

Rev. Soc. Esp. Dolor
12: 283-288, 2005

Analgesia epidural torácica para el tratamiento de la angina inestable

M. Castro¹ y P. G. Atanassoff²

Castro M, Atanassoff PG. Thoracal epidural analgesia for the management of unstable angina. Rev Soc Esp Dolor 2005; 12: 283-288.

SUMMARY

Ischemic cardiomyopathy in patients with unstable angina refractory to medical therapy is a difficult medical condition. Unfavorable anatomy or excessive surgical risk can advise against the performance of angioplasty or coronary bypass surgery. This study has reviewed the use of thoracal epidural analgesia/anesthesia for the management and stabilization of this type of patients, with a brief description of the physiopathology of cardiac ischemia, experimental studies in animals and human beings, use of cardiac surgery and side effects. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Published by Aran Ediciones S.L.

Key words: Epidural analgesia. Unstable angina.

RESUMEN

La miocardiopatía isquémica en pacientes con angina inestable refractaria al tratamiento médico constituye un escenario clínico complicado. Una anatomía desfavorable o un riesgo quirúrgico excesivamente alto pueden desaconsejar la realización de una angioplastia o de una cirugía de derivación coronaria. En este artículo se pretende revisar la utilización de la analgesia/anestesia epidural torácica para el tratamiento y estabilización de este tipo de pacientes, a través de una breve descripción de la fisiopatología de la isquemia cardiaca, estudios experimentales en animales y

humanos, uso en cirugía cardiaca y efectos secundarios. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S. L.

Palabras clave: Analgesia epidural. Angina inestable.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CARDIACA
3. ESTUDIOS EN ANIMALES
4. ESTUDIOS EN HUMANOS
5. AET EN CIRUGÍA CARDIACA
6. COMPLICACIONES DE LA AET
7. CONCLUSIONES

1. INTRODUCCIÓN

La angina inestable es una de las entidades comprendidas dentro de los “síndromes coronarios agudos” (1). Las otras entidades son el infarto de miocardio con onda Q, el infarto de miocardio sin onda Q y la muerte súbita.

Para una mejor comprensión de la fisiopatología de la angina inestable es útil contrastarla con la angina estable o clásica. La angina estable es un dolor en el pecho causado por isquemia miocárdica. La isquemia, a su vez, está causada por una demanda de oxígeno superior a la que recibe el miocardio. La angina clásica se presenta típicamente cuando una persona con una significativa obstrucción de las arterias coronarias realiza ejercicio o cualquier otra actividad estresante, aumentando su frecuencia cardiaca o su presión san-

¹Research Associate

²Associate Professor of Anesthesiology.

Yale University School of Medicine. New Haven, Connecticut. EE.UU.

Recibido: 19-01-03.

Aceptado: 16-12-04.

guínea, incrementando así la demanda de oxígeno del miocardio por encima del aporte que recibe de esas arterias. Sin embargo, la angina inestable es diferente en cuanto a que implica la repentina aparición de un evento desestabilizante (1). Este evento desestabilizante puede ser bien la formación de un coágulo, la ruptura de una placa grasa, vasoconstricción intensa o las tres. Esto se traduce en una súbita reducción del aporte de oxígeno al miocardio. Por lo tanto, el problema en la angina inestable está causado primariamente por un descenso en el aporte de oxígeno, más que por un aumento en la demanda.

La angina inestable en pacientes tratados médicamente se asocia con una tasa de infarto de miocardio del 8-15% en las dos primeras semanas, 3-5% de mortalidad hospitalaria, y a un 7-8% de mortalidad en el primer año (2,3). Sin embargo, la mortalidad se incrementa en aquellos que no responden a la terapia inicial (2,4), aquellos con disfunción severa del ventrículo izquierdo y en aquellos con enfermedad de múltiples vasos (2).

Normalmente, existen dos estrategias para el tratamiento de la angina inestable, médico y quirúrgico. En las etapas iniciales de la enfermedad, el tratamiento médico suele ser preferido, y se basa en el uso de heparina, aspirina, nitratos, beta-bloqueantes y morfina. Sin embargo, cuando la enfermedad avanza y el tratamiento médico se hace insuficiente, la revascularización coronaria por medio de una derivación quirúrgica o por una angioplastia transluminal percutánea se hace necesaria. En algunos pacientes con estenosis crítica y síntomas severos, el riesgo de resultados adversos tras la cirugía es demasiado grande. Estas circunstancias permiten pocas alternativas viables para reducir la isquemia y los síntomas de la angina. La anestesia epidural torácica (AET) ha sido utilizada con éxito (5) para estabilizar a estos pacientes con angina inestable refractaria al máximo tratamiento médico.

2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CARDIACA

El miocardio y la vasculatura coronaria están ampliamente inervados por fibras simpáticas. La percepción del dolor que se presenta en la isquemia miocárdica está mediada por nervios simpáticos aferentes (6). Los nervios simpáticos cardiacos también inervan los receptores alfa vasoconstrictores tanto de las arterias coronarias como de los vasos de resistencia coronarios, y hay considerable evidencia sobre la regulación alfa-adrenérgica de las grandes arterias coronarias y de los vasos de resistencia coronarios

(7). Se sabe que la estimulación cardiaca simpática por medio, por ejemplo, de la prueba del frío con alcohol (8), del ejercicio isométrico (9) o del ejercicio dinámico (10), reduce el diámetro de las arterias coronarias epicárdicas estenóticas. Además, también se ha demostrado que los episodios isquémicos en pacientes con angina inestable están causados por un deterioro transitorio del flujo sanguíneo coronario, el cual está producido por una estenosis dinámica de las arterias coronarias epicárdicas en el sitio de las placas ateroscleróticas (11). También se ha especulado con que esta estenosis dinámica transitoria de las arterias epicárdicas esté causada por fibras simpáticas, estimulando receptores alfa-adrenérgicos postsinápticos, y que estas fibras simpáticas ejercen una restricción continua sobre el músculo liso coronario (12). Neri Sernerri (13) y McAnce (14) han demostrado que pacientes en la fase aguda de una angina inestable, o pacientes con síntomas recientes de una angina inestable tienen una pronunciada y selectiva actividad simpática cardiaca, comparado con pacientes con angina de esfuerzo estable. Una correlación significativamente positiva fue encontrada entre el número de episodios isquémicos y la actividad simpática cardiaca medida como rebosamiento de norepinefrina (13).

3. ESTUDIOS EN ANIMALES

En estudios experimentales en animales se ha encontrado que tras oclusión coronaria en perros anestesiados, la AET disminuía los cambios producidos por la isquemia en el segmento ST (15,16) y causaba una reducción del 46% en el tamaño del infarto (16). La severidad de la isquemia miocárdica aguda está influenciada por factores que alteran los requerimientos miocárdicos locales de oxígeno en relación con la oferta. En animales anestesiados (15,17) y conscientes (18), se ha observado un descenso de esos factores con la AET: presión arterial media y sistólica, frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica (15,16,18), presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole (18), y consumo miocárdico de oxígeno (15,17). Vik-Mo (15) describió la regresión parcial de la isquemia miocárdica durante la AET con disminuciones de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Ellos encontraron una correlación directa entre la recurrencia de la isquemia y la restauración de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea a los niveles de control (oclusión coronaria sin AET), mediante estimulación auricular con marcapasos y fenilefrina durante la AET.

4. ESTUDIOS EN HUMANOS

Resultados similares han sido observados en humanos. Bromage (19), con una inyección epidural al nivel de C7-T1, consiguió un bloqueo completo del dolor y una resolución de las alteraciones electrocardiográficas en un paciente con dolor anginoso severo y refractario al tratamiento médico. Toft y Jorgensen (20) utilizaron AET continua con bupivacaína 0,25% a 6,1 ml.h⁻¹ en 14 pacientes que habían tenido un infarto de miocardio para controlar el dolor durante 12 a 42 horas.

Blomberg (21) investigó los efectos hemodinámicos centrales de la AET en nueve pacientes con enfermedad coronaria grave y angina inestable. Estos efectos fueron medidos mediante cateterización de las arterias radial y pulmonar. Mientras en condiciones basales la AET no produjo cambios en las variables hemodinámicas medidas, durante el dolor torácico isquémico indujo reducciones en la frecuencia cardíaca (-7%), y en las presiones arteriales sistólica (-13%), pulmonar sistólica (-24%), pulmonar media (-28%), pulmonar diastólica (-35%) y presión de enclavamiento pulmonar (-42%), sin producir cambios significativos en la presión arterial media, presión arterial diastólica, presión capilar pulmonar, índice cardíaco, resistencias vasculares sistémicas, periféricas y sus índices (Tabla I).

Este estudio demuestra que el bloqueo simpático cardíaco con anestesia epidural alta en pacientes con enfermedad coronaria severa, disminuye los determinantes de la demanda de oxígeno por parte del miocardio (frecuencia cardíaca, precarga y postcarga) durante la isquemia miocárdica.

Kock y Blomberg (22) también estudiaron los efectos

de la AET en los cambios isquémicos del segmento ST y en la movilidad global y regional de la pared ventricular izquierda. Diez pacientes con enfermedad coronaria de dos o tres vasos y todos tratados con metoprolol por síntomas isquémicos severos, realizaron dos pruebas de ejercicio idénticas. La primera la realizaron sin AET (ejercicio control), y la segunda con AET. Antes de cada ejercicio se les administró metoprolol intravenoso para conseguir el máximo bloqueo beta-adrenérgico posible. La presión arterial sistólica y diastólica en la arteria radial, la frecuencia cardíaca y las fracciones de eyección global y regional por medio de angiografía radionuclear equilibrada, fueron medidas en reposo y durante el máximo esfuerzo. Se realizó un análisis del segmento ST en las derivaciones V3 o V5 y la motilidad regional de la pared fue calculada en el ejercicio control y en el ejercicio con AET. La AET no produjo cambios significativos de las variables durante el reposo. Durante el ejercicio con AET, la presión arterial sistólica y diastólica, y el producto frecuencia-presión fueron significativamente menores que durante el ejercicio control. Las fracciones de eyección global y anterolateral fueron significativamente mayores (52,8 vs. 46,5% y 53,2 vs. 46,0% respectivamente, $p < 0,05$), y la escala de motilidad regional de la pared fue significativamente menor (8,8 frente a 11,8, $p < 0,01$) durante el ejercicio con AET que durante el ejercicio control. La depresión del segmento ST fue significativamente menor durante el ejercicio con AET (Tabla II).

Blomberg y cols. también han demostrado que la AET aumenta el tamaño de las arterias coronarias estenóticas (23) y ofrece un eficiente control del dolor incluso en pacientes con angina inestable y dolor is-

TABLA I. EFECTOS HEMODINÁMICOS CENTRALES DE LA AET DURANTE PERIODOS SIN DOLOR Y CON DOLOR ISQUÉMICO

<i>Sin dolor</i>	<i>AET</i>	<i>Con dolor</i>	<i>AET</i>	
PAS (mmHg)	146 ± 10	141 ± 9	159 ± 11	139 ± 9**
PAM (mmHg)	82 ± 5	81 ± 5	94 ± 7	85 ± 6
PAD (mmHg)	57 ± 3	56 ± 4	63 ± 4	59 ± 5
PAPS (mmHg)	20 ± 2	21 ± 1	29 ± 2*	22 ± 2**
PAPM (mmHg)	12 ± 1	12 ± 1	18 ± 2*	13 ± 1**
PAPD (mmHg)	7 ± 1	6,1 ± 1,1	11,9 ± 1,3*	7,7 ± 1,2**
PCWP (mmHg)	7 ± 1	5,8 ± 1,3	11,6 ± 1,7*	6,7 ± 1,3**
IC (L.min ⁻¹ .m ⁻¹)	3 ± 0,2	2,8 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3,2 ± 0,3
FC (puls.min ⁻¹)	65 ± 3	59 ± 1-3	68 ± 4	63 ± 4**
SVR (mmHg.min ⁻¹ .L ⁻¹)	15 ± 1,1	15 ± 1,4	16 ± 1,2	15 ± 1,2
PVR (mmHg.min ⁻¹ .L ⁻¹)	0,9 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,2
PVRI (mmHg.min ⁻¹ .L ⁻¹ .m ⁻¹)	1,7 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,5	2,2 ± 0,3

Datos de Blomberg et al. Thoracic Epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989; 69: 558-62. *Dolor isquémico vs. sin dolor = $p < 0,05$; ** TEA vs. dolor isquémico = $p < 0,05$.

TABLA II.

	PAS	PAD	FC	FEG (%)	FERI	EMRP	ST (mV)
Ejercicio control	197 ± 10	84 ± 4	100 ± 6	46,5 ± 4,9	46 ± 6,8	11,8 ± 1	-1,84 ± 0,22
Ejercicio con TEA	160 ± 12*	71 ± 6*	94 ± 5	52,8 ± 5,4**	53,2 ± 6,1**	8,8 ± 0,8*	-1,03 ± 0,28*

Datos de Kock et al. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Anal* 1990; 71: 625-30. * $p < 0,01$ ** $p < 0,05$. FEG: fracción de eyección global; FEGI: fracción de eyección regional anterolateral EMRP, escala de motilidad regional de la pared.

quémico en reposo con máximo tratamiento farmacológico, incluyendo infusión de nitroglicerina (24).

Todos estos resultados le llevaron en un reciente estudio (5) a tratar a veinte pacientes con coronariopatía severa y angina inestable refractaria que habían tenido un infarto de miocardio reciente ($n = 7$), y que eran considerados inoperables ($n = 10$), o con un riesgo quirúrgico excesivo ($n = 3$). Todos los pacientes fueron tratados con anestesia epidural torácica alta por catéter epidural tunelizado para autotratamiento de larga duración en casa. A todos se les instruyó para utilizar nitratos sublinguales como primer tratamiento para la angina y a inyectar 3-5 ml de bupivacaína (5 mg.ml⁻¹) en el catéter sólo para episodios severos. Los catéteres fueron mantenidos durante largos periodos de tiempo, con una media de seis meses, siendo el tratamiento más largo de tres años y dos meses. La mayoría de los pacientes mostraron una gran satisfacción con el tratamiento. La bupivacaína epidural producía un completo alivio del dolor en un corto periodo de tiempo. No hubo ninguna complicación grave con el tratamiento y solo se documentó un caso de taquifilia. Con el tiempo se produjo una disminución en la frecuencia de inyecciones epidurales desde una media de 1,86 ± 0,5 por día en la primera semana hasta 0,96 ± 1,1 por día en la última semana de tratamiento ($n = 18$) ($p < 0,001$). Esta disminución se hizo más evidente al comparar la última semana de tratamiento en pacientes que habían tenido el catéter durante menos de un mes ($n = 5$) con aquellos que lo habían tenido durante más de seis meses ($n = 5$) con una media de 2,00 ± 0,47 por día frente a 0,25 ± 0,10 inyecciones por día respectivamente ($p < 0,01$). Seis pacientes se sometieron finalmente a cirugía de derivación coronaria y uno a estimulación eléctrica de la médula espinal tras una media de 42 días de tratamiento efectivo con AET (rango de 14 a 70 días). Cinco pacientes murieron durante el periodo de observación, aunque ninguna de las muertes se pudo relacionar con la AET. Este estudio revela que la AET como autotratamiento de larga duración produce una calidad de vida satisfactoria en los pacientes con angina inestable refractaria y el des-

censo progresivo en el número de inyecciones sugiere que esta técnica puede tener un efecto beneficioso a largo plazo en la enfermedad isquémica cardíaca. Para establecer este efecto, sería necesario un estudio angiográfico comparando el estado de la vasculatura coronaria antes y después de, por ejemplo, seis meses de tratamiento.

5. AET EN CIRUGÍA CARDIACA

Pero el uso de la AET no se limita sólo al periodo preoperatorio para la estabilización de estos pacientes. Liem y cols. (25) comprobaron que la AET durante la cirugía de derivación coronaria en pacientes con una fracción de eyección superior al 40% mejoraba el flujo sanguíneo miocárdico, disminuía la demanda de oxígeno y dilataba las arterias estenóticas intraoperatoriamente. La respuesta intraoperatoria y postoperatoria al estrés, medida como una combinación de los niveles plasmáticos de cortisol, adrenalina y noradrenalina, fue menor en el grupo de la AET cuando se comparaba con pacientes que habían recibido solamente anestesia general (26). Los pacientes que habían recibido AET se extubaron antes, tuvieron menos dolor y una menor incidencia de taquicardia e isquemia miocárdica (27). Kirno y cols. (28) confirmaron estos resultados demostrando que la adición de AET a la anestesia general durante la cirugía de derivación coronaria en pacientes con 10 fracciones de eyección superiores al 50% reducía la respuesta simpática al estrés producida por la esternotomía, medida como niveles plasmáticos de noradrenalina, cuando se comparaba con pacientes que habían recibido anestesia general solamente.

6. COMPLICACIONES DE LA AET

Existe un riesgo potencialmente grave de producir un hematoma epidural durante la colocación del catéter en pacientes anticoagulados. Rao y El-Etr (29) no encontraron hematomas epidurales en una revisión de

3.164 pacientes que habían recibido anestesia epidural y heparina i.v. perioperatoria para cirugía vascular periférica. Rough y Dougherty (30), sin embargo, encontraron 7 hematomas espinales en 342 pacientes anticoagulados que estaban recibiendo anestesia espinal continua, y concluyeron que el tratamiento con aspirina, la anticoagulación terapéutica en la primera hora antes de la inserción del catéter y la inserción traumática del catéter fueron factores de riesgo para la producción de hematomas. Por otro lado, ha sido demostrado que la interrupción de la infusión de heparina, la cual reduce los episodios de isquemia en un 70-90% en la angina inestable refractaria (31,32), puede reactivarla (33). En la mayoría de los estudios publicados la infusión de heparina fue suspendida para evitar complicaciones hemorrágicas epidurales, pero casi todos los pacientes siguieron tomando aspirina, con la cual se pudo prevenir esta reactivación (33). Es posible especular con que la AET por sí misma pueda ejercer una interacción favorable con el sistema hemostático. El estrés emocional activa las plaquetas e incrementa la agregación en pacientes con enfermedad vascular coronaria y con angina inestable (34,35). La AET disminuye la liberación de noradrenalina (28) y se ha visto un efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria y un efecto antitrombótico en relación con la cirugía (36).

Otra posible complicación de consecuencias potencialmente graves en este tipo de pacientes es la hipotensión que puede producirse por un aumento del tono vagal derivado del bloqueo simpático inducido por esta técnica. Así, Tamura y cols. (37) describieron tres episodios de elevación del segmento ST en un paciente sometido a cirugía torácica bajo anestesia general suplementada con AET. El paciente presentaba una historia de angina variante con una obstrucción del 50% de la arteria coronaria derecha. Los tres episodios fueron precedidos de un descenso en la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Los autores atribuyen los espasmos de la arteria coronaria a un incremento del tono vagal producido por el bloqueo epidural torácico.

La mayoría de los autores coinciden en que no se puede recomendar de forma rutinaria la utilización de la AET en el síndrome de la angina inestable, y que su indicación ha de hacerse de forma individualizada sopesando cuidadosamente sus riesgos (38).

7. CONCLUSIONES

En conclusión la AET se presenta como una alternativa eficaz y bastante segura para el tratamiento y estabilización de pacientes con angina inestable y refractaria al tratamiento médico convencional antes

de ser sometidos a cirugía de *bypass* coronario. Asimismo, la AET también se ha mostrado eficaz durante y después de esta cirugía en pacientes con función ventricular conservada. De todas formas, los autores que defienden esta técnica reconocen la dificultad para valorar la relación entre los riesgos y beneficios, y aconsejan la creación de un grupo interdisciplinario que denominan "grupo de isquemia aguda" que valore la indicación de la técnica y examine los resultados (39).

CORRESPONDENCIA:

Marcos Castro Bande
Servicio de Anestesiología y Reanimación
Complejo Hospitalario Ourense
C/ Ramón Puga, 54.
32005 Orense
Tel.: 988 385 642
e-mail: marcoscastro@infonegocio.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50, 310-19.
2. Hilton TC, Chaitman BR. The prognosis in stable and unstable angina. *Cardiol Clin* 1991; 9: 27-38.
3. Mulcahy R. Natural history and prognosis of unstable angina. *Am Heart J* 1985; 109: 753-9.
4. Hamm CW, Bleifeld W. Unstable angina: current concepts of medical management. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 43: 837-48.
5. Blomberg SG. Long-term home self-treatment with high thoracic epidural anesthesia in patients with severe coronary artery disease. *Anesth Analg* 1994; 79: 413-21.
6. Bishop VS, Malliani A, Thorén P. Cardiac mechanoreceptors. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of Physiology: the cardiovascular system, III*. American Physiological Society. Bethesda, Md: Williams & Williams, 1983. p. 497-555.
7. Heusch G. Alfa-Adrenergic mechanisms in myocardial ischemia. *Circulation* 1990; 81: 1-13.
8. Nabel E, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilatation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1998; 77: 43-52.
9. Brown BG, Lee AB, Bolson EL, Dodge HT. Reflex constriction of significant coronary stenosis as a mechanism contributing to ischemic left ventricular dysfunction during isometric exercise. *Circulation* 1984; 70: 18-24.

10. Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M, Grimm J, Krayenbuehl HP. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerine. *Circulation* 1986; 73: 865-76.
11. Maseri A. Role of coronary artery spasm in symptomatic and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 249-62.
12. Shepard YT, Vanhoutte PM. Spasm of the coronary arteries causes and consequences (the scientist's viewpoint). *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 33-46.
13. Neri Serneri GG, Boddi M, Arata L, Rostagno C, Dabizzi P, Coppo M, et al. Silent ischemia in unstable angina is related to an altered cardiac norepinephrine handling. *Circulation* 1993; 87: 1928-37.
14. McAnce J, Forfar JC. Cardiac and whole body norepinephrine kinetics in ischaemic heart disease: contrast between unstable anginal syndromes and pacing induced ischaemia. *Br Heart J* 1989; 61: 1928-37.
15. Vik-Mo H, Ottensen S, Renck H. Cardiac effects of thoracic epidural analgesia before and during acute coronary artery occlusion in open-chest dogs. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 38: 737-46.
16. Davis R, DeBoer LWV, Maroko P. Thoracic epidural anesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg* 1986; 65: 711-7.
17. Klassen G, Bramwell R, Bromage P, Zborowska-Sluis D. Effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation. *Anesthesiology* 1980; 52: 8-15.
18. Blomberg S, Ricksten S-E. Effects of thoracic epidural anaesthesia on central haemodynamics compared to cardiac beta adrenoceptor blockade in conscious rats with acute myocardial infarction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 1-7.
19. Saunders P. Epidural analgesia. Philadelphia: WB Saunders, 1978. p. 644-7.
20. Toft P, Jorgensen A. Continuous thoracic epidural analgesia for the control of pain in myocardial infarction. *Inten Care Med* 1987; 13: 388-9.
21. Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989; 69: 558-62.
22. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M, Stromblad SO, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990; 71: 625-30.
23. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Potens J, Waagstein F, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990; 73: 840-7.
24. Blomberg S, Curelaru I, Emanuelsson H, Herlitz J, Poten J, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia in patients with unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1989; 10: 437-44.
25. Liem HT, Booij L, Hasenbos M, Gielen M. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques. Part 1: Hemodynamic results. *J Cardiothorac Anesth* 1992; 6: 148-55.
26. Liem HT, Booij L, Gielen M, Hasenbos M. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques. Part 3: Adrenergic responses. *J Cardiothorac Anesth* 1992; 6: 162-7.
27. Liem HT, Hasenbos M, Booij L, Gielen M. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques. Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Anesth* 1992; 6: 156-61.
28. Kirno K, Frieberg P, Grzegorzczak A, Milloco I, Ricksten SE, Lundin S. Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg* 1994; 79: 1075-81.
29. Rao T, El-Etr A. Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurologic sequela. *Anesthesiology* 1981; 55: 618-20.
30. Ruff R, Dougherty J. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981; 12: 879-81.
31. Neri Serneri GG, Gensini GF, Poggesi L, Trotta F, Modesti PA, Boddi P, et al. Effects of heparin, aspirin or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990; 335: 615-8.
32. Neri Serneri GG, Modesti PA, Gensini GF, Bramzi A, Melandri G, Poggesi L, et al. Randomized comparison of subcutaneous heparin, intravenous heparin and aspirin in unstable angina. *Lancet* 1995; 345: 1201-4.
33. Thérout P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141-5.
34. Grignani G, Soffianito F, Zuchella M, Pacchiarini L, Tacconi F, Bonomi E, et al. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 (Supl. II) 128-36.
35. Fitzgerald D, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983-9.
36. Henny CP, Odoom JA, Ten Cate H, Ten Cate JW, Oosterhoff RJF, Dabhoiwala NF, et al. Effects of extradural bupivacaine on the haemostatic system. *Br J Anaesth* 1986; 58: 301-5.
37. Tamura T, Yokoyama K, Sato H, Kato K, Taneda M, Hayasi A, et al. Coronary artery spasm under thoracic epidural anesthesia. *Masui* 1989; 38: 1369-77.
38. Kleiman B. Thoracic epidural anesthesia is not indicated in the treatment of unstable angina. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia* 1997; 11: 109-11.
39. Staats P, Panchal S. The anesthesiologist should provide epidural anesthesia in the coronary care unit for patients with severe angina. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia* 1997; 11: 105-8.