

Significación pronóstica de la interleuquina 18 (IL-18) en el Síndrome coronario agudo con elevación de ST (SCACEST)

Lorenzo Socías Crespi

Tradicionalmente, la aterosclerosis ha sido considerada como una enfermedad crónica por acumulación de lípidos, donde las placas vulnerables eran aquellas con mayor acúmulo lipídico y capa fibrosa adelgazada, cuya rotura respondía a fuerzas de estrés mecánico^{1,2}. Sin embargo, hoy día existen múltiples evidencias científicas que confirman el papel de la respuesta inmune, local y sistémica, que desempeña en el desarrollo del proceso aterosclerótico y en el desencadenamiento de acontecimientos cardiovasculares agudos^{3,4}.

La inestabilidad de la placa aterosclerótica es la patogenia del síndrome clínico conocido como síndrome coronario agudo (SCA). En ello participa una respuesta inmune intravascular formada por una gran variedad de células infiltrativas del tipo de macrófagos, monocitos y linfocitos que contribuyen a la rotura, trombosis y oclusión de la placa de ateroma en el lecho vascular^{5,6}. Estas células secretan glicoproteínas de peso molecular menor de 30 Kd llamadas citoquinas, que se producen como respuesta a una agresión a un tejido participando en la respuesta inflamatoria. Son moléculas multifuncionales que ejercen diferentes acciones en las diferentes células sobre las que actúan. Suelen actuar de forma local, ya sea autocrina o paracrina o endocrina. Son moléculas solubles no antígeno-específico producidas mayoritariamente por leucocitos interviniendo en la regulación de las células del sistema inmune así como en los procesos inflamatorios. Estas citoquinas pueden ser tanto proinflamatorias (IL- β , IL-6, IL-18) como antiinflamatorias (IL-10) jugando un papel importante en la relación entre las distintas células infiltrativas y en el desarrollo del episodio del SCA.

El incremento de las citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-18) ha sido descrito en pacientes con angina inestable en comparación con pacientes con angina estable^{7,8}. También se ha observado que estas citoquinas pueden jugar un papel importante como marcador pronóstico de los pacientes diagnosticados de angina inestable^{7,8}. Recientemente se ha observado en mode-

los experimentales de SCA que la IL-18 participa como inductor de la cascada de citoquinas inflamatorias implicada en la destrucción tisular cardíaco⁹. También juega un papel importante en la inestabilización de la placa durante el episodio agudo del SCA y se ha relacionado como marcador predictor de muerte de causa cardiovascular en pacientes con angina inestable¹⁰.

La participación del sistema inmune inflamatorio en la patogenia en el SCA puede situarse a diferentes niveles no excluyentes entre sí. Estos incluyen el desencadenamiento y la amplificación del daño endotelial y pared vascular por elementos del sistema fagocítico y linfocitario activados en respuesta a señales de potencial origen microbiológico o de moléculas estructurales y/o metabólicas con actividad funcional. El desarrollo del evento agudo conlleva el desencadenamiento de respuestas asociadas al sufrimiento celular. Las citoquinas se implican en la regulación y desarrollo de la respuesta inflamatoria modulando el comportamiento de las diferentes extirpes leucocitarias y de otras células que participan en su desarrollo.

La isquemia y/o necrosis miocárdica se asocian a sufrimiento celular y a la inducción de inflamación que se relaciona con la extensión de la lesión y con repercusión sistémica con elevación de cifras séricas de mediadores. Las reacciones inflamatorias sistémicas y locales que podemos encontrar en el síndrome coronario agudo pueden comprometer el pronóstico de esta población de pacientes.

Si encontramos una relación entre la determinación al ingreso de citoquinas y los eventos de mal pronóstico a corto plazo se podría actuar de forma agresiva en este tipo de pacientes tener un control más estricto de estos enfermos tanto hospitalario como extrahospitalario. Un aspecto relevante del presente trabajo es el definir factores analíticos que determinen el pronóstico de estos enfermos. Teniendo estas bases conceptuales planteamos el siguiente trabajo.

Objetivos

El objetivo del estudio es analizar en pacientes diagnosticados de SCACEST y tratados con fibrinólisis las concentraciones séricas al ingreso de IL-18 y su correlación con las complicaciones graves durante un periodo de 6 meses de seguimiento.

Material y métodos

Pacientes

Nosotros hemos estudiados a 48 pacientes diagnosticados de SCACEST según los criterios definidos previamente¹¹ que fueron consecutivamente ingresados en la Unidad Coronaria (UC) entre Diciembre del año 2000 y Noviembre del año 2002. Se recogieron mediante un formulario las variables recogidas en la tabla II.

Los criterios clínicos de inclusión fueron los siguientes: Dolor torácico típico de más de 30 min. de duración producido dentro de las 6 horas del inicio del episodio, acompañado de elevación persistente del segmento ST \geq 1mm en dos o más derivaciones en un ECG de 12 derivaciones, elevación de marcadores cardíacos séricos positivos (CPK > 2 veces el límite superior de la normalidad con CPK mb > 6% de la CPK) acompañado de la aparición de onda Q de necrosis transmural tras la fibrinólisis. No hubo limitaciones en la edad.

Los criterios de exclusión fueron duración de más de 6 horas del episodio, enfermedad neoplásica o inflamatoria, enfermedad hepática o renal, cirugía mayor o trauma dentro del mes previo al ingreso, pacientes con tratamiento citostático u otros tratamientos inmunomoduladores, alteraciones de la coagulación.

Todos los pacientes recibieron al ingreso ácido acetilsalicílico (100-300 mg.) y nitroglicerina ev. Una vez extraída la primera determinación sérica se pautó heparina y tratamiento fibrinolítico con rt-PA o Estreptoquinasa (SK) según protocolo de administración (100 mg de rt-PA en 90 minutos o SK 1500000 en 60 min).

Se definió como criterios clínicos de reperfusión (CCR) cuando cumplieran todas las siguientes aseveraciones: desaparición del dolor torácico, resolución rápida del segmento ST y pico precoz de CPK y CPK mb. Los pacientes se clasificaron en respondedores o no respondedores en función de que presentase criterios o no de reperfusión respectivamente^{17,18}.

Se consideraron eventos cardiovasculares de alto riesgo a las arritmias malignas (bloqueo AV completo, taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular, disociación electromecánica y asistolia), shock cardiogénico, angor postinfarto, reinfarto y muerte.

Análisis de laboratorio

Se determinó la concentración sérica de CPK y CPK mb cada 4 horas durante las primeras 24 horas. Se determinó la concentración sérica de IL-18 al ingreso sin haber sido realizado el tratamiento fibrinolítico y antiagregante.

Las muestras para la determinación de la citoquina se almacenaron en cuatro alícuotas a temperatura entre -30° y -70° . Esta citoquina fue detectada mediante técnicas de Elisa tipo sándwich utilizando parejas de anticuerpos para la captura y el reconocimiento específicos para cada una de las citoquinas cuantificadas. Los ensayos fueron realizados en duplicados siguiendo las recomendaciones de los fabricantes. La absorbancia del cromóforo formado fue mediada a 450 nm en un espectrofotómetro (Titertek Multiskan Plus MK II de Cultiest) conectado a un ordenador Macintosh LCII empleando el programa Delta Soft II versión 4.1F (Biometallics Inc.) para el análisis de los datos. El límite de detección para el ensayo se muestra en la siguiente tabla.

Tabla I. Característica de la IL-18.

Citoquina	Casa comercial	Rango (pg/ml)	Sensibilidad (pg/ml)
IL-18	Diaclone	62,5-2000	12,5

Análisis estadístico

Los datos son expresados en medias y SD. Las variables categóricas fueron analizadas por el test de la χ^2 . La comparación entre variables cuantitativas fue realizada mediante la Student's test. Una $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSS 11.0. También se utilizó el modelo de regresión logística. Las curvas ROC se determinaron para definir puntos de corte óptimos. Este análisis se realizó mediante el programa MedCal.

Resultados

Se estudiaron durante un periodo de 6 meses un total de 48 pacientes (38 hombres y 10 mujeres) diagnosticados de SCACEST consecutivamente ingresa-

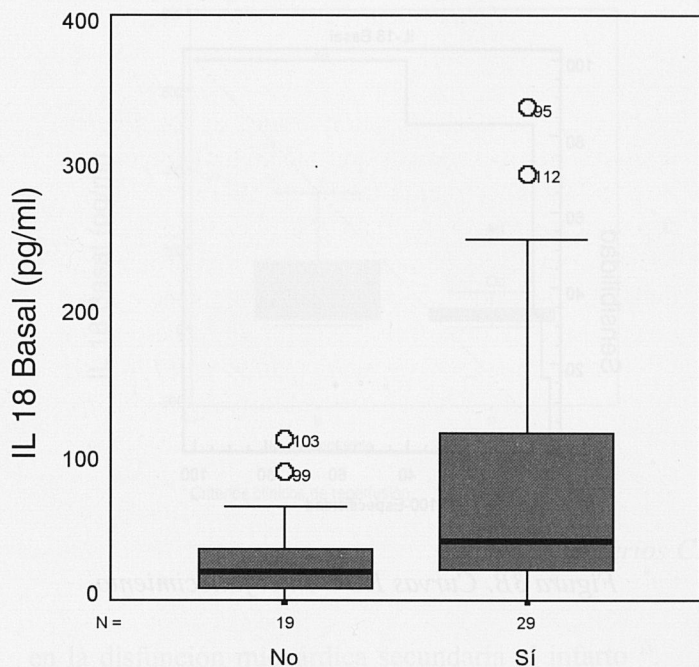
dos en nuestra Unidad Coronaria. La edad media fue de 59 años con edades comprendidas entre 34 y 83 años. La mayoría de enfermos presentaban hipertensión arterial (41%) e hipercolesterolemia (51%). No había diferencia significativa en los pacientes que cumplían o no criterios de reperfusión en cuanto a la presencia o no de eventos cardiovasculares. Siguiendo la práctica clínica diaria se realizó cateterismo durante la estancia hospitalaria o seguimiento del estudio a los pacientes que presentaron angor postinfarto, reinfarto, arritmia ventricular maligna u otra prueba donde hiciese sospechar miocárdico isquémico recuperable (Gammagrafía con isótopos o ecografía con contraste). No hubo diferencias significativas en los dos grupos de pacientes cuando analizamos los factores cardiovasculares o el tratamiento médico durante el ingreso. Sin embargo encontramos diferencias significativas en el tipo de fármaco utilizado en el tratamiento fibrinolítico. Observamos un mayor porcentaje de eventos en los pacientes tratados con Estreptoquinasa que en los tratados con rt-PA ($p < 0,04$). El 73,9% de los tratados con Estreptoquinasa frente al 46,2% de los tratados con rt-PA presentaron eventos.

Las características demográficas y clínicas están en la tabla II.

Se analizó la significación clínica de los niveles de IL 18 en los pacientes con SCACEST. Se observó que la concentración media de IL-18 es significativamente mayor ($p < 0,05$) en los pacientes que presentaron alguna complicación de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad con respecto a las que no las presentaron (Figura 1A). En promedio la diferencia fue de 73,9 pg/ml (IC95% 17,4-130) mayor en los sujetos que presentaron algún evento. Además, comprobamos que la concentración basal media de IL-18 es diferente según el número de eventos presentados a lo largo de los 6 meses de seguimiento ($p < 0,0001$) (Figura 1B). Por cada unidad de incremento de los eventos el valor de la IL-18 al ingreso es 0,003 pg/ml mayor (IC95% 0,002-0,005).

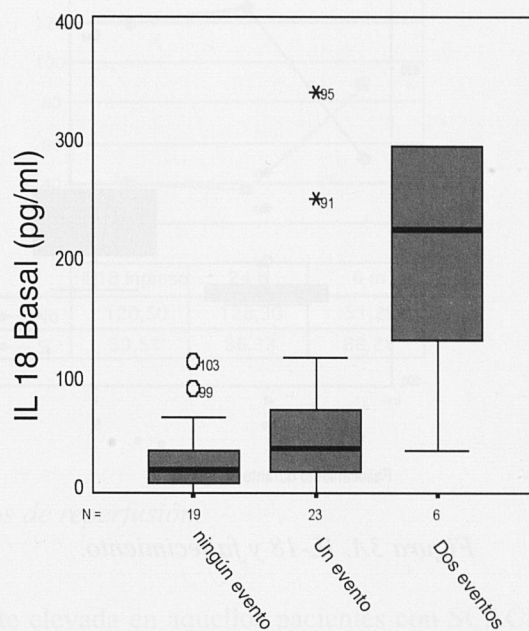
	Todos los pacientes (48)	Eventos cardiovasculares (28)	Sin eventos cardiovasculares (20)	p
Edad	59,2 (DT14,6)	59,5 (DT13,9)	58,8 (DT11,4)	Ns
Sexo H (%)	38 (80)	26(90)	12(65)	0,05
Factor de riesgo CV (%)				
Hipertensión	20 (41)	9 (31)	11(38)	Ns
Hipercolesterolemia	25 (51)	11(38)	14(70)	Ns
Diabetes	13(27)	7(24)	6(25)	Ns
Fumador	31 (63)	20(69)	11(55)	Ns
Historia familiar	15(31)	10(34)	5(25)	Ns
Localización (%)				
Anterior	15 (31)	9(31)	6(30)	Ns
Inferior	29(59)	16(55)	13(65)	Ns
Lateral	2 (4)	2(7)	0(0)	Ns
Mixto	3(6)	2(7)	1(5)	Ns
Tratamiento médico (%)				
AAS	48	28(100)	20(100)	Ns
Betabloqueantes	27(55)	15(31)	12(60)	Ns
IECAS	21(39)	12 (41)	9(45)	Ns
Hipolipemiantes	24(49)	11(38)	13(65)	Ns
Pico CPK (U/L)	1818,8 (DT 1228)	1716,1 (DT1270,6)	1957,2 (1932,1)	Ns
Pico CPK mb U/L)	223,6 (DT 228)	187,5 (DT 138,2)	272,3 (DT 270,2)	Ns
Tiempo pico CPK (min)	881,3 (DT 371,3)	922,9(DT 406,3)	825 (DT 429,2)	Ns
Tiempo síntomas-fibrinol.	219,8 (DT 130,5)	216,9 (DT 152,2)	224,4 (DT 90,4)	Ns
CCR (%)	28 (57)	16(55)	12(60)	Ns
Fibrinolítico (rtPA/SK)	26/23	12/17	14/6	0,04

Tabla II. Las características basales de los pacientes con SCACEST.



Aparición de algún evento de riesgo

Figura 1. A.



Número de eventos de riesgo

Figura 1. B.

Se analizaron de forma específica los niveles de IL-18 en los pacientes en función de las complicaciones que presentaron. Solo encontramos significación en aquellos que presentaron arritmias malignas la concentración de IL-18 fue significativamente mayor ($p < 0,01$). La diferencia en promedio fue de 226,3 pg/ml (IC95% 64,7-387,9) Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en los niveles de esta citoquina entre los pacientes que presentaron o no angina refractaria, reinfarto o parada respiratoria recuperada.

Al observar las concentraciones séricas basales de IL-18 en el grupo de pacientes diagnosticados de SCACEST que han presentado eventos de mal pronóstico durante el seguimiento, y si establecemos un punto de corte óptimo de $\geq 13,28$ pg/ml para la ocurrencia de eventos, encontrando una sensibilidad de 89%, especificidad de 50%, VP + de 72% y VP - de 75%, obteniendo un área bajo la curva estimada de 0,73 (IC95% 0,586 a 0,850). (OR = 3,4; IC95% 1,1, a 12; $p < 0,05$) (Figura. 2).

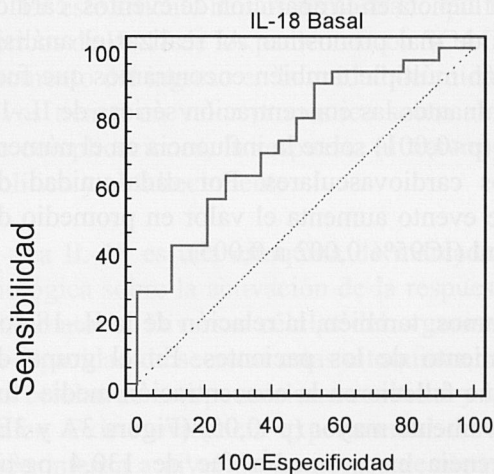


Figura 2. Curva ROC de la IL-18_{basal} respecto a la aparición de eventos de riesgo.

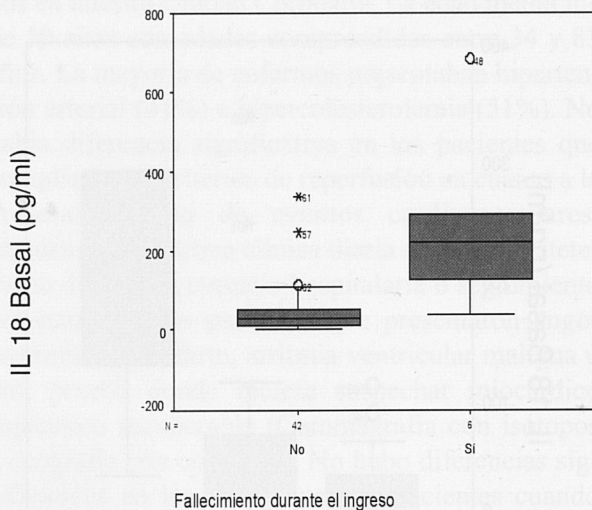


Figura 3A. IL-18 y fallecimiento.

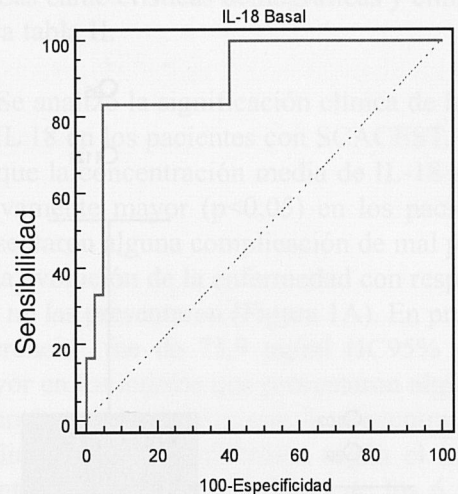


Figura 3B. Curvas ROC en el fallecimiento.

Al realizar un análisis multivariante y regresión logística hemos considerado como variable independiente la aparición o no de eventos con relación a los factores de riesgos cardiovascular, CCR, tiempo pico de CPK, tiempo desde el inicio del dolor y el inicio de la fibrinólisis y la concentración sérica de IL-18 al ingreso. En el análisis de regresión logística resultó significativa la concentración sérica de IL-18 al ingreso ($p < 0,05$; IC95% de EXP B 1,002 a 1,075) sobre la influencia en la aparición de eventos cardiovasculares de mal pronóstico. Al realizar el análisis de regresión múltiple también encontramos que fueron determinantes las concentraciones séricas de IL-18 al ingreso ($p < 0,001$) sobre la influencia en el número de eventos cardiovasculares. Por cada unidad de número de evento aumenta el valor en promedio de 0,003 pg/ml (IC95% 0,002 a 0,005).

Analizamos, también, la relación de la IL-18 con el fallecimiento de los pacientes. En el grupo de aquellos que fallecieron la concentración media fue significativamente mayor ($p < 0,05$) (Figura 3A y 3B) y la diferencia en promedio fue de 130,4 pg/ml (IC95% 16-244,7).

Al analizar el valor predictivo de las concentraciones séricas al ingreso de IL-18 al ingreso en la ocurrencia de fallecimiento (figura 3B), establecemos como punto de corte óptimo ≥ 114 pg/ml para la aparición de fallecimiento, encontrando un sensibilidad de 83,3%, especificidad de 95%, VP + de 71%, VP- de 97%, obteniendo un área bajo la curva estimada de 0,90 (IC95% 0,785 a 0,970). Al calcular el riesgo de fallecimiento para una concentración supe-

rior al corte óptimo obtenemos una OR de 65 (IC95% 5,6 a 151,2; $p < 0,0001$).

Finalmente, al analizar los niveles de IL-18 en relación con la respuesta al tratamiento fibrinolítico, comprobamos que, en los pacientes que presentaron criterios clínicos concluyentes de reperfusión, la concentración fue significativamente menor ($p < 0,05$) que en aquellos que no tenían dicho criterio (Figura 4). La diferencia en promedio fue de 81 pg/ml (IC95% 15 – 160,5) menor. También observamos, aunque no de forma significativa, que las concentraciones séricas a las 24 horas postfibrinólisis también permanecían más elevadas en los pacientes que no cumplían criterios clínicos de reperfusión.

Discusión

La participación patogénica de la IL-18 en la lesión aterosclerótica ha sido escasamente estudiada. El grupo de Mallat¹² demostró, en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea, la relación entre la expresión del mRNA de la IL-18 y signos de inestabilidad de la placa de ateroma carotídeos. Este autor concluye que la IL-18 es una citoquina proinflamatoria que juega un papel importante en la presencia de signos patológicos y clínicos de la inestabilidad de la placa y en las complicaciones de la aterosclerosis.

Así mismo, se ha observado, en modelos experimentales, que la hipoxia incrementa los niveles de IL-18 mRNA, promueve la liberación de IL-18 por el tejido miocárdico isquémico y reduce su contractilidad, por lo que se sugiere que pueda estar implicada

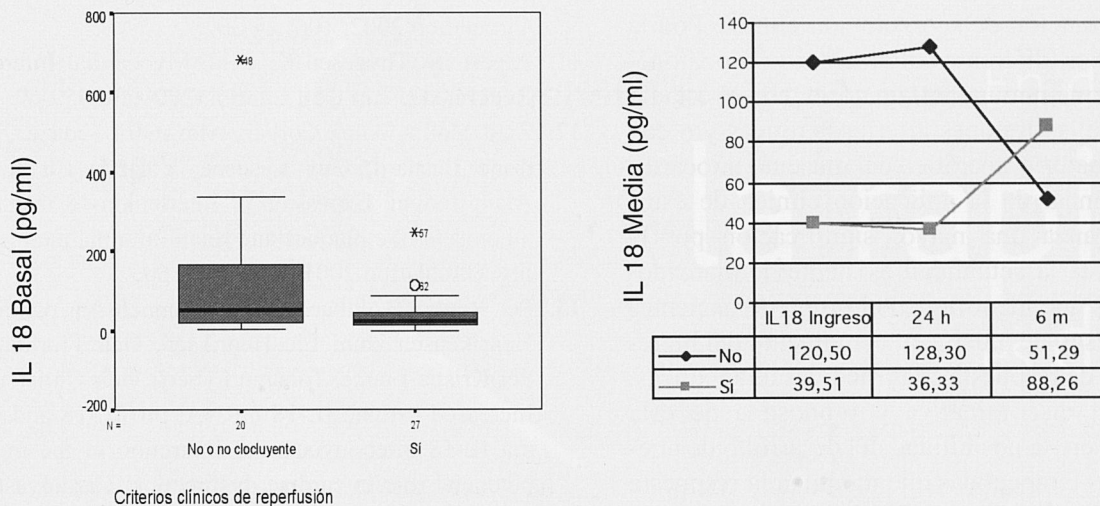


Figura 4. Criterios Clínicos de reperfusión.

en la disfunción miocárdica secundaria al infarto ¹³. En este sentido, Dinarello et al ¹⁴, observaron en un modelo de isquemia/reperfusión, que la IL-18 participa en el proceso de la lesión miocárdica inducida y que su inhibición previene la disfunción miocárdica producida por la isquemia.

Cuando analizamos los datos existentes en la literatura, Mallat ⁸, describe que los niveles de IL-18 son mayores en pacientes con SCA que en sujetos controles. Además, observa que en el grupo de pacientes con angina inestable, la concentración sérica de IL-18 es mayor que en el de pacientes con angina estable. Estos datos sugieren que la IL-18 se implica patógenicamente en la enfermedad coronaria avanzada con inestabilidad de la placa. Sin embargo, cuando analizan los resultados en pacientes con angina inestable frente IAM e IAM no “Q” no encuentra diferencias significativas en las concentraciones séricas de IL-18¹⁵.

El papel de la IL-18 como marcador pronóstico en los pacientes con cardiopatía isquémica es reciente y los estudios se han centrado en la angina inestable. Blankenberg ¹⁰ y Mallat ⁸ observan que la concentración sérica de IL-18 al ingreso es un marcador predictivo independiente de muerte de causa cardiovascular tanto en pacientes con angina inestable como en la estable. Sin embargo, la significación pronóstica de la IL-18 en el infarto no está descrita. Recientemente ha sido comunicado el valor de la IL-18 como predictor independiente de la ocurrencia de eventos cardiacos, a largo plazo, en población sana europea ¹⁶.

En el presente trabajo demostramos que la concentración sérica basal de IL-18 está significativa-

mente elevada en aquellos pacientes con SCACEST que presentaron alguna complicación que conlleve mal pronóstico cuando los comparamos con los pacientes que no presentan ninguna complicación, así mismo demostramos que la concentración de IL-18 se correlaciona con el número de complicaciones y con la presencia de éxitos. Por último demostramos que la concentración de IL-18 desciende en aquellos pacientes que, después del tratamiento fibrinolítico, presentan criterios clínicos de reperfusión.

En este artículo hemos demostrado que los niveles séricos de IL-18 de los pacientes con SCACEST en el momento del ingreso en la unidad de cuidados intensivos tienen un valor pronóstico sobre el desarrollo de complicaciones, la respuesta al tratamiento fibrinolítico y el fallecimiento.

La IL-18 es una citoquina de marcada actividad biológica sobre la activación de la respuesta inmune inflamatoria. Diversas células del organismo poseen la capacidad de secretar estas citoquinas, incluyendo las células de estirpe mielomonocíticas y las endoteliales. Existe evidencia experimental de la producción intensa a nivel de las placas de ateroma. En la enfermedad isquémica cardíaca se ha demostrado alteraciones de los niveles séricos de esta citoquina. Así, en la angina se ha comprobado que tiene valor pronóstico

Concluimos que nuestros resultados demuestran claramente que los niveles séricos de IL-18 poseen un valor pronóstico sobre el desarrollo de complicaciones, la respuesta al tratamiento y el fallecimiento. En la actualidad, no es posible definir la causa de los diferentes niveles de IL-18 encontrados entre los

pacientes en función de su evolución clínica. Podría relacionarse con diferentes alteraciones fisiopatogénicas del sistema inmune inflamatorio, con el estadio o actividad de las lesiones arterioscleróticas y/o con el daño inflamatorio-necrótico del músculo miocárdico. La relevancia de la aplicación clínica de estos hallazgos alcanza una mayor significación por la limitación hasta la actualidad existente de marcadores biológicos que identifiquen el grupo de pacientes con mayor riesgo de muerte en el momento del ingreso y el patrón de respuesta a las medidas terapéuticas. La relevancia discriminativa y pronóstica de esta citoquina sugiere la posibilidad del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que modulen la respuesta inflamatoria local y sistémica en los pacientes con infarto agudo de miocardio. La posibilidad de selección de pacientes de alto riesgo basándose en las cifras de IL-18 facilitaría la introducción como criterio de inclusión para el desarrollo de estos protocolos terapéuticos.

Bibliografía

1. Constantinides P. Fissuring in human coronary thrombosis. *J Athrosclerosis Res* 1966; 6; 1—17.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1143.
3. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331; 417-424.
4. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary síndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
5. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 390: 115-116.
6. Davies MJ. Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 2013-2020.
7. Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-877.
8. Mallat Z, Henry P, Fressonnet R, Alouani S, Scoazec A, Beauflis P, Chvatchko Y, Tedgui A. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndromes. *Heart* 2002, 88; 467-469.
9. Shin-ichiro Kashiwamura, Haruyasu Ueda, Haruki Okamura. Roles of interleukin-18 in tissue destruction and compensatory reactions. *Journal of immunotherapy* 2002,25(suppl): S4-S11.
10. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, Rupprecht HJ, for the Athero Gene Investigators. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106; 24-30.
11. Alpert JS, Thygesen K, et al. Myocardial Infarction Redefined. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:959-69.
12. Ziad Mallat, Anne Corbaz, Alexandra Scoazec, Sandrine Besnard, Guy Lesèche, Yolande Chvatchko, Alain Tedgui. Expression of Interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001;104:1598-1603.
13. Per Reidar Woldbaeck, Theis Tonnenssen, Unni Lie Henriksen Unni Lie Henriksen, Geir Florholmen, Per Kristia Lunde, Torstein Lyberg, Geir Christensen. Increased cardiac IL-18 mRNA, pro-IL-18 and plasma IL-18 after myocardial infarction in the mouse: potential role in cardiac dysfunction. *Cardiovascular Researc* 2003; 59; 122-131.
14. Benjamin J Pomerantz, Leonid L Reznikov, Alden J Harken, Charles A Dinarello. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and Il-1. *Proc Natl Acad Sci*. 2001, 98; 2871-2876.
15. Seta Yukihiko, Kanda Tsugiyasu, Tanaka Toru, Arai Masashi, Sekiguchi Kenichi, Yokoyama Tomoyuki, Kurimoto Masashi, Tamura Junichi, Kurabayashi Mashiko. Interleukin-18 in acute myocardial infarction. *Heart* 200 84; 668-670.
16. Stefan Blankenberg , Gerald Luc, Pierre Ducimetiere, Dominique Arveiler, Jean Ferrieres, Philippe Amouyel, Alum Evans, Francois Cambien, Laurence Tiret, on behalf of the PRIME Study Group. Interleukin-8 and the risk of Coronary Heart Disease in European Men. The prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108; 2453-2459.
17. Dissman R, Schroder, Busse U, Appel M, Bruggemann T, Jereczek M, Linderer T. Early assessment of outcome by ST-segment analysis after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 128: 851-857,
18. Mauri F, Maggioni AP, Franzoni MG, De Vita C, Santoro E, Santoro L, et al. For the GISSI-2 Investigators. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolytic agent. A Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell Infarto Micardico (GISSI-2) derived analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 600-607.