

Análisis de la evolución intrahospitalaria de acuerdo con el comportamiento de la troponina T en pacientes con angina inestable

ENRIQUE GURFINKEL[△], OSCAR MENDIZ*, ERNESTO DURONTO, RICARDO MEJAIL, HORACIO CASAVOLA, DANIEL PIROLA, ZULEMA GUTFRAIND, BRANCO MAUTNER^{△○}

Secciones Unidad Coronaria y Laboratorio, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Universidad de Ciencias Médicas, Fundación Favalaro, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

△ Miembros Titulares SAC. ○ Fellow ACC

Trabajo recibido para su publicación: 6/93. Aceptado: 12/93

Dirección para separatas: Dr. Enrique Gurfinkel, Unidad Coronaria del ICYCC, Belgrano 1746, (1093) Buenos Aires, Argentina

Palabras clave Angina inestable - Troponina T - CPK-MB.

Antecedentes

La hipótesis en estudio supone que un subgrupo de pacientes con angina inestable presenta niveles sanguíneos elevados de troponina T debido a la existencia de daño miocárdico.

Material y método

Se estudiaron en forma prospectiva 46 pacientes (6 mujeres y 40 hombres) con una edad media de 60 años, con un cuadro de angina de reposo de 24 horas de evolución como máximo. Los pacientes fueron medicados con cuatro drogas: aspirina, nitroglicerina, heparina, más betabloqueantes en 30 pacientes y diltiazem en 10. Se les extrajeron muestras sanguíneas al ingreso, a las 3, 14 y 32 horas para dosificación de troponina T, creatinfosfoquinasa y su banda miocárdica (CPK y CPK-MB). Se consideró positivo un valor de troponina T mayor de 0,1 µg/l. La población se dividió en un grupo con antecedente de cirugía de revascularización miocárdica y/o angioplastia (grupo A: 16 pacientes, 16 con cirugía y 3 con angioplastia) y otro sin dicho antecedente (grupo B: 30 pacientes). Se analizaron las dosificaciones enzimáticas, el tiempo de evolución del cuadro y las variaciones electrocardiográficas.

Resultados

En 5 pacientes (10,86%) se elevó la troponina T; todos del grupo B y ninguno del A ($p = 0,001$). Ningún paciente elevó la CPK y la CPK-MB. La media del tiempo de evolución fue de 18,19 días en el grupo A versus 22,33 días en el grupo B y 7 días para los que elevaron la troponina T. Cuatro enfermos presentaron inversión de la onda T dentro de las 72 horas, 3 de los cuales (6,52%) tuvieron troponina T elevada con una media de 0,54 µg/l, en ausencia de dolor y con CPK-MB normal ($p = 0,001$).

Conclusiones

La troponina T se incrementó en aquellos enfermos con síndrome anginoso más evolutivo y en especial si no tenían revascularización previa. Es más sensible que la CPK-MB para la detección de pacientes con angina inestable y probable injuria celular miocárdica. Rev Arg Cardiol 1994; 62 (3): 287-292.

Palabras clave Angina inestable - Troponina T - CPK-MB.

La angina inestable es una expresión crítica de la cardiopatía isquémica aguda, la cual se asocia a un elevado riesgo de infarto y muerte. (1) Un rasgo distintivo de ella es su impredecibilidad, especialmente en la primera fase de su evolución intrahospitalaria. (2, 3)

Los estudios realizados aplicando la arterio-

grafía coronaria, la angioscopía y la reconstrucción seriada de la microanatomía, demuestran que un fenómeno trombótico se superpone sobre una placa ateromatosa en el sitio donde se ha producido una fisura en la misma, suposición señalada previamente por Parkinson y colaboradores en los años 20, y por Sampson y Feil

una década después. (4-7)

Sin embargo, las determinaciones bioquímicas usando la creatinfosfoquinasa (CPK) y su banda miocárdica (CMP-MB) alcanzan rara vez niveles plasmáticos capaces de indicar el efecto que el accidente coronario puede tener sobre el miocardio en la angina inestable. Actualmente, el desarrollo de técnicas inmunológicas permite dosificar a las proteínas reguladoras del aparato contráctil del miocito, las cuales parecen ser más sensibles y específicas para detectar el daño celular que las mencionadas previamente.

Por ello decidimos analizar si un aumento importante en la troponina T (TT) circulante puede señalar en los pacientes con angina inestable, un subgrupo con daño miocárdico.

MATERIAL Y METODO

La población del estudio estuvo constituida por 46 pacientes (40 hombres y 6 mujeres; con una edad media de 59 ± 14 años) que ingresaron en forma consecutiva a la Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favalaro con diagnóstico de angina inestable.

Como criterios de inclusión se exigió que los pacientes hubieran padecido al menos dos episodios de angina en reposo en las últimas 48 horas. Sólo ingresaron al estudio aquellos pacientes en los que el diagnóstico inicial del grupo médico de la Sección Guardia del Departamento de Emergencias (que desconocía la futura asignación al protocolo) coincidía con el diagnóstico efectuado por los médicos de la Unidad Coronaria.

Fueron excluidos del estudio aquellos que:

- 1) presentaban criterios enzimáticos y electrocardiográficos de infarto agudo de miocardio según pautas de la Organización Mundial de la Salud;
- 2) habían padecido un infarto de miocardio en los últimos 60 días previos a su admisión;
- 3) habían padecido un traumatismo físico en los últimos 60 días;
- 4) habían sido sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica en los últimos 60 días;
- 5) padecían algún tipo de enfermedad musculoesquelética;
- 6) enfermedad valvular cardíaca documentada;
- 7) miocardiopatía;
- 8) presentaban algún tipo de duda diagnóstica en cuanto a su dolor precordial;
- 9) diagnóstico de tirotoxicosis;
- 10) síndrome anémico acompañado de hemoglobina por debajo de 12 mg%;
- 11) dolor anginoso desencadenado por hipertensión arterial no controlada;
- 12) enfermedad terminal;
- 13) negaran su consentimiento para someterse al procedimiento terapéutico

que fuera considerado como el más apropiado para su salud, y 14) negaran su consentimiento para ingresar al estudio. (8)

Una vez ingresados a la Unidad Coronaria, todos los pacientes fueron colocados en reposo e inmediatamente monitoreados con equipos Siemens® Sirecust 960 para controlar durante todo el lapso de la investigación las modificaciones del segmento ST, la frecuencia cardíaca y la presencia de arritmias, programado para enviar una alarma al panel central en caso de modificaciones de 0,1 mV a 60 mseg del punto "J", caída de frecuencia cardíaca por debajo de 50 latidos por minuto o aumento por sobre 100 latidos por minuto.

Se efectuaron trazados electrocardiográficos de 12 derivaciones diariamente y en caso de aparición de angina o isquemia silente detectada por el monitor.

Con el objeto de estabilizar al paciente farmacológicamente, se establecieron dos pautas terapéuticas: A) tres drogas: betabloqueantes hasta alcanzar una frecuencia cardíaca en reposo entre 50 y 60 latidos por minuto, aspirina 100 mg/día, y nitroglicerina intravenosa tituladas para cada paciente; B) en caso de recurrencia de dolor: cuatro drogas: las anteriores más heparina a dosis inicial de 400 UI/kg.

A todos los pacientes se les extrajo una muestra sanguínea al momento del ingreso, y a las 3, 4 y 32 horas posteriores para el dosaje de CPK, CPK-MB y TT con los métodos que se señalan más abajo.

Diseño del protocolo

Estudio prospectivo, abierto, no randomizado.

Técnica de laboratorio

El análisis bioquímico fue realizado por integrantes de la sección correspondiente desconociendo el grupo de pertenencia de cada uno de los pacientes, así como su historia clínica, por medio de protocolos intercalados con los utilizados habitualmente para rutina. Se obtuvieron las muestras sanguíneas por punción venosa. Se separó el suero dentro de las 2 horas de la recolección y fue conservado a -70°C hasta ser procesado.

El dosaje de CPK se realizó utilizando el método UV de acuerdo a la Sociedad Alemana de Química Clínica (Merck 719021) y para la CPK-MB se empleó el método inmunológico basado en la inhibición de la subunidad M por anticuerpos anti-M, con determinación espectro-

fotométrica de la actividad de la subunidad B (Merck 12945).

Las mediciones se realizaron en un autoanализador Abbott Spectrum CCx (Abbott Laboratories, USA), a una temperatura de trabajo de 30°C, tomando como valores de referencia para la CPK: menor de 110 UI/l en las mujeres y menor de 130 UI/l en los hombres. Para la CPK-MB: menor de 16 UI/l.

Se efectuó el control de calidad de las reacciones utilizando sueros Precinorm U® y Precipath U® de Boehringer Mannheim, Alemania, para la CPK y suero de origen humano de Merck, Alemania (12945) para la CPK-MB.

En cuanto a la cuantificación de la TT sérica se empleó la técnica de inmunoensayo enzimático (Boehringer Mannheim, Alemania). La TT sérica es capturada por un anticuerpo monoclonal biotinilado y otro conjugado con peroxidasa. Los complejos son inmovilizados en la fase sólida que contiene streptavidina (tubos recubiertos). Las muestras se incuban durante 1 hora a 20-25°C. La fase sólida se revela utilizando como sustrato ABTS (Boehringer Mannheim, Alemania). Se analizaron los resultados utilizando el InPlot (GraphPad) hasta obtener los parámetros de la curva y el coeficiente de regresión en cada uno de los procesamientos. De acuerdo con las recomendaciones del laboratorio se determinó el límite mínimo de detección, estimándose la absorción del estándar de concentración en 0 más 3 desvíos estándar (0,04 µg/l) y como normalidad al rango entre 0 y hasta 0,1 µg/l.

Se consideró un nivel de sensibilidad para la TT de 0,1 µg por litro. (9) Valores de TT mayores o iguales a 0,1 µg fueron considerados como positivos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epi Info Versión 5.0 cedido por la World Health Organization (Geneva, Switzerland). Se empleó la prueba de Fisher y X² considerándose como estadísticamente significativo un valor de 2-tailed P-value menor de 0,05. (10)

RESULTADOS

Se incluyó un total de 46 pacientes cuyas características basales se destacan en la Tabla 1.

Primeramente la población se analizó de acuerdo con el antecedente de cirugía de revascularización miocárdica y/o angioplastia previas (grupo A: 16 pacientes) y sin dichos antecedentes (grupo B: 30 individuos) y con el tiempo de evolución de la angina inestable para ambos.

Trece pacientes tenían cirugía y 3 angioplastia previas. La media del tiempo de evolución fue de 38,19 días *versus* 22,33 días del grupo B y de 7 días para los que elevaron la TT. El 10,86% de los pacientes aumentó la TT (todos del grupo B) y ninguno del grupo A (p = 0,01). Ninguno elevó la CPK y CPK-MB (Tabla 2).

En segundo lugar se analizó el número de casos que desarrollaron isquemia demostrable electrocardiográficamente y su eventual relación con los niveles plasmáticos de las enzimas miocárdicas.

Dado que a todos los pacientes se les instituyó un régimen farmacológico de cuatro drogas (30 casos: betabloqueantes [10: diltiazem], aspirina, nitroglicerina y heparina) pudimos homogeneizar la población y analizar de tal forma dichos resultados.

En 5 pacientes (10,86%) se observó una franca elevación de TT, siendo la media del máximo valor absoluto de 0,65 µg/l, mientras que ninguno elevó la CPK-MB (media del máximo valor absoluto de 7,39 UI/l). De los 46 pacientes, 4 presentaron inversión de la onda T en el ECG dentro de las primeras 72 horas, de los cuales 3 (6,52%) tuvieron TT elevada con una media de 0,54 µg/l en ausencia de dolor y con CPK-MB normal. En relación con la población con angina inestable sin modificaciones en el trazado electrocardiográfico, la incidencia de elevación de la TT en el grupo con alteraciones electrocardiográficas fue significativa (p = 0,001) (Tabla 2).

El monitoreo continuo programado del ST no alcanzó a detectar un desplazamiento suficiente para enviar una señal de alarma en ningún

Tabla 1
Características basales de la población

	Grupo A	Grupo B
Hombres	14	26
Mujeres	2	4
Edad	59,4 (41-77)	56,4 (35-80)
Hipertensión	13	18
Tabaco	4	4
Diabetes	2	4
Betabloqueantes	13	23
Aspirina	16	28
Nitroglicerina	16	30
CRM previa	13	0
ATC previa	3	0

CRM: cirugía de revascularización miocárdica. ATC: angioplastia transluminal coronaria.

Tabla 2
Relación entre el tiempo de evolución, número de vasos, cambios electrocardiográficos y niveles enzimáticos

	Grupo A (n = 16)	Grupo B (n = 30)
Tiempo de evolución TT elevada	28,19 días	22,33 días 5 (11,11%)*
Tiempo de evolución en pacientes con TT elevada		7 días
Número de vasos en pacientes con TT elevada:		
Lesión de 3 vasos	—	1#
Lesión de 2 vasos		1
Lesión de 1 vaso		4
Cambios electrocardiográficos en pacientes con TT elevada:		
Inversión de onda T		3*

TT: troponina T. * p = 0,001. #: desarrolló infarto agudo de miocardio.

paciente, dato coincidente con nuestros trabajos previos en este tipo de población. (11, 12)

En un paciente que presentó infarto agudo, la TT se incrementó más precozmente que la CPK-MB (a las tres horas *versus* a las 6 horas desde el ingreso, respectivamente).

DISCUSION

La presencia de enzimas cardíacas circulantes en pacientes con afección coronaria aguda resulta de una reducción crítica del flujo sanguíneo.

Para que estas enzimas cardíacas se vuelquen al torrente sanguíneo debe existir compromiso irreversible en la integridad de las membranas celulares.

En estudios anteriores, utilizando la cardioversión eléctrica repetida en pacientes con arritmias supraventriculares y ventriculares refractarias al tratamiento farmacológico, no hallamos elevación de CPK-MB, cualquiera fuese el número de choques y la cantidad de joules descargados, sugiriendo que dichas enzimas sólo aparecen en el plasma debido a lo señalado inicialmente. (13, 14).

La troponina es una estructura compleja que brinda soporte estructural y puntos de unión con la tropomiosina, troponina T, I y C, estas dos últimas vinculadas al papel del calcio citosólico. Durante la contracción, el sodio que ingresa a la célula puede desplazar al Ca⁺⁺ del retículo sarcoplásmico hacia el citosol para que, vinculado con la troponina C, modifique estructuralmente la tropomiosina, permitiendo que el fila-

mento grueso de miosina se una al fino que contiene actina, obteniendo así la contracción del sarcómero, la unidad funcional del músculo estriado.

En estudios realizados por métodos electroforéticos sobre TT purificada de corazones de conejo, se hallaron al menos cinco tipos diferentes de la misma, siendo la isoforma 1 la expresión cardíaca con características de menor movilidad electroforética.

Esta gran heterogeneidad de sus isoformas sugiere que probablemente representen expresiones genéticas diferentes. (15)

Los análisis en humanos a partir de evidencias sobre las diferencias en la TT de los corazones normales, en la insuficiencia miocárdica y en el músculo estriado fetal, permitieron establecer que las isoformas T son prácticamente inexistentes en el músculo esquelético y que no es posible su detección en el suero de sujetos normales. (16)

Estas evidencias permitieron indagar la compartimentación y cinética de la TT en el miocardio humano.

Utilizando anticuerpos policlonales purificados cardioespecíficos y otros marcados por peroxidación se pudo marcar esta proteína reguladora, delgada y filamentosa.

Existe un *pool* de dicha enzima ubicada en forma libre en el citosol, cuya concentración varía entre 0,013 a 0,036 mg/g de peso obtenido por ultracentrifugación, pero una reserva mayor de la misma se encuentra unida estructuralmente al sistema canalicular. (17)

En dicha investigación, junto a otra llevada a cabo por los mismos autores, se confirmó que dicha enzima se eleva de manera sustancial en pacientes que cursan un infarto agudo de miocardio, en forma precoz luego de comenzado el cuadro (3 horas), y que es capaz de detectarse hasta más de 130 horas después en el plasma; su concentración es mayor en los infartos transmuralles que en los llamados "no Q", y su pico máximo se alcanza a las 14 horas si ha existido reperfusión temprana. (18)

Estos hallazgos clínicos indican que la concentración sérica coincide con la mayor o menor alteración de la integridad de la membrana celular provocada por la severidad de la isquemia. La irreversibilidad del daño favorece la destrucción de los miofilamentos, lo que permite la liberación continua de la TT, primero desde el *pool* citosólico, y luego desde los compartimientos donde se encuentra unida a las estructuras

sarcoplásmicas.

En la angina inestable existen situaciones clínicas en las cuales un pequeño número de pacientes puede presentar ligeros incrementos de CPK. (19).

Como se ha señalado varias veces, los pacientes con una carga isquémica alta constituyen una población de elevado riesgo dentro de la cardiopatía isquémica.

Nuestra primera hipótesis fue suponer que en ese subgrupo de pacientes con episodios de angina inestable se hallarían niveles elevados de TT, tal como fue observado por Hamm y colaboradores. (20)

Sin embargo, los niveles séricos de la TT se incrementaron sólo en aquellos pacientes donde el síndrome anginoso se presentó más aceleradamente y en forma significativa cuando no tenían revascularización previa.

En vista de nuestros hallazgos, es probable que, en aquellos enfermos con insuficiente desarrollo de la circulación colateral coronaria, la reducción del flujo sanguíneo por el accidente de la placa tenga mayor efecto tanto en la célula miocárdica como en su membrana, liberándose la TT, siendo este marcador bioquímico más sensible para la detección de injuria que la CPK-MB.

El segundo punto a discutir es la evidencia de isquemia, definida como una alteración transitoria o definitiva del segmento ST o la onda T (inversión de la misma).

En tres sobre cuatro enfermos que invirtieron la onda T, la TT se elevó en forma significativa, y en un quinto enfermo que desarrolló infarto agudo de miocardio, la TT fue positiva antes de la elevación de CPK-MB, no pudiendo considerarse esto como un factor predictivo.

Ninguno de los enfermos que no presentaron elevación de la TT tuvo eventos mórbidos durante su fase intrahospitalaria, siendo estos datos concordantes con los observados por Katus y colaboradores. (21)

Si bien nuestro estudio fue realizado en un número pequeño de pacientes, los resultados concordantes con experiencias previas de otros investigadores nos permiten sospechar que la presencia de TT elevada en enfermos que se internan en la Unidad Coronaria con diagnóstico de angina inestable, separa un subgrupo en el cual es probable que exista un daño miocárdico que provoca la liberación de las proteínas estructurales. Estos resultados deberán ser corroborados en el futuro, incluyendo un adecuado seguimiento a largo plazo, con el propósito de determinar su significado pronóstico.

SUMMARY

ANALYSIS OF IN-HOSPITAL EVOLUTION OF PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA ACCORDING TO TROPONIN T LEVELS

Background

Temporary occlusion of an epicardial artery under experimental conditions may induce myocardial injury which can be clinically measured by elevated troponin T and CK-MB plasma levels.

Methods

Forty-six patients with previous primary unstable rest angina were studied to determine the efficiency of troponin T enzyme for the detection of high risk patients. To measure serum levels of troponin T, CK and CK-MB venous blood samples were taken before, immediately after, and at 3, 14 and 32 hours after admission. Plasma levels higher than 0.1 µg/l of troponin T and 16 IU/l of CK-MB were considered positive for myocardial injury. All patients received beta blockers or diltiazem in case of absolute contraindications, aspirin, nitroglycerin and heparin. A two tailed t test was used for statistical analysis. Patients were divided in two groups: group A: 16 with a history of previous cardiac revascularization, and group B: 30 patients without this antecedent.

Results

In group A, 13 patients had by-pass surgery and 3 percutaneous transluminal coronary angioplasty. The mean time from the onset of symptoms in this group was 28.19 days versus 22.33 days for group B. Troponin T increased in 11.11% of patients (all from group B and none from group A [$p = 0.001$]). None of the patients had increased levels of CK or CK-MB. Mean time from the onset of symptoms was 7 days for patients with elevated troponin T with a mean absolute value of 0.54 µg/l.

Conclusions

Troponin T seems to be more sensitive than CK-MB for the detection of myocardial injury in patients with unstable angina. In our study it was observed that patients without previous cardiac revascularization and a shorter time from the onset of symptoms had a significant increase in levels of troponin T.

BIBLIOGRAFIA

1. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
2. Cains JA, Gent M, Singer J. Aspirin, sulfapyrazone, or both, in unstable angina: results of a Canadian multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.
3. Theroux P, Ouimet H, Mc Cans J. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.

4. Fuster V, Chesebro JH. Mechanism of unstable angina. *N Engl J Med* 1986; *315*: 1023-1025.
5. Parkinson J, Bedford DE. Cardiac infarction and coronary thrombosis. *Lancet* 1928; *14*: 195-239.
6. Sampson JJ, Eliaser M. The diagnosis of impeding acute coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1937; *13*: 676-686.
7. Feil H. Preliminary pain in coronary thrombosis. *Am J Med Sci* 1937; *193*: 42-48.
8. Ischaemic heart disease registers. Report of the fifth working group. Copenhagen, Denmark, World Health Organization, 1971.
9. Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; *37*: 1405-1411.
10. Freeman GH, Halton JH. Note of an exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Biometrika* 1951; *38*: 141-149.
11. Gurfinkel E, Altman R, Scazziotto A, Rouvier J, Mautner B. Significance of thrombosis and thrombolysis in silent ischemia. Comparison with acute myocardial infarction and unstable angina. *Br Heart J* (in press).
12. Gurfinkel E, Mejail R, Manos E, Duronto E, Cerdá M, García N y col. ST segment computerized monitoring before and after angioplasty. Clinical correlation with recurrent angina during the short term follow-up. *Clin Cardiol* (in press).
13. Salzberg S, Alvarez A, Gurfinkel E, Rempel J, Mautner B. Anaesthesia with propofol for electric cardioversion. XIV Interamerican Congress of Cardiology, 1992: Abstract Nº 320.
14. Mautner B, Gurfinkel E, Alvarez A, Gabrielli O, Salzberg S, Mittelman G, Valdez I. Estudio de la producción de daño miocárdico por cardioversión eléctrica. *Rev Lat Cardiol* 1990; *11*: 96-100.
15. Anderson PA, Oakeley AE. Immunological identification of five troponin T isoforms reveals an elaborate maturational troponin T profile in rabbit myocardium. *Circ Res* 1989; *65*: 1087-1093.
16. Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD. Troponin T isoform expression in humans. (A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle.) *Circ Res* 1991; *69*: 1226-1233.
17. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; *67*: 1360-1367.
18. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G y col. Diagnostic efficiency of troponin T in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; *83*: 902-912.
19. Armstrong PW, Chiong MA, Parker JO. The spectrum of unstable angina: prognostic role of serum creatine kinase determination. *Am J Cardiol* 1982; *49*: 1849-1852.
20. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L y col. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; *327*: 146-150.
21. Katus HA, Diederich KW, Hober E, Kubler W. Circulating cardiac myosin light chains in patients with angina at rest: identification of a high risk subgroup. *J Am Coll Cardiol* 1988; *11*: 487-493.