

## Hacia la redefinición del diagnóstico de angina inestable

Enrique Gurfinkel y Alfonso dos Santos

Unidad Coronaria. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.  
Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Los grandes ensayos clínicos han aportado una información incalculable. Esta información, combinada con numerosos estudios de menor dimensión relacionados con la fisiopatología de ciertas enfermedades, nos permite reconsiderar mecanismos fisiopatológicos aceptados y sugerir una teoría actualizada de las mismas. La inestabilidad de la angina parece ser un período transitorio durante el cual el paciente abandona su estado clínico previo y pasa a una nueva condición clínica, en vez del establecimiento de un nuevo diagnóstico o una nueva entidad nosológica. ¿Nos encontramos, pues, ante el fin de la angina inestable como diagnóstico final?

El desarrollo de las troponinas ha incrementado la sensibilidad para la identificación de isquemia miocárdica. La isquemia miocárdica que conduce a la necrosis miocárdica es la cuestión más importante en la aterosclerosis. La activación de la respuesta celular inmune parece estar relacionada con estos procesos y, probablemente, no tiene una relación directa con la rotura de la placa como parecían indicarlo los reactantes de fase aguda más conocidos, sino tal vez con la agresividad del proceso aterosclerótico.

Tras todas estas evidencias, ¿no será el momento de reconsiderar la definición de angina inestable?

**Palabras clave:** Angina inestable. Marcadores bioquímicos.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1159-1163)

### Rebuilding the Concept of Unstable Angina

Large clinical trials provide invaluable information. This, combined with a number of small studies about the pathophysiology of certain diseases, permits us to reconsider previously accepted pathophysiological mechanisms and suggests an updated theory about the definition and diagnosis of individual diseases. This information obtained appears to place unstable angina in a new light. The instability of unstable angina seems to be the transient moment in which the previous clinical state is abandoned to pass into another clinical condition, rather than the establishment of a new diagnosis or nosological entity. Is this then the end of unstable angina as a final diagnosis?

The development of troponin has increased our ability to identify myocardial necrosis. The myocardial ischemia leading to myocardial necrosis is the most important issue in atherosclerosis. In addition, immune cell activation may also relate to the extent of necrosis. The activation of the immune/inflammatory system in patients with acute coronary syndromes is probably not exactly related with the presence of an unstable plaque per se, as is usually inferred by inflammatory markers, but with the total atherosclerotic burden in the arterial tree of these patients.

After all the new evidence of studies regarding coronary syndromes, is it not the time to reconsider the definition of unstable angina?

**Key words:** Unstable angina. Biochemical markers.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1159-1163)

### INTRODUCCIÓN

«Angina inestable» es un término universalmente aceptado y es la denominación de una de las enfermedades de mayor frecuencia en la admisión hospitalaria<sup>1</sup>. A lo largo de las últimas décadas numerosos autores se han dedicado a seguir a pacientes con este diagnóstico<sup>2</sup>, definiendo diferentes clasificaciones clínicas por medio de análisis retrospectivos,

estableciendo opciones terapéuticas y determinando rasgos de valor pronóstico<sup>3</sup>. Para ello ha sido y continúa siendo necesario un enorme esfuerzo puesto al servicio de la investigación; hoy día es poco frecuente encontrar un hospital (especialmente si se trata de un centro universitario) que no se encuentre implicado en algún ensayo farmacológico sobre esta población, contando en numerosas ocasiones con la anuencia de todos los organismos oficiales del área de salud. Todo este movimiento de recursos ha dado lugar a análisis económicos<sup>4</sup> y a evaluaciones de costos médicos, producto de los cuales han surgido novedades asistenciales como las denominadas unidades de dolor torácico.

Correspondencia: Dr. E. Gurfinkel.  
Jefe de la Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Fundación Favaloro.  
Avda. Belgrano, 1746. (1093) Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: gurfi001@ffinme.edu.ar

Así mismo, el impacto de la información que vincula a esta entidad médica con la comunidad condujo a las más importantes sociedades científicas, fundaciones y colegios de médicos hacia un gran esfuerzo educativo con el objetivo de traducir los datos generados en sencillas herramientas laborales para el médico práctico, guías nacionales de trabajo con implicaciones médico-legales<sup>5</sup> y consensos<sup>6</sup>.

En definitiva, nos encontramos ante una afección sumamente atractiva que continúa presentando aspectos controvertidos<sup>7</sup> y oscuros y en la que la dinámica de los hallazgos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos en los últimos años ha sido tal que quizá se debería plantear la conveniencia de reformular ciertos aspectos de la misma, particularmente en cuanto a su definición, simplemente porque la angina inestable aún no ha sido definida.

El objetivo de este artículo es revisar las dificultades que encierra este problema, a fin de proponer un lugar de discusión, bajo la luz de las nuevas perspectivas de investigación en el terreno de la arteriosclerosis.

## DE LA INESTABILIDAD DE PLACA A LA INESTABILIDAD DEL DIAGNÓSTICO

Después de un arduo debate fisiopatológico en los años setenta-ochenta, se llegó a un acuerdo pacífico para reducir los conceptos vinculados a la provocación de la angina de la siguiente forma: una reducción primaria de la oferta de oxígeno al miocardio y/o un mayor consumo de oxígeno del músculo cardíaco<sup>8</sup>. La causa, la rotura de una placa aterosclerótica con formación trombótica asociada y una vasoconstricción concomitante. Esta extremada simplificación del problema llevó como mínimo a resolver el dilema de cómo comenzar algún capítulo serio según algunos autores<sup>9</sup>.

Para otros investigadores, las evidencias inicialmente angiográficas indicaban otra forma de presentación del problema. Para concebir el desarrollo de la angina inestable se requería necesariamente el concepto de que ésta venía precedida por una importante progresión<sup>10</sup>, tanto en la extensión como en la gravedad de la enfermedad aterosclerótica coronaria<sup>11</sup>. Estas condiciones morfológicas de las placas eran y aún son aceptadas como peculiaridades necesarias para la obstrucción transitoria de la luz vascular a través de la agregación plaquetaria<sup>12</sup>, la trombosis<sup>13</sup> y la constricción vascular<sup>14</sup>. Sin embargo, más del 40% de las denominadas placas ateroscleróticas responsables de los accidentes coronarios no presentan alteraciones morfológicas como rotura, erosión o, incluso, fisura en su anatomía, asociadas a una muy pequeña obstrucción angiografía del lumen vascular<sup>15</sup>. Deberíamos esperar que existan otros mecanismos fisiopatológicos implicados en esta situación que afecten la misma placa «inestable»<sup>16</sup>.

Es muy probable que en este contexto el fenómeno inflamatorio desempeñe un papel importante. Los resultados de los estudios piloto en los que se han utilizado antibióticos macrólidos con una aparente actividad antiinflamatoria<sup>17</sup> han aportado datos claros en este sentido. Un aspecto de interesante puntualización es que el fenómeno inflamatorio no parece estar localizado exclusivamente en la lesión responsable<sup>18</sup>. En un excelente trabajo de Buffon et al<sup>19</sup>, los autores tomaron muestras de sangre de la gran vena coronaria en pacientes con un accidente de placa aterosclerótica en la arteria descendente anterior. En ese ensayo, se obtuvieron marcadores adecuados para este fin que confirmaron la hipótesis inflamatoria, pero la situación era similar en enfermos con accidente de placa en la arteria coronaria derecha. Lo curioso es que ésta no drena en la gran vena coronaria. La pregunta que surge es simple: ¿es entonces el proceso inflamatorio un fenómeno localizado o sistémico? En otras palabras, cuando hablamos de inestabilidad de este cuadro clínico, ¿nos referimos al fracaso transitorio de un segmento vascular en contener el proceso «biológico» de formación trombótica, o un fallo generalizado en la regulación del sistema inmunológico?<sup>20,21</sup>.

Por el momento, la proteína C reactiva, como marcador sencillo de inflamación debido a su estabilidad plasmática, parece indicar un pronóstico particularmente desfavorable en un grupo muy seleccionado de pacientes anginosos. En un trabajo no publicado, hemos observado que ésta varía en su concentración plasmática dependiendo de la carga isquémica previa. Más aún, en un grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio cuya presentación estuvo precedida por episodios de angina, un alto porcentaje presentó elevadas concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva, mientras que sólo en un 30% de los que no experimentaron angina antes del infarto se observó dicho incremento<sup>22</sup>.

Para finalizar este punto, la impresión actual es que la carga inflamatoria parece acompañar a la magnitud de la isquemia miocárdica como señal de este mismo fenómeno, más que la arteriosclerosis en diferentes grados, independientemente de la presentación clínica *per se*. El valor de la proteína C reactiva, como otras proteínas que reaccionan durante las fases agudas de inflamación de los tejidos, está vinculado en mayor medida con el pronóstico que con el diagnóstico.

## DE PAUL WOOD A LA AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH AND THE NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE

En sus comienzos la definición de angina inestable partió desde un ángulo absolutamente clínico. Efectivamente, Paul Wood<sup>23</sup> describió este cuadro como una

insuficiencia coronaria súbita en un paciente sin antecedentes ni afecciones concomitantes o como un episodio anginoso de esfuerzo con o sin antecedentes isquémicos previos que mutaba a una situación repentina de incapacidad casi total.

Treinta años después, la Agency for Health Care Policy and Research<sup>24</sup> expone una definición similar, la presencia de angina en reposo o un nuevo ataque anginoso; en la misma definición se aplica la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense para la tolerancia al esfuerzo, a fin de clarificarla. El inconveniente de esta aproximación es que en ella caben perfectamente los diagnósticos de angina vasospástica, de angina postinfarto agudo, y hasta se mezclan los rasgos sintomáticos del infarto de miocardio.

### ANGINA INESTABLE, FRONTERA CON EL INFARTO ELÉCTRICAMENTE DENOMINADO SIN ONDA Q

En 1954, Prinzmetal<sup>25</sup> describía el denominado infarto sin onda Q a partir de hallazgos anatomopatológicos. En su primera publicación se vinculó con una forma de necrosis miocárdica «incompleta». Los denominados infartos subendocárdicos, o los llamados no transmurales, se asociaron a este diagnóstico electrocardiográfico. Posteriormente, el mismo grupo rectificó la asociación<sup>26</sup> ante la evidencia de infartos transmurales fatales con trazados electrocardiográficos inocentes. Pero ya era tarde. La comunidad médica había aceptado esa relación previa<sup>27</sup>.

Sin embargo, los cambios surgieron hacia fines de la década de los ochenta, con el desarrollo de reactivos que utilizaron anticuerpos monoclonales cardioespecíficos. A partir de entonces fue posible dosificar las concentraciones plasmáticas de una serie de proteínas (troponinas cardíacas), de alta sensibilidad y especificidad para la detección de lesión del músculo cardíaco<sup>28</sup>. En 1991, Katus et al<sup>29</sup> observaron concentraciones de troponina T (cTn-T) aumentadas en 35 de 66 pacientes con angina inestable. Al incrementar los niveles de sensibilidad para la detección de necrosis, la dosificación de cTn-T había identificado a un grupo de pacientes con lo que los autores denominaron lesión miocárdica menor, que pasaba desapercibido cuando se utilizan los marcadores convencionales como la enzima creatinina banda miocárdica (CK-MB). De todos modos, hasta el momento, la elevación de estas enzimas cardíacas sigue siendo un requisito indispensable en el diagnóstico final de infarto agudo de miocardio<sup>30</sup>. Estas proteínas han suscitado una serie de dudas sobre las tradicionales enzimas en la angina inestable en cuanto al diagnóstico de algunos pacientes que presentan angina de pecho pero no una elevación enzimática. Resulta evidente que con la llegada de los nuevos marcadores bioquímicos, la «clara» distinción entre los pacientes con o sin infarto se ha vuelto algo imprecisa. ¿Es cohe-

rente a la luz de estos hallazgos mantener la nomenclatura enunciada por la OMS hace más de 20 años? Intentaremos responder a este interrogante desde las distintas posiciones implicadas:

Desde un punto de vista fisiopatológico, el «accidente de placa» es el origen común, y las troponinas parecen llenar ese espacio entre la angina inestable y el infarto, armonizando una relación entre ambos.

Respecto a la anatomía: ¿existe correlación entre las comparaciones de troponinas y los hallazgos angiográficos? La respuesta nuevamente es afirmativa según se demuestra en un subanálisis reciente de un estudio internacional<sup>31</sup>, en el que la presencia de lesiones complejas, trombo visible y peor flujo coronario se relacionaba de forma significativa con valores elevados de troponina T.

Desde el punto de vista terapéutico, creemos que el beneficio es superior en términos de supervivencia si la estrategia farmacológica (heparinas de bajo peso molecular y/o inhibidores de las glucoproteínas plaquetarias IIb-IIIa de acción intravenosa) y/o intervencionista<sup>32</sup> es utilizada agresivamente en este grupo de pacientes.

Una de las aportaciones más importantes a la cardiología en cuanto a la utilidad de estas proteínas estriba en la identificación de personas con dolor torácico que suelen presentarse en la consulta sin desviación del segmento ST en el momento de la realización de trazado electrocardiográfico, e incluso un inicial control de laboratorio absolutamente normal incluyendo enzimas tradicionales.

Una vez más ¿estos pacientes deben ser clasificados como afectados de angina inestable?

Finalmente, en cuanto al pronóstico, las troponinas también han demostrado su utilidad al igual que las proteínas de fase aguda. De los grandes estudios clínicos se desprende que pacientes con un diagnóstico inicial de angina inestable asociados a una elevación de troponinas cardíacas presentan una peor evolución clínica a corto y medio plazo<sup>33-36</sup>.

Como parece ocurrir con la proteína C reactiva, esta información pronóstica es independiente de la presentación clínica y electrocardiográfica del cuadro de ingreso. ¿Cuál es el mecanismo de producción de esta lesión miocárdica menor y por qué su detección tiene una tan importante implicación pronóstica? La importancia del miocardio necrótico hallado, que estaría reflejada por la elevación de los valores séricos de troponinas, es muy pequeña como para tener influencias pronósticas directas. La primera especulación es que esta lesión miocárdica mínima se produciría como consecuencia de microembolizaciones trombóticas como punto de partida de una placa particularmente frágil, activa y propensa a complicarse.

¿Existe alguna asociación entre estas microembolizaciones y el fenómeno inflamatorio? Se sabe que la ne-

crossis celular es un poderoso estímulo inflamatorio<sup>37</sup>, así como que la inducción corta de períodos de isquemia, aun silentes, pueden estimular claramente la producción de reacciones proinflamatorias<sup>38</sup>.

En resumen, la necesidad de clasificar como inestable parece ser un concepto particularmente basado en la impredecibilidad del accidente coronario en sí mismo y presupone que en algún momento el sujeto estuvo estable, o que su angina era estable.

Si en lugar de definir la angina desde este ángulo se hiciera desde otro temporal, el cuadro podría esclarecerse en dos circunstancias: angina de reciente comienzo y angina crónica estable. Bajo esta simplificación de las ideas, el concepto de inestabilidad sería aplicable en ambas situaciones. Una definición todavía más simple sería la de «aquél cuadro de dolor torácico de características anginosas que se asocia a desviaciones breves y transitorias del segmento ST electrocardiográfico, y que no se asocian a modificaciones bioquímicas indicadoras de necrosis miocárdica». De esta forma se excluye rápidamente cualquier concepto indicativo de infarto.

De todos modos, la definición de angina inestable que ha resultado ser insatisfactoria para cualquier grupo de trabajo en esta área requiere una urgente reconsideración.

Las consecuencias de los estudios clínicos farmacológicos a gran escala fueron subanálisis que facilitaron la identificación de marcadores sencillos adicionales para la estratificación del riesgo inmediato y mediato de presentar eventos isquémicos subsiguientes.

Con ello, el descubrimiento de los nuevos marcadores bioquímicos ha llevado a poder identificar a grupos de enfermos que evolucionan de forma desfavorable a lo largo del tiempo. Así mismo, estas herramientas levantan el velo de un mundo oculto, la diversidad de pacientes que aparentan tener una afección similar y finalmente no la presentan.

Tal vez sea momento de introducir cambios en dicha definición a partir de conceptos fisiopatológicos que han sido evitados justamente, para dar lugar a un lenguaje clínico que parece fracasar al momento de calificar al paciente.

Esto, simplemente, es el resultado que la arteriosclerosis, un proceso biológico del cual ningún ser humano está exento, teniendo en cuenta que el accidente cardiovascular, y en particular la angina inestable, es una rareza en la vida en cada uno de los miles de millones de personas en el mundo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, Brawn J, Brawn L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M et al. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guidelines n.º 10. AHCPR publication n.º 94-0602. Rockville, marzo de 1994.

2. Maseri A. Unstable angina. En: Maseri A, editor. Ischemic heart disease. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995; 533-577.
3. Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989; 80: 410-414.
4. Weinstein MC, Coxon PG, William L. Forecasting coronary heart disease incidence mortality and cost: the Coronary Heart Disease Policy model. Am J Public Health 1987; 77: 1417-1421.
5. Braunwald E, Brawn J, Brawn L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M et al, on behalf of contributors. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guidelines. Rockville, MD, Agency for Healthcare Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Public Health Service, US Department of Health and Human Services, AHCPR Publication N.º 94-0602 1994; 154: 28-92.
6. Gurfinkel E. Current treatment and future prospects for the management of acute coronary syndromes. Clin Drugs Invest 1998; 15: 367-380.
7. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI IIIB Trial. Circulation 1994; 89: 1545-1556.
8. Fowler NO. Preinfarction angina: a need for an objective management. Circulation 1971; 44: 755-758.
9. Moliterno DJ, Cohen M. Unstable angina. En: Verstraete M, Fuster V, Topol EJ, editores. Cardiovascular thrombosis (2.ª ed.). Nueva York: Lippincot Raven, 1998; 439-459.
10. 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: 242-250, 310-318.
11. Moise A, Thérout P, Taeymans Y, Dexoings B, Lesperance J, Walters DD et al. Unstable Angina and progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 1983; 309: 685-688.
12. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: Experimental evidence and potential clinical implications. Circulation 1989; 80: 198-201.
13. Gurfinkel E, Altman R, Scazzio A, Rouvier J, Mautner B. Importance of thrombosis and thrombolysis in silent ischemia. Comparison of patients with acute myocardial infarction and unstable angina. Br Heart J 1994; 71: 151-155.
14. Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. Circulation 1984; 70: 917-921.
15. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation 1994; 90: 2126-2146.
16. Maseri A, Liuzzo G, Biasucci LM. Pathogenic mechanisms in unstable angina. Heart 1999; (Supl 1): 12-14.
17. Bozovich G, Gurfinkel E. Atherosclerosis. En: Zinner SH, Young LS, Acar JF, Ortiz-Neu C, editores. New considerations for macrolides, azalides, streptogramins, and Ketolides. Nueva York: Marcel Dekker, 2000; 53-59.
18. Gurfinkel E, Bozovich G, Macchia A, Manos E, Mautner B. Neopterin levels and the aggressiveness of atherosclerosis in Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 1999; 83: 515-518.
19. Buffon A, Liuzzo G, Donofrio G, Biasucci LM, Gallimori JR, Rebuffi AG et al. Intracardiac activation of neutrophils in unstable angina patients is unrelated to culprit lesion. Circulation 1996; 94 (Supl 1): 514.
20. Gurfinkel E, Bozovich G. *Chlamydia pneumoniae*: inflammation and instability of the atherosclerotic plaque. Atherosclerosis 1998; 140 (Supl 1): 31-35.
21. Raimondi E, Gurfinkel E, Bozovich G, Padros K, Haas E. Coronary artery disease in argentina. En: Gjertson DW, Terasaki PJ, editores. Nueva York: H.L.A. American Society for Histocompatibility and Immunogenetic, 1998.
22. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuffi AG et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1696-1703.

23. Wood P. Acute and subacute coronary insufficiency. *Br Med J* 1961; 1: 1779-1782.
24. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-622.
25. Prinzmetal M, Shaw CM, Maxwell M. Studies on the mechanism of ventricular activity. VI. The deolaization complex in pure sub-endocardial infarction: role of the subendocardial region in the normal electrocardiogram. *Am J Med* 1954; 16: 469-488.
26. Pipberger H, Schwartz L, Massumi RA, Weiner S, Prinzmetal M. Studies on the mechanism of ventricular activity. XXI. The origin of the depolarization complex with clinical applications. *Am Heart J* 1957; 54: 511-529.
27. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJC, Moss A, Spodick DH. Q-wave versus non-Q wave myocardial infarction: A meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 576-582.
28. Katus HA, Remppis A, Diederich KW, Scheffold T, Kubler W. Serum concentration changes of cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1349-1353
29. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Schffold T, Diederich KW, Vinar G et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912.
30. World Health Organization. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic hart disease. *Circulation* 1979; 59: 607-609.
31. Heeschen C, Van den Brand M, Hamm C, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999; 104: 1509-1514.
32. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-715.
33. Hamm CW, Ravkylde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150.
34. Ravkylde J, Nissen H, Horder M. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-581.
35. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkylde J. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 2578-2585.
36. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
37. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748-755.
38. Engler RL. Free radical and granulocyte mediated injury during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1989; 63: 19E-23E.