}, Juan Francisco Bulnes^{b,c}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

^c Unidad Coronaria, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

*Autor corresponsal jfbulnes@gmail.com

Citación Sanfuentes B, Bulnes J. Ranolazine as an additional antianginal therapy in patients with stable symptomatic coronary artery disease. *Medwave* 2018;18(7):e7331

Doi 10.5867/medwave.2018.07.7331

Fecha de envío 8/10/2018

Fecha de aceptación 5/11/2018

Fecha de publicación 12/11/2018

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave Ranolazine, stable coronary artery disease, CAD, Epistemonikos, GRADE

Resumen

Introducción

La enfermedad coronaria estable posee varios tratamientos con beneficio probado tanto en mortalidad como en incidencia de eventos agudos. Sin embargo, el control de los síntomas, especialmente en aquellos que no responden a terapia de primera línea, sigue siendo controvertido. Este resumen pretende evaluar el papel de la ranolazina como terapia adicional al tratamiento antianginoso estándar en pacientes que persisten sintomáticos a pesar de éste.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 16 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados, de los cuales cuatro son atingentes para la pregunta específica. Concluimos que en pacientes con enfermedad coronaria estable que persisten sintomáticos a pesar de terapia antianginosa estándar, el tratamiento adicional con ranolazina podría disminuir los episodios de angina semanales pero aumentando la incidencia de efectos adversos, y resulta en poca o nula diferencia en el riesgo de muerte o infarto agudo al miocardio.

Problema

La enfermedad coronaria es una condición que comprende un gran rango de manifestaciones clínicas, variando desde presentaciones agudas como el infarto al miocardio hasta patologías crónicas, como la enfermedad coronaria estable. Esta última determina un impacto significativo tanto en mortalidad como en calidad de vida. Existen múltiples terapias farmacológicas que han demostrado disminuir mortalidad -tanto cardiovascular como por cualquier causa- y mejorar la calidad de vida mediante el alivio sintomático. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que no responde adecuadamente a dicha terapia.

La ranolazina es un fármaco inhibidor de las corrientes tardías de sodio que se encuentran anormalmente activas en el miocardiocito isquémico. Su efecto evita la sobrecarga de calcio intracelular (que ingresa intercambiado por sodio) con la consecuente disfunción diastólica que subyace a la angina, por lo que se ha propuesto como opción terapéutica efectiva en pacientes que padecen enfermedad coronaria estable con respuesta subóptima a terapia convencional.

Mensajes clave

- El uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática podría disminuir la frecuencia de episodios de angina, pero la certeza de la evidencia es baja.
- El uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática probablemente lleva a un aumento en la incidencia de efectos adversos.
- El uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática probablemente resulta en poca o nula diferencia en mortalidad, incidencia de infarto agudo al miocardio y calidad de vida.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

| | |
|---|---|
| <p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p> | <p>Encontramos cuatro revisiones sistemáticas¹⁻⁴ que incluyeron 16 estudios primarios reportados en 19 referencias⁵⁻²³, todos correspondientes a ensayos aleatorizados.</p> <p>Sin embargo, cinco de ellos fueron realizados en pacientes sin enfermedad coronaria estable (angina microvascular o síndrome coronario agudo)⁷⁻²²; cinco de ellos utilizaron ranolazina como monoterapia¹²⁻²³; y dos de ellos miden desenlaces poco relevantes clínicamente (tiempo a depresión del segmento ST y efectos adversos leves)^{6,16}.</p> <p>Esta tabla y el resumen en general se basan en los cuatro ensayos aleatorizados que utilizan ranolazina como terapia adicional en pacientes con enfermedad coronaria estable y reportan desenlaces críticos para la toma de decisión^{8,18,5,20}.</p> |
| <p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p> | <p>Todos los ensayos incluyeron pacientes adultos con enfermedad coronaria confirmada por angiografía, con sintomatología activa.</p> <p>Un ensayo²⁰ permitió el ingreso sólo a pacientes con fracción de eyección menor al 40%, mientras que los tres ensayos restantes excluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca severa (definida como capacidad funcional clase III o IV de la NYHA)^{5,18,21}.</p> <p>Los cuatro ensayos seleccionados excluyeron a pacientes con comorbilidades cardíacas (hipertensión arterial, pericarditis, entre otras) o sistémicas (como daño hepático, insuficiencia renal crónica, diabetes) descompensadas. Asimismo, tres de los ensayos^{5,18,21} excluyeron a pacientes con antecedentes de arritmias o comedición con fármacos con propiedades proarrítmicas.</p> <p>La edad promedio de los participantes varió entre 61 y 72 años en los distintos ensayos.</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p> | <p>Todos los ensayos utilizaron como terapia médica ranolazina 1 g cada 12 horas.</p> <p>Un ensayo²⁰ utilizó, además, terapia médica estándar con ranolazina 500 mg cada 12 horas; mientras que otro ensayo²¹ utilizó también terapia médica estándar asociada a ranolazina 750 mg cada 12 horas.</p> <p>Todos los ensayos compararon contra placebo asociado a tratamiento estándar.</p> |
| <p>Qué tipo de desenlaces midieron</p> | <p>Las revisiones sistemáticas analizadas agruparon los desenlaces de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Incidencia de infarto agudo al miocardio • Calidad de vida (medido en diferentes escalas: <i>Seattle Angina Questionnaire</i> (SAQ), <i>Rose Dyspnea Scale</i> (RDS), <i>Medical Outcomes Short Form-36</i> (SF-36) y <i>Patient's Global Impression of Change</i> (PGIC)). • Frecuencia de episodios de angina semanales. <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de 5,75 meses con un rango que fluctuó entre 9 semanas y 14 meses.</p> |

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la ranolazina en enfermedad coronaria estable sintomática está basada en cuatro ensayos aleatorizados que incluyen 2364 pacientes.

Tres ensayos midieron el desenlace mortalidad por cualquier causa (2053 pacientes)^{5,8,18}, tres ensayos midieron el desenlace calidad de vida (1533 pacientes)^{8,18,20}, dos ensayos midieron el desenlace incidencia de infarto agudo al miocardio (1509 pacientes)^{5,18} y tres ensayos midieron el desenlace frecuencia de episodios de angina (2004 pacientes)^{5,8,18}.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática podría resultar en poca o nula diferencia en la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
- El uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática probablemente resulta en poca o nula diferencia en la incidencia de infarto agudo al miocardio. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática probablemente resulta en poca o nula diferencia en la calidad de vida. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática podría disminuir la frecuencia de episodios de angina, pero la certeza de la evidencia es baja.
- El uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática probablemente lleva a un aumento en la incidencia de efectos adversos. La certeza de la evidencia es moderada.

| Ranolazina como terapia adicional en enfermedad coronaria estable sintomática | | | | |
|---|--|----------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Pacientes | Pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática | | | |
| Intervención | Terapia médica estándar + ranolazina | | | |
| Comparación | Terapia médica estándar | | | |
| Desenlaces | Efecto absoluto* | | Efecto relativo (IC 95%) | Certeza de la evidencia (GRADE) |
| | SIN ranolazina | CON ranolazina | | |
| | Diferencia: pacientes por 1000 | | | |
| Mortalidad | 6 por 1000 | 5 por 1000 | RR 0,87 (0,25 a 3,04) | ⊕⊕○○ Baja ^{1,3} |
| | Diferencia: 1 paciente menos (Margen de error: 4 menos a 12 más) | | | |
| Infarto agudo al miocardio | 8 por 1000 | 6 por 1000 | RR 0,7 (0,19 a 2,58) | ⊕⊕⊕○ Moderada ³ |
| | Diferencia: 2 pacientes menos (Margen de error: 6 menos a 13 más) | | | |
| Calidad de vida** | DME: 0,13 peor (Margen de error: 0,05 mejor a 0,32 peor) | | -- | ⊕⊕⊕○ Moderada ² |
| Frecuencia de episodios de angina | 4,3 | 3,52 | -- | ⊕⊕○○ Baja ^{1,3} |
| | DM: 0,78 mejor (Margen de error: 0,27 a 1,28 mejor) | | | |
| Efectos adversos | 249 por 1000 | 302 por 1000 | RR 1,21 (1,06 a 1,39) | ⊕⊕⊕○ Moderada ¹ |
| | Diferencia: 53 pacientes más (Margen de error: 15 a 97 más) | | | |

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
RR: Riesgo relativo.
DM: Diferencia de medias.
DME: Diferencia de medias estandarizada.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos SIN ranolazina están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON ranolazina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**La diferencia de medias estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 de relevancia moderada y 0,8 de relevancia clínica importante.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a que dos de los estudios presentan riesgo moderado de sesgo [8],[18].
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que presenta un I² de 58%.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que al tomar en cuenta el intervalo de confianza, podría decidirse tanto utilizar como no utilizar el fármaco.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

La evidencia presentada en este resumen se aplica a pacientes con enfermedad coronaria estable, en general mayores de 60 años, que a pesar de estar en tratamiento antianginoso estándar, permanecen sintomáticos. Como terapia antianginosa estándar se entiende uso de betabloqueadores, o en su defecto, bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos, asociados a un nitrato de acción prolongada según necesidad.

Es importante tener presente que no se pudo incorporar en la tabla de resumen a ninguno de los ensayos que comparan acupuntura versus acupuntura placebo o simulada, que es la comparación más relevante para determinar el efecto genuino de la acupuntura. Las comparaciones versus no tratamiento no logran determinar la diferencia entre el efecto genuino de la acupuntura y el efecto ligado al ritual asociado a esta práctica.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces seleccionados en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores del resumen. Coinciden con los desenlaces más frecuentemente encontrados en las revisiones seleccionadas.

El desenlace calidad de vida fue medido en diferentes escalas por lo que se utilizó la diferencia de medias estandarizada para calcular el tamaño del efecto de la intervención.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Como se reporta en la tabla resumen de resultados, el uso de ranolazina aumenta la incidencia de efectos adversos. Considerando esto, sumado a que la certeza de la evidencia para la disminución de la frecuencia de episodios de angina es baja, el balance riesgo/beneficio es desfavorable.

Consideraciones de recursos

Actualmente, no existe certeza del beneficio que la ranolazina podría tener sobre pacientes con enfermedad coronaria estable, puesto que la calidad de la evidencia no es suficiente para los desenlaces estudiados. Por ende, no es posible realizar un adecuado balance costo/beneficio.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Considerando la evidencia existente, la mayoría de los pacientes y tratantes deberían inclinarse en contra del uso de ranolazina en pacientes con enfermedad coronaria estable.

Sin embargo, en pacientes sintomáticos a pesar de tratamiento antianginoso estándar, se podría optar por su utilización. En estos casos es importante informar acerca de las limitaciones de la evidencia existente.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen concuerdan con las de la única revisión que incluyó los cuatro ensayos aleatorizados utilizados en nuestro análisis³.

Nuestro resumen es concordante con una guía que considera su uso en pacientes que permanecen sintomáticos con tratamiento antianginoso estándar²⁴. Otra guía considera su uso en pacientes con contraindicación de otros antianginosos, aunque este análisis no fue el objetivo de nuestro resumen²⁵.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

La probabilidad que las conclusiones de este resumen cambien a futuro varía dependiendo del desenlace. Para los desenlaces mortalidad y frecuencia de episodios de angina, la probabilidad que cambie es moderada según la certeza de la evidencia actual. A su vez, para los desenlaces infarto agudo al miocardio y calidad de vida, la probabilidad es baja.

Existen tanto revisiones sistemáticas²⁶ como ensayos aleatorizados^{27,28} en curso que evalúan esta pregunta, y que podrían entregar información adicional relevante o mayor certeza de evidencia para la toma de decisión.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

| | Kosiborod M 2013 | Stone PH 2006 | Chaitman BR 2004 | Rousseau MF 2005 | Chaitman BR 2004 | Pepine CJ 1999 | Wilson SR 2009 | Thadani U 1994 | Sendón JL 2012 |
|--------------------|---------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Salazar CA 2017 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Banon D 2014 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Savarese G 2013 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Belsey J 2015 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Ranolazina para enfermedad cardiaca isquémica](#).

Referencias

- Banon D, Filion KB, Budlovsky T, Franck C, Eisenberg MJ. The usefulness of ranolazine for the treatment of refractory chronic stable angina pectoris as determined from a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2014 Mar 15;113(6):1075-82. | CrossRef | PubMed |
- Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of anti-anginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jul;22(7):837-48. | CrossRef | PubMed |
- Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munárriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 8;2:CD011747. | CrossRef | PubMed |
- Savarese G, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Della Ratta GL, Pellegrino AM, Formisano T, Vitagliano A, Cirillo A, Cice G, Fimiani L, del Guercio L, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Nov 15;169(4):262-70. | CrossRef | PubMed |
- Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 21;61(20):2038-45. | CrossRef | PubMed |
- Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. Ranolazine Study Group. *Am J Cardiol*. 1999 Jul 1;84(1):46-50. | PubMed |
- Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1510-6. | CrossRef | PubMed |
- Sendón JL, Lee S, Cheng ML, Ben-Yehuda O; CARISA study investigators. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Oct;19(5):952-9. | CrossRef | PubMed |

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

9. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y, Gill E, Minissian M, Shaw LJ, Slomka PJ, Slivka M, Berman DS, Bairey Merz CN. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 May;4(5):514-22. | CrossRef | PubMed |
10. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J, Thomson LE, Berman DS, Shaw LJ, Petersen JW, Brown GH, Anderson RD, Shuster JJ, Cook-Wiens G, Rogatko A, Pepine CJ. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1504-13. | CrossRef | PubMed | PMC |
11. Villano A, Di Franco A, Nerla R, Sestito A, Tarzia P, Lamendola P, Di Monaco A, Sarullo FM, Lanza GA, Crea F. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2013 Jul 1;112(1):8-13. | CrossRef | PubMed |
12. Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, Anstrom KJ, Davidson-Ray L, Witkowski A, Mulkay AJ, Osmukhina A, Farzaneh-Far R, Ben-Yehuda O, Stone GW, Ohman EM. Effects of Ranolazine on Angina and Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention With Incomplete Revascularization: Results From the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1):39-47. | CrossRef | PubMed |
13. Thadani U, Ezekowitz M, Fenney L, Chiang YK. Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. *Ranolazine Study Group. Circulation*. 1994 Aug;90(2):726-34. | PubMed |
14. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA; MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1375-82. | PubMed |
15. Weisz G, Génereux P, Iniguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, Dressler O, Osmukhina A, James S, Ohman EM, Ben-Yehuda O, Farzaneh-Far R, Stone GW; RIVER-PCI investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):136-45. | CrossRef | PubMed |
16. Babalis D, Tritakis V, Floros G, Mouzarou A, Kafkas N, Bampali K, Mertzanos G. Effects of ranolazine on left ventricular diastolic and systolic function in patients with chronic coronary disease and stable angina. *Hellenic J Cardiol*. 2015 May-Jun;56(3):237-41. | PubMed |
17. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2005 Feb 1;95(3):311-6. | PubMed |
18. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):566-75. | PubMed |
19. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(1):42-8. | PubMed |
20. Shammas NW, Shammas GA, Keyes K, Duske S, Kelly R, Jerin M. Ranolazine versus placebo in patients with ischemic cardiomyopathy and persistent chest pain or dyspnea despite optimal medical and revascularization therapy: randomized, double-blind crossover pilot study. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Mar 23;11:469-74. | CrossRef | PubMed | PMC |
21. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):309-16. | PubMed |
22. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, Astarita C, Quaranta G, Marinelli U, Caruso A, Romano C, Capuano N. Effects of ranolazine on non-invasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography*. 2015 Mar;32(3):516-21. | CrossRef | PubMed |
23. Sandhiya S, Dkhar SA, Pillai AA, George M, Jayaraman B, Chandrasekaran A. Comparison of ranolazine and trimetazidine on glycemic status in diabetic patients with coronary artery disease - a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jan;9(1):OC01-5. | CrossRef | PubMed | PMC |
24. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013 Aug 30;34(38):2949-3003. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014 Sep 1;35(33):2260-1. | CrossRef | PubMed |
25. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 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 Practice Guidelines, and the American College of Physicians, 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 Dec 18;60(24):e44-e164. | CrossRef | PubMed |
26. Jones D, Weeraman D, Hussain M, Colicchia M, Mathur A, Baumbach A. A systematic review and meta-analysis of novel interventions for refractory angina. *PROSPERO 2018 CRD42018089748*. | Link |
27. Shaukat F. Management of Ischemic Heart Disease With Angiwell-XR (Ranolazine). *NCT03486561*. | Link |
28. Buch A. The Effectiveness of Ranolazine in Reducing Cardiac Ischemia Induced by Chronic Total Occlusions of Coronary Arteries. *NCT02423265*. | Link |
29. Buch A. The Effectiveness of Ranolazine in Reducing Cardiac Ischemia Induced by Chronic Total Occlusions of Coronary Arteries. *NCT02423265*. | Link |

Correspondencia a
Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.