

Circulation

MARCO DE REFERENCIA

En mente

Fortalecimiento de la formación en cardiología durante una pandemia 1

Elizabeth H. Dineen, Jeffrey J. Hsu y Anum Saeed

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Editorial

Endocarditis infecciosa estreptocócica 5

Christopher J. Allen, John L. Klein y Bernard D. Prendergast

La prevalencia de la endocarditis infecciosa en la septicemia estreptocócica depende de las especies de estreptococos 8

Sandra Chamat-Hedemand ... Niels Eske Bruun

Evolución de la aterosclerosis carotídea con una concentración objetivo de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dL después de un accidente cerebrovascular isquémico de origen aterosclerótico 20

Pierre Amarencu ... Pierre-Jean Touboul

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

***Circulation*: Arritmia y electrofisiología**
La aplicación preprocedimiento del aprendizaje automático y las simulaciones mecanicistas pronostican la probabilidad de la fibrilación auricular paroxística 31

Julie K. Shade ... Natalia A. Trayanova

***Circulation*: Imagenología cardiovascular**
Asociación del índice de masa corporal con el calcio de la arteria coronaria y la mortalidad cardiovascular subsiguiente: *Coronary Artery Calcium Consortium* 32

Joseph C. Jensen ... Michael D. Miedema

***Circulation*: Resultados y calidad cardiovascular**
Tasas y factores predisponentes de la infranotificación de las hospitalizaciones por parte del paciente durante el seguimiento después del infarto de miocardio agudo 33

César Caraballo ... Harlan M. Krumholz

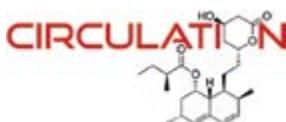
***Circulation*: Insuficiencia cardíaca**
El cociente de la angiotensina 1-7/Angiotensina II elevado predice resultados favorables en los pacientes con insuficiencia cardíaca 34

Kaiming Wang ... Gavin Y. Oudit

CASOS E INDICIOS

Varón joven con taquiarritmias alternas incesantes 35

Ping-Huang Tsai, Yuan Hung y Pauling Chu



Circulation

An American Heart Association Journal

Amplify Your Wake.
Publish in *Circulation*.

Representing the best in the field — combining basic, translational, clinical, and population research and publishing authoritative articles detailing the implications for application in your daily practice to improve patient outcomes.

**11.3
Billion**

Media impressions*

**35.6
Million**

Article downloads per year†

www

16.7 Million
Online visits per year‡

”

165,641
Total cites‡

🐦

18,100+
Twitter followers§



1,837
Highest Altmetric score||



circ-submit.aha-journals.org

* From July 1, 2016, to June 30, 2017. Source: American Heart Association.
† Based on 2016 metrics calculated by HighWire Press and Wolters Kluwer.
‡ 2016 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2017).
§ As of August 2017.

|| Reflects the highest Altmetric score for a specific point in time, February-July 2017. Altmetric scores constantly change as articles are mentioned and shared online. Source: Altmetric Explorer. Article: "Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association." *Circulation*. 2017;135:e1017-e1034. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000439>



Circulation

Editor-in-Chief

Joseph A. Hill

Executive Editor

James A. de Lemos

Deputy Editor

Darren K. McGuire

Senior Associate Editors

Biykem Bozkurt
Sana M. Al-Khatib
Philippe Gabriel Steg

Associate Editors

Joshua A. Beckman, *Nashville*
Jarett D. Berry, *Dallas*
Emmanouil S. Brilakis, *Minneapolis*
Kelly Chin, *Dallas*
Sandeep R. Das, *Dallas*
Victoria Delgado, *Leiden*
Deborah B. Diercks, *Dallas*
Mark H. Drazner, *Dallas*
Thomas Eschenhagen, *Hamburg*
Justin Ezekowitz, *Edmonton*
Timothy J. Gardner, *Newark*
Shinya Goto, *Kanagawa*
Gerald Greil, *Dallas*
W. Gregory Hundley, *Winston-Salem*
Graeme J. Hankey, *Perth*
Stefan James, *Uppsala*
Dharam Kumbhani, *Dallas*
Sergio Lavandero, *Santiago*
Mark S. Link, *Dallas*
Charles J. Lowenstein, *Rochester*
Chang-Sheng Ma, *Beijing*
Bongani M. Mayosi, *Cape Town*
Torbjørn Omland, *Oslo*
Peipei Ping, *Los Angeles*
Wendy S. Post, *Baltimore*
Anand Rohatgi, *Dallas*
Hesham A. Sadek, *Dallas*
Naveed A. Sattar, *Glasgow*
Svati H. Shah, *Durham*
Nancy K. Sweitzer, *Tucson*
Sami Viskin, *Tel Aviv*
Wanpen Vongpatanasin, *Dallas*
Karol E. Watson, *Los Angeles*

Digital Strategies

Amit Khera

Podcasts

Carolyn S.P. Lam

Content Editors

Bridging Disciplines

Ian J. Neeland
Satyam Sarma
Vlad Zaha

Cardiology News

Parag Joshi
Tracy Hampton
Bridget Kuehn

Case Series

Justin Grodin

Clinical Implications of

Basic Research

Nikhil V. Munshi

CME

Susan Matulevicius
Monika Sanghavi
Jennifer Thibodeau

ECGs

José A. Joglar

Pathology

Jeffrey E. Saffitz

Pathways to Discovery

John D. Rutherford

Special Populations

Sharon C. Reimold

Senior Guest Editors

Vera Bittner
Gianluigi Condorelli
Frans Van de Werf

Senior Advisory Editors

François M. Abboud
Paul Armstrong
Eugene Braunwald
Helen H. Hobbs
Eric N. Olson
Milton Packer
James T. Willerson

Senior Statistical Editor

Daniel F. Heitjan

Statistical Editors

Colby Ayers
Stacia DeSantis
Sue Duval
Julia Kozlitina
Chao Xing



Circulation

Editorial Board

David Aguilar	Anne B. Curtis	Marc Humbert	Craig R. Malloy	Andrea M. Russo
Michelle A. Albert	Jeptha P. Curtis	Ahamed H. Idris	Pradeep P.A. Mammen	John J. Ryan
Christine M. Albert	Mary Cushman	Erik Ingelsson	Douglas L. Mann	Samir Saba
John H. Alexander	Christopher deFilippi	Joachim H. Ix	Barry J. Maron	Jeffrey L. Saver
Karen P. Alexander	Geneviève Derumeaux	Allan S. Jaffe	James Martin	Renate B. Schnabel
Fernando Alfonso	Stefanie Dimmeler	Pierre Jais	Nikolaus Marx	Jay W. Schneider
Amit Amin	Xin Du	Jan Janoušek	Manuel Mayr	P. Christian Schulze
Sonia S. Anand	Marc R. Dweck	Edward C. Jauch	James M. McCabe	Peter J. Schwartz
Cheryl A.M. Anderson	Philip Eaton	Anders Jeppsson	Peter A. McCullough	Benjamin M. Scirica
Mark E. Anderson	Kenneth A. Ellenbogen	Nils P. Johnson	John J.V. McMurray	Stephen L. Seliger
Dominick J. Angiolillo	Raimund A. Erbel	Lena Jonasson	Elizabeth M. McNally	Frank Sellke
Elliott M. Antman	David Erlinge	Karen E. Joynt Maddox	Roxana Mehran	Ajay M. Shah
Paul W. Armstrong	N.A. Mark Estes III	Daniel P. Judge	Erin D. Michos	Prediman K. Shah
Herbert D. Aronow	Brendan M. Everett	Jonathan Kalman	Nicholas L. Mills	Svati H. Shah
C. Noel Bairey Merz	Michael Ezekowitz	David A. Kass	Ana Olga Mocumbi	Philip W. Shaul
Aaron L. Baggish	James C. Fang	Padma Kaul	Gilles Montalescot	Leslee J. Shaw
George L. Bakris	William F. Fearon	Sanjay Kaul	James C. Moon	Michael G. Shlipak
Christie M. Ballantyne	Gemma A. Figtree	Sanjiv Kaul	David A. Morrow	Tabassome Simon
Subhash Banerjee	Rodolphe Fischmeister	Morton J. Kern	Elizabeth Murphy	Karin Sipido
Sripal Bangalore	Charles Fraser	Richard N. Kitsis	Vijay Nambi	Peter Smith
Eric R. Bates	Norbert Frey	Bjorn C. Knollmann	Chiadi E. Ndumele	Randall C. Starling
Jeroen J. Bax	Keiichi Fukuda	Michel Komajda	Khurram Nasir	Aijun Sun
Emelia J. Benjamin	Daniel J. Garry	Issei Komuro	Jane W. Newburger	Luke Szweda
Ivor J. Benjamin	Michael A. Gatzoulis	Marvin A. Konstam	Graham Nichol	Jean-François Tanguay
Jeffrey S. Berger	Bernard J. Gersh	Ran Kornowski	Vuyisile Nkomo	Ling Tao
M. Angelyn Bethel	Edward P. Gerstenfeld	Mikhail Kosiborod	Alan Nugent	John R. Teerlink
Deepak L. Bhatt	Samuel S. Gidding	Christopher M. Kramer	Patrick O'Gara	Rong Tian
Vera Bittner	Jay Giri	Harlan M. Krumholz	Brian O'Rourke	Jolanda van der Velden
Roger S. Blumenthal	Robert P. Giugliano	Fred Kusumoto	Richard L. Page	Jennifer E. Van Eyk
Christoph Bode	Thomas G. Gleason	Bonnie Ky	Anushka Patel	Ronald G. Victor
Marc P. Bonaca	Zachary D. Goldberger	Susan G. Lakoski	Chetan B. Patel	Salim S. Virani
Barry A. Borlaug	Nora Goldschlager	Irene M. Lang	Vlado Perkovic	Renu Virmani
Javed Butler	K. Lance Gould	Richard A. Lange	Ileana L. Piña	Thomas M. Vondriska
Robert Byrne	Paul A. Grayburn	Christophe Leclercq	Enzo R. Porrello	Anton Vonk Noordegraaf
Paolo G. Camici	Soffia Gudbjörnsdottir	Benjamin D. Levine	Tiffany M. Powell-Wiley	Thomas J. Wang
Thomas P. Cappola	Naomi M. Hamburg	Martin M. LeWinter	Silvia G. Priori	Tracy Y. Wang
Mercedes R. Carnethon	Yaling Han	Eldrin F. Lewis	Sunil V. Rao	Lawrence R. Wechsler
Barbara Casadei	Anna R. Hemnes	Gregory D. Lewis	Kausik K. Ray	Jeffrey I. Weitz
Chern-En Chiang	David M. Herrington	Peter Libby	Muredach Reilly	Harvey D. White
Sumeet S. Chugh	Ziad Hijazi	A. Michael Lincoff	William Clifford Roberts	Duminda N. Wijeyesundera
Joaquin E. Cigarroa	Mark A. Hlatky	Brian R. Lindman	Matthew T. Roe	Y. Joseph Woo
Nakela L. Cook	Judith S. Hochman	Gregory Y.H. Lip	Raphael Rosenhek	Clyde W. Yancy
Filippo Crea	Marius M. Hoepfer	Lars H. Lund	Anthony Rosenzweig	Robert Yeh
Mark A. Creager	Brian D. Hoit	Xin-Liang L. Ma	Helge Røsjø	Jianyi Zhang
Michael H. Criqui	Michael V. Holmes	Thomas M. Maddox	Marc Ruel	Michael R. Zile
Louise Cullen	Dayi Hu	Ehtisham Mahmud	Stuart D. Russell	



PRESIMAX A

Losartán 50 / 100 mg
Amlodipina 5 mg

**Potencia, efectividad
y calidad de vida**

CALIDAD
- BAGÓ -
AL MEJOR
PRECIO



• **Presentaciones:**

Presimax A 50: Envases por 30 comprimidos recubiertos.
Presimax A 100: Envases por 30 comprimidos recubiertos.

www.bago.com.ar

SIMPLIFICAR el tratamiento
antihipertensivo y **AUMENTAR**
la posibilidad de **ÉXITO TERAPÉUTICO**

 **Bagó**



Circulation

Editors, *Circulation* Journals

Paul J. Wang

Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology

Erik Ingelsson

Circulation: Genomic and Precision Medicine

Robert J. Gropler

Circulation: Cardiovascular Imaging

Sunil V. Rao

Circulation: Cardiovascular Interventions

Brahmajee K. Nallamothu

Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes

Nancy K. Sweitzer

Circulation: Heart Failure

2017-18 AHA Scientific Publishing Committee

N.A. Mark Estes, III, Chair
Angela Cochran, Vice Chair
Marwah Abdalla
Matthew Allison
Kent Anderson
Gregory L. Burke
Eddie L. Greene
Alice Jacobs
Susan King
E. Magnus Ohman
Alejandro A. Rabinstein
Veronique L. Roger
David S. Siscovick
Catherine L. Webb

Previous *Circulation* Editors-in-Chief

Thomas M. McMillan, 1950-56
Herrman L. Blumgart, 1956-66
Howard B. Burchell, 1966-71
Charles K. Friedberg, 1971-72
Ephraim Donoso, 1972-73
Eugene A. Stead, 1973-78
Elliot Rapaport, 1978-83
Burton E. Sobel, 1983-88
John Ross Jr., 1988-93
James T. Willerson, 1993-2004
Joseph Loscalzo, 2004-16

Editorial Staff

Augie Rivera
Managing Editor

Molly Klemarczyk
Assistant Managing Editor

Nick Murphy
Editorial Assistant

Sara O'Brien
Assistant Managing Editor

Denise Kuo
Director of Journal Operations



NEBIX

NEBIVOLOL

ÚLTIMA GENERACIÓN EN BETABLOQUEANTES

UN **BETABLOQUEANTE** DISEÑADO ESPECÍFICAMENTE PARA LA **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

- NEBIX es un betabloqueante selectivo de última generación. ^{1,2,3}
- NEBIX no induce disfunción sexual en hombres hipertensos. ⁴
- NEBIX posee notables propiedades vasodilatadoras con el mejor perfil de seguridad y tolerabilidad. ^{1,2,5}

Presentaciones:
Nebix 5/10 mg: envases
por 30 comprimidos



(1) Kamp O, et al. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release. *Drugs*. 2010;70(1):41-56. (2) Giles TD. The role of vasodilating beta-blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7 Suppl 1):S16-20. (3) Brixius K, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001 Aug;133(8):1330-8. (4) Brixius K, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Apr;34(4):327-31. (5) Espinola-Klein C, et al. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011 Aug;58(2):148-54.

www.bago.com.ar

Bagó



Circulation

An American Heart
Association Journal

2020
Volumen 10
Número 3

MARCO DE REFERENCIA

En mente

Fortalecimiento de la formación en cardiología durante una pandemia

Elizabeth H. Dineen, DO; Jeffrey J. Hsu, MD, PhD; Anum Saeed, MD

1

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Editorial

Endocarditis infecciosa estreptocócica

Christopher J. Allen, MBChB (Hons); John L. Klein, DTM&H; Bernard D. Prendergast, BM BS, MD

5

La prevalencia de la endocarditis infecciosa en la septicemia estreptocócica depende de las especies de estreptococos

Sandra Chamat-Hedemand, MD; Anders Dahl, MD, PhD; Lauge Østergaard, MD; Magnus Arpi, MD; Emil Fosbøl, MD, PhD; Jonas Boel, MScPharm, PhD; Louise Bruun Østergaard, MD, PhD; Trine K. Lauridsen, MD, PhD; Gunnar Gislason, MD, PhD; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc; Niels Eske Bruun, MD, DMSc

8

Evolución de la aterosclerosis carotídea con una concentración objetivo de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dL después de un accidente cerebrovascular isquémico de origen aterosclerótico

Pierre Amarenco, MD; Cristina Hobeau, MD; Julien Labreuche, BST; Hugo Charles, BST; Maurice Giroud, MD; Elena Meseguer, MD; Philippa C. Lavallée, MD; Philippe Gabriel Steg, MD; Éric Vicaud, MD; Éric Bruckert, MD; Pierre-Jean Touboul, MD

20

PULSO

Destacados del grupo de artículos de *Circulation*

Circulation: Arritmia y electrofisiología

La aplicación preprocedimiento del aprendizaje automático y las simulaciones mecanicistas pronostican la probabilidad de la fibrilación auricular paroxística

Julie K. Shade, BS; Rheeda L. Ali, PhD; Dante Basile; Dan Popescu; Tauseef Akhtar, MD; Joseph E. Marine, MD; David D. Spragg, MD; Hugh Calkins, MD; Natalia A. Trayanova, PhD

31

Circulation: Imagenología cardiovascular

Asociación del índice de masa corporal con el calcio de la arteria coronaria y la mortalidad cardiovascular subsiguiente: *Coronary Artery Calcium Consortium*

Joseph C. Jensen, MD; Zeina A. Dardari, MS; Michael J. Blaha, MD, MPH; Susan White, MS; Leslee J. Shaw, PhD; John Rumberger, MD, PhD; Alan Rozanski, MD; Daniel S. Berman, MD; Matthew J. Budoff, MD; Khurram Nasir, MD, MPH; Michael D. Miedema, MD, MPH

32

Circulation: Resultados y calidad cardiovascular

Tasas y factores predisponentes de la infranotificación de las hospitalizaciones por parte del paciente durante el seguimiento después del infarto de miocardio agudo

César Caraballo, MD; Rohan Khera, MD, MS; Philip G. Jones, MS; Carole Decker, RN, PhD; Wade Schulz, MD, PhD; John A. Spertus, MD, MPH; Harlan M. Krumholz, MD, SM

33

Circulation: Insuficiencia cardíaca

El cociente de la angiotensina 1-7/Angiotensina II elevado predice resultados favorables en los pacientes con insuficiencia cardíaca

Kaiming Wang, BSc; Ratnadeep Basu, MD, PhD; Marko Poglitich, PhD; Jeffrey A. Bakal, PStat, PhD; Gavin Y. Oudit, MD, PhD

34

CASOS E INDICIOS

Varón joven con taquiarritmias alternas incesantes

Ping-Huang Tsai, MD; Yuan Hung, MD; Pauling Chu, MD, PhD

35



Circulation

Editorial Correspondence

(Additional information available at <http://circ.ahajournals.org/content/about-circulation>)

EDITORIAL CORRESPONDENCE should be sent to Joseph A. Hill, MD, PhD, Editor-in-Chief, *Circulation*, 200 Fifth Avenue, Suite 1020, Waltham, MA 02451. E-mail circ@circulationjournal.org.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS are available online at <https://www.ahajournals.org/circ/author-instructions>. Authors should consult these instructions before submitting manuscripts to *Circulation*.

AUTHOR COSTS include page charges, cost of color figures, and cost of reprints, if ordered.

Statements, opinions, and results of studies published in *Circulation* are those of the authors and do not reflect the policy or position of the American Heart Association, and the American Heart Association provides no warranty as to their accuracy or reliability.

Business Correspondence

(Additional information available at <http://circ.ahajournals.org/content/about-circulation>)

BUSINESS CORRESPONDENCE should be sent to American Heart Association, Wolters Kluwer Subscription Fulfillment Dept, 351 W. Camden St., Baltimore, MD 21201-2436. Telephone 800-787-8984. Fax 800-787-8985. E-mail customerservice@wolterskluwer.com; outside the United States: Telephone 410-361-8080. Fax 410-361-8048.

ADDRESS FOR NONMEMBER SUBSCRIPTION INFORMATION, ORDERS, OR CHANGE OF ADDRESS: PO Box 1600, Hagerstown, MD 21740-2116; Telephone 800-638-3030 or 301-223-2300. Fax 301-223-2400. In Japan, contact Wolters Kluwer Health Japan Co., Ltd., Shoei-Bldg. 7F, 3-23-14 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan. Telephone 81-3-5689-5400. Fax 81-3-5689-5402.

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES: United States: *Personal* \$623; *Institutional* \$1649; *Single copy* \$46. **Outside the United States:** *Personal* \$954; *Institutional* \$2236; *Single copy* \$46. Prices subject to change.

Medical professionals and scientists in training may subscribe for \$299 in the United States and \$488 outside the United States if payment is accompanied by a letter from the department chair verifying post held and completion date. Prices subject to change.

Prepayment is required. Make check, draft, or money order payable to the American Heart Association in US dollars drawn on a US bank, with *Circulation* on the face of the check. To charge with a credit card, include account number, expiration date, and name as it appears on card.

REPRINTS: Authors will receive an e-mail notification when reprint ordering is available for their article. A minimum of 50 reprints can be ordered through <http://wolterskluwerreprint.qconnect.com> after article publication. For reprints of articles published more than 1 year ago or questions, please contact the Wolters Kluwer Author Reprint Customer Service. E-mail reprints@lww.com. Telephone 866-903-6951. Reprints in large quantities, for commercial or academic use, may be purchased from the publisher. For information and prices: Telephone 410-528-4121. E-mail kelle.ramsay@wolterskluwer.com.

Advertising Correspondence

(Additional information available at <http://circ.ahajournals.org/content/about-circulation>)

US ADVERTISING SALES: Wolters Kluwer, Michelle Smith, National Account Manager. Telephone 646-674-6537. E-mail michelle.smith@wolterskluwer.com.

JAPAN ADVERTISING SALES: Biomedis International LTD, ASK Ginza Bldg, 10-6, 7-Chome Ginza, Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan. Telephone 03-3575-1611. Fax 03-3569-0155. Contact Reiko Lemola. E-mail reiko-l@biomedis.co.jp.

REST OF WORLD SALES: Dick Bower, The Point of Difference Limited, 4 Hase Side Avenue, London SW20 8LU, United Kingdom. Telephone 44-208-542-3200. Fax 44-208-543-3810. E-mail dick.bower@pointofdiff.eu or info@pointofdiff.eu.

ADVERTISING PRODUCTION: Wolters Kluwer, Randy Ezell, 351 W. Camden St., Baltimore, MD 21201-2436. Telephone 410-528-8533. Fax 410-528-4452. E-mail randy.ezell@wolterskluwer.com.

CAREER, EDUCATION, & EVENTS ADVERTISING: Wolters Kluwer, Monique McLaughlin, 2 Commerce Square, 2001 Market St., Philadelphia, PA 19103. Telephone 215-521-8468. Fax 215-689-2907. E-mail monique.mclaughlin@wolterskluwer.com.

Advertisements in this issue have been reviewed to comply with the principles governing advertising in American Heart Association publications. A copy of these principles is available on request. **The appearance of an advertisement in an AHA publication is neither an AHA guarantee nor endorsement of the product or service or the claims for the product or service made by the advertiser.**

Secondary Services

INDEXED OR ABSTRACTED in *Biological Abstracts*, *CABS*, *CINAHL*, *Chemical Abstracts*, *Current Contents®/Clinical Medicine*, *EMBASE/Excerpta Medica*, and *MEDLINE*.

AVAILABLE ONLINE from Ovid Online, 333 Seventh Avenue, 4th Floor, New York, NY 10001. Telephone 800-950-2035.

MICROFORM EDITION available from University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, MI 48106-1346. Telephone 313-761-4700. Also available from Princeton Microfilm Corporation, Alexander Road, Box 2073, Princeton, NJ 08540. Telephone 609-452-2066.

Copyright © 2017 by the American Heart Association, Inc. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without either the prior written permission of the publisher or a license permitting restricted photocopying issued in the UK by the Copyright Licensing Authority and in the USA by the Copyright Clearance Center.

Applications for Permission: Please visit the full-text article page on the journal's website and click "Request Permissions" under "Article Tools" on the right side of the web page. Alternatively, send an e-mail to customercare@copyright.com. Translation Rights & Licensing queries: Please contact Silvia Serra, Global Director Rights, Licensing & Permissions, Wolters Kluwer Health (Medical Research) Ltd, 250 Waterloo Road, London SE1 8RD, UK. Telephone 44-0-207-981-0600. E-mail silvia.serra@wolterskluwer.com.

Circulation (ISSN 0009-7322) is published weekly by Wolters Kluwer, 351 W. Camden St., Baltimore, MD 21201-2436.

GST Customer Number 6842666.

CPM Agreement Number 40052291.

Printed in Argentina.



Fortalecimiento de la formación en cardiología durante una pandemia

Una carta abierta a nuestros líderes

La propagación mundial del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 ha abatido el panorama educativo de cardiología del programa de especialización de médicos *Fellows in Training* (FIT). La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) no solo plantea graves riesgos para la salud física y mental a los médicos residentes, sino que también amenaza el entorno de aprendizaje práctico que tradicionalmente ha sido un estándar para la formación clínica.¹ El programa FIT, que ya tenían la tarea de satisfacer las demandas de formación de los médicos (*fellowships*), ahora enfrenta este desafío histórico en una etapa de carrera particularmente vulnerable.

Los directores de programas necesitan rápidamente adaptar sus planes de estudios a un nuevo mundo con COVID-19, pero deben mantener un enfoque continuo en los aspectos básicos de la formación de residentes (*fellowship training*). En este tiempo sin precedentes, proponemos un conjunto de recomendaciones desde la perspectiva de los médicos residentes para los líderes de los programas y destacamos las prioridades en las áreas indispensables que deben fomentarse a medida que transcendemos la época de COVID-19.

EDUCACIÓN

Debido a los mandatos de distanciamiento social, los programas de capacitación se enfrentan a un cambio de paradigma de sus estructuras educativas tradicionales, en donde la mayoría de ellas recurre a las plataformas de conferencia virtual. Simultáneamente con la evolución de la literatura sobre COVID-19, está surgiendo un campo totalmente nuevo de la medicina. Durante este tiempo, proponemos lo siguiente:

- Reforzar los principios centrales: A pesar de una atención abrumadora sobre COVID-19, sigue siendo crucial continuar el desarrollo de estructuras en torno a la didáctica cardiovascular central. Las manifestaciones cardiovasculares de COVID-19 pueden ser incorporadas por los jefes de residentes en estas series de conferencias curriculares básicas.
- Innovar: La pandemia mundial de COVID-19 ofrece la oportunidad de aprovechar nuevos enfoques multidisciplinarios para generar soluciones. Innovar los planes de estudios para incluir el uso de nuevas tecnologías (por ejemplo, ultrasonido en el lugar de atención, diagnóstico, dispositivos portátiles),

Elizabeth H. Dineen, DO*
Jeffrey J. Hsu, MD, PhD*
Anum Saeed ID, MD*

* Los doctores Dineen, Hsu y Saeed contribuyeron por igual.

Las opiniones expresadas en el presente artículo no representan necesariamente aquellas de los editores ni de la *American Heart Association*.

Palabras clave: COVID-19 ■ difusión de la innovación ■ educación médica ■ liderazgo ■ formulación de políticas ■ síndrome de dificultad respiratoria aguda ■ formación con simulación

© 2020 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



incorporar temas relevantes de salud pública y facilitar oportunidades para que los médicos residentes interesados se involucren más profundamente en las plataformas de educación en medios sociales.

- Adoptar la colaboración virtual: Uno de los aspectos compensatorios de esta pandemia ha sido el surgimiento de una colaboración interinstitucional y social. Varias instituciones y sociedades profesionales han desarrollado un alto rendimiento, tanto en relación con COVID-19 como en otras áreas, sesiones clínicas y seminarios web que están abiertos a la comunidad médica. La integración de estas oportunidades en el plan de estudios ofrece una manera eficiente de seguir proporcionando contenido educativo valioso a los médicos residentes.

Mediante el fortalecimiento de los recursos existentes, la incorporación de nuevas plataformas educativas y la creación de colaboraciones entre instituciones y sociedades profesionales, nuestros líderes pueden dar forma a un entorno en el que los médicos residentes puedan prosperar.

ATENCIÓN CLÍNICA

Las reducciones en los volúmenes clínicos y de procedimientos se están reduciendo en todo el mundo. Las adaptaciones son necesarias para ayudar a compensar estos problemas, en particular, ya que pertenecen a la evaluación de las competencias y al cumplimiento de los requisitos de graduación. Sugerimos lo siguiente:

- Evaluar la toma de decisiones clínicas virtuales: Debido a que los programas adoptan el uso de las plataformas de telesalud, los médicos residentes pueden seguir siendo supervisados y evaluados en esta nueva era de toma de decisiones clínicas. Además, los escenarios virtuales que se realizan a partir de los casos pueden integrarse en las plataformas de aprendizaje que se han discutido anteriormente. La toma de decisiones clínicas de los médicos residentes en estos entornos, así como sus contribuciones a las rotaciones de COVID-19 cuando se reincorporan, también deben incorporarse en la evaluación de su competencia clínica.
- Evaluar habilidades de procedimiento: Los centros de simulación, cuando estén disponibles, deben usarse para mejorar las habilidades, aunque las simulaciones pueden ser menos fructíferas para los FIT que se aproximan a la práctica independiente. La evaluación de la competencia de la práctica independiente de cada uno de los médicos residentes depende de los directores del programa,² y recomendamos discusiones proactivas con los participantes de FIT en riesgo de no cumplir con los números requeridos.

Con los ajustes programáticos, idealmente, el programa FIT, no requerirá correcciones. Sin embargo, dada la variabilidad regional de la pandemia, estas decisiones serán individualizadas en última instancia y requerirán una integración flexible de las metas profesionales de cada médico residente con sus requisitos programados.² Si se considera que se requiere capacitación adicional, los directores del programa

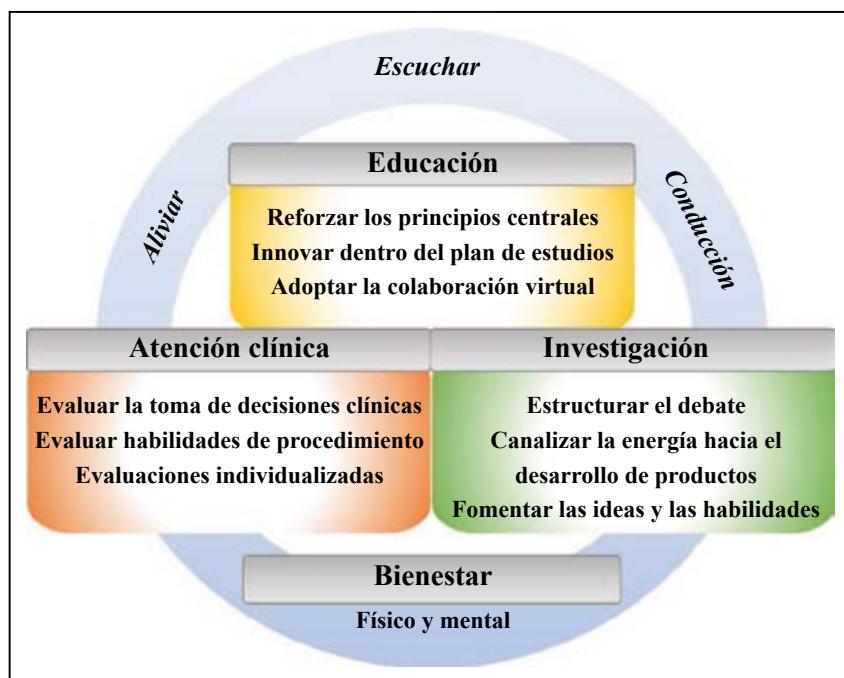


Figura. Prioridades educativas, de cuidado clínico, de investigación y de bienestar para los médicos residentes durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).

Esta figura destaca las recomendaciones propuestas a los líderes del programa de formación de médicos residentes de cardiología para adaptaciones sistémicas e innovaciones en las 4 áreas prioritarias de educación, atención clínica, investigación y bienestar de los médicos residentes en formación durante la pandemia de la COVID-19.



deben abogar por estas experiencias y adaptarse a ellas, incluida la extensión de la formación de los residentes con una compensación financiera justa, si es necesario.

INVESTIGACIÓN

Con el cierre obligatorio de los laboratorios y las pausas de los ensayos clínicos, la investigación se ha visto alterada en muchas instituciones;³ sin embargo, el espectro de las manifestaciones cardíacas de COVID-19 presenta un campo emocionante de investigación científica propicio para la exploración de FIT. Sugerimos que nuestros líderes hagan lo siguiente:

- Estructurar el debate: Organizar foros internos en los que los médicos residentes clínicos de primera línea comuniquen sus anécdotas significativas para estimular la investigación entre los colegas.
- Canalizar la energía: Canalizar la energía vigorosa e inquisitiva de los FIT en los proyectos de investigación enriquecedores. Proporcionar un marco para que los médicos residentes interesados ahonden en la rápida evolución de la literatura de COVID-19 y eduquen a otros sobre cuestiones que surjan en el campo.
- Fomentar la transformación de ideas en productos: Identificar a los médicos residentes con el ancho de banda para participar en las iniciativas de investigación. Proporcionarles tareas manejables y con impacto, como el desarrollo de ideas, el análisis de datos y la redacción de manuscritos. Apoyarlos a medida que construyen sus trayectorias de investigación individualizadas.

Es crucial reconocer explícitamente que el aumento de la productividad de los médicos residentes en este momento es una acción adicional bienvenida, pero no una expectativa.

BIENESTAR

Por último, el componente más vital de la respuesta de un programa a COVID-19 es un enfoque más preciso y estructurado en el bienestar. En esta crisis, el bienestar mental y físico de los médicos residentes sirve como el círculo de seguridad necesario para proteger y apoyar los objetivos de educación, atención clínica e investigación mencionados (Figura).

Los médicos residentes de primera línea están físicamente en peligro con acceso infame y precario a un equipo de protección personal adecuado. Más allá de la amenaza constante de la autoexposición, también existe la ansiedad de propagar el contagio a los seres queridos. Otros factores estresantes son las preocupaciones financieras en la incertidumbre económica, el aislamiento social y la angustia humanista de la creciente morbilidad de COVID-19.

Instamos a los líderes a que construyan un enfoque holístico para el rediseño de programas con el siguiente marco:

- Escuchar: Busque proactivamente retroalimentación sobre temas que son muy preocupantes para los médicos residentes. Utilizar las encuestas en línea o las reuniones virtuales regulares del ayuntamiento para entender los asuntos cruciales dentro de los programas.
- Aliviar: Garantizar medidas para proporcionar a los médicos residentes un equipo de protección individual adecuado y reducir el riesgo de infección. Identificar maneras de aliviar la carga de trabajo física y mental impuesta mediante la modificación de los horarios y la búsqueda de formas que permitan trabajar desde el hogar.
- Liderar: Promover una cultura de confianza mediante la demostración de las medidas adoptadas para abordar las preocupaciones de los médicos residentes. Establecer una comunicación frecuente y unificada para reiterar el amplio trabajo realizado por el liderazgo es crucial. El trabajo en paralelo con FIT proporciona una guía rápida en estos tiempos inciertos.

A medida que la pandemia evoluciona, también lo harán las necesidades de los médicos residentes y el liderazgo receptivo del programa es de suma importancia.

CONCLUSIÓN

COVID-19 es indescriptiblemente abrumadora para todos –en particular, para los miembros del FIT– pero estamos decididos a prevalecer. Guiados por esta experiencia sin precedentes con adaptaciones rápidas y creativas del liderazgo, estaremos listos para guiar a la próxima generación de médicos residentes.

A nuestros líderes, gracias por escuchar.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Anum Saeed, MD, Heart and Vascular Institute, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, 200 Lothrop Street, S-553 Scaife Hall, Pittsburgh, PA 15213. Email saeeda2@upmc.edu

Afiliaciones

Department of Cardiology, Prebys Cardiovascular Institute, Scripps Clinic, La Jolla, CA (E.H.D.). Division of Cardiology, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California–Los Angeles (J.J.H.). Heart and Vascular Institute, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, PA (A.S.).

Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Reza (médico residente) y al doctor Berlachter por sus importantes contribuciones a este artículo. Los autores también agradecen a los doctores Patel, Suhr, Baas y Berlachter por su liderazgo ejemplar en la educación de los médicos residentes, la preocupación por el bienestar y la seguridad y el apoyo de sus respectivos liderazgos institucional duran-



te este tiempo sin precedentes. Por último, los autores agradecen a muchos médicos residentes de FIT y colegas nacionales e internacionales de primera línea, que prestan servicios en la primera línea en la pandemia de COVID-19, con quienes se mantuvieron las conversaciones que ayudaron a informar el contenido de este artículo. Los puntos de vista en este artículo de En mente son los de los autores individuales y no representan necesariamente puntos de vista institucionales.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Accreditation Council for Graduate Medical Education. Common Program Requirements. 2020. <https://www.acgme.org/What-We-Do/Accreditation/Common-Program-Requirements>. Accessed April 20, 2020.
2. Accreditation Council for Graduate Medical Education. Stage 3: Pandemic Emergency Status Guidance. 2020. <https://acgme.org/COVID-19/Stage-3-Pandemic-Emergency-Status-Guidance>. Accessed April 17, 2020.
3. Omary MB, Eswaraka JR, Kimball SD, Moghe PV, Panettieri RA Jr, Scotto KW. The COVID-19 pandemic and research shutdown: staying safe and productive [published online April 3, 2020]. *J Clin Invest*. doi:10.1172/JCI138646. <https://www.jci.org/articles/view/138646>



Endocarditis infecciosa estreptocócica

"El origen de las especies"

Artículo, ver pág. 8

Simplemente, la suerte... sola no explicaría nunca una diferencia tan habitual y grande como la que existe entre las especies del mismo género.

—Charles Darwin,¹ *El origen de las especies por medio de la selección natural, o la preservación de las razas favorecidas en la lucha por la vida.*

La endocarditis infecciosa (IE, *infective endocarditis*) es una enfermedad potencialmente mortal y, a pesar de su relativa singularidad (de 3 a 11 casos por 100 000 al año en países de ingresos altos^{2,3}), consume una parte desproporcionada de los recursos sanitarios, con costos hospitalarios estimados que superan los USD 120 000 por paciente por ingreso en los Estados Unidos.⁴ Además, tal vez reflejando su cambiante perfil demográfico (aumento de la frecuencia de infecciones asociadas con dispositivos nosocomiales, de válvulas protésicas y complejo en una población que envejece), la mortalidad anual excede obstinadamente el 20%^{5,6}: un pronóstico peor que la mayoría de los cánceres.

El consenso internacional reconoce que los resultados mejorados dependen críticamente del diagnóstico oportuno y la instigación temprana de un tratamiento apropiado dentro de un marco multidisciplinario especializado.^{7,8} Sin embargo, las manifestaciones notoriamente diversas de la IE y la probabilidad decreciente de una presentación clásica del libro de texto de Osleriana significan que la presunción clínica a menudo se desencadena después de la identificación microbiológica de los posibles organismos causales. La comunidad médica es consciente de los peligros de la bacteriemia estafilocócica,⁹ pero la apreciación de la propensión de las diferentes especies estreptocócicas que causan la IE es variable y complicada debido a múltiples cambios taxonómicos y la dificultad en la identificación precisa de las especies (particularmente dentro del grupo de organismos *Viridans*).

El trabajo de Chamat-Hedemand y sus colegas¹⁰ es, por lo tanto, muy bienvenido. Los autores identificaron retrospectivamente a todos los pacientes con bacteriemia estreptocócica que se presentaron en la región capital de Dinamarca durante un período de 10 años (2008–2017) y vincularon estos datos con los registros nacionales daneses para identificar episodios de hospitalización asociados con la IE. La prevalencia general de IE en 6224 pacientes con infección sanguínea estreptocócica fue del 7,1% y hubo una amplia variación entre las especies individuales (0% a 48%). La caracterización según especies estreptocócicas resultó más informativa que la categorización de grupo, donde se observó una notable variación en la prevalencia de IE, particularmente en los grupos *Mitis* (*Streptococcus peroris* 0%, *Streptococcus gordonii* 44%) y *Bovis* (*Streptococcus alactolyticus* 0%, *Streptococcus gallolyticus* 30%).

Christopher J. Allen,
MBChB (Hons)
John L. Klein, DTM&H
Bernard D. Prendergast,
BM BS, MD

Las opiniones expresadas en el presente artículo no representan necesariamente aquellas de los editores ni de la *American Heart Association*.

Palabras clave: Editoriales
■ endocarditis bacteriémica ■ infecciones

© 2020 American Heart Association, Inc.

<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



En los análisis ajustados a los factores de riesgo clínico relevantes (edad, sexo, IE anterior, valvulopatía nativa, presencia de material protésico), un hemocultivo positivo para cualquier especie estreptocócica aparte de *Streptococcus pneumoniae* (grupo de referencia, prevalencia de IE 1,2%) y *Streptococcus pyogenes* (prevalencia de IE 1,9%) se asoció de manera independiente con el diagnóstico de la IE. Sin embargo, la magnitud del riesgo varió considerablemente según la especie, con una oportunidad relativa que osciló entre 6 (*Streptococcus anginosus*) y 81 (*Streptococcus mutans*). Los datos de resultados clínicos relacionados para los pacientes que desarrollaron IE (proporcionados en los Apéndices complementarios) indican que el requerimiento de intervención quirúrgica (12% a 31%) y la mortalidad a 1 año (13% a 28%) también variaron de forma sustancial según la especie infectante. Por lo tanto, la evaluación de la prevalencia de la IE según las especies fue muy instructiva y la subcategorización del riesgo proporcionada por los datos puede servir como marco para informar a la sospecha clínica y apuntar a las investigaciones apropiadas.

Los autores proporcionan un estudio sólido y completo que presenta nuevos datos de relevancia directa para todos los implicados en el cuidado de pacientes con IE. La caracterización de > 95% de los hemocultivos a nivel de especie es notable en este gran conjunto de datos y ofrece un nivel de resolución que antes no estaba disponible. Se requiere precaución en la interpretación de las series retrospectivas clasificadas por codificación diagnóstica y el diseño del estudio impide la atribución de una asociación causal entre la infección estreptocócica del torrente sanguíneo y la IE posterior. No obstante, es notable que el mismo grupo ha demostrado anteriormente que su enfoque para la identificación de casos es diagnósticamente exacto cuando se combina con datos informáticos de salud de alta calidad disponibles en Dinamarca.¹¹ El estudio no pudo determinar la importancia clínica de un hemocultivo positivo y los lectores deben tener en cuenta que el aislamiento de estreptococos del grupo *Viridans* en un solo frasco de hemocultivo no representa una septicemia clínicamente significativa en muchos casos. Además, es probable que la dependencia de la identificación bacteriana local (especialmente para los grupos no piogénicos) haya dado lugar a un número sustancial de identificaciones erróneas.^{12,13} La incorporación de la información clínica que detalla los procedimientos invasivos antecedentes pertinentes habría sido de interés adicional (particularmente en vista de la controversia actual sobre la profilaxis antimicrobiana)^{14,15} y la ausencia de datos ecográficos es una limitación importante que nos deja especular sobre la medida en que las tasas diferenciales de cribado de IE (y el consiguiente sesgo de determinación) pueden haber influido en la prevalencia específica de la especie.

Los autores desaconsejan acertadamente la extrapolación más amplia de estos datos regionales y advierten que la evaluación en otras regiones (idealmente con la identificación bacteriana definitiva de un laboratorio de referencia) representaría una extensión lógica de su trabajo. La evaluación prospectiva de una estrategia de investigación focalizada a partir de estos datos (por ejemplo, para el cribado ecocardiográfico amplio y rutinario de pacientes con septicemia causada por especies estreptocócicas de alto riesgo y muy alto riesgo) ofrecería una oportunidad emocionante para avanzar en la atención de la IE en función de los datos probatorios. Mientras tanto, la razón más común para el retraso en el diagnóstico de la IE es la falta de extracción de un hemocultivo en primer lugar, una deficiencia que no pudo abordarse en este estudio. Cuando los estreptococos se cultivan en hemocultivos, los microbiólogos clínicos o los especialistas en enfermedades infecciosas están en mejores condiciones para asesorar a los médicos generales y a los cardiólogos sobre la probabilidad de IE de acuerdo con la especie identificada y el entorno clínico. El artículo de Chamat-Hedemand y colegas¹⁰ será de gran interés para los especialistas en infecciones, así como para la comunidad cardiológica al momento de evaluar la necesidad de una prueba diagnóstica de IE en los pacientes con bacteriemia estreptocócica.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Profesor Bernard Prendergast, Department of Cardiology, St Thomas' Hospital, King's College London, Westminster Bridge Road, London SE1 7EH, Reino Unido. Email: bernard.prendergast@gstt.nhs.uk

Afiliación

Departments of Cardiology (C.J.A., B.D.P.) and Microbiology (J.L.K.), St Thomas Hospital, King's College London, Reino Unido.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darwin C. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London: John Murray; 1859.
2. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2070–2076. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.518
3. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, Pérez-García CN, San Román JA, Maroto L, Macaya C, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: a population-based study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2795–2804. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.005
4. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, Himmelstein DU. Infective endocarditis in the U.S., 1998–2009: a nationwide study. *PLoS One*. 2013;8:e60033. doi: 10.1371/journal.pone.0060033
5. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, Schäfers HJ, Prendergast BD. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:325–344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066
6. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, D'Aiello I, Picchi A, De Sensi F, Habib G. Epidemiological and mortality



- trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7:27–35. doi: 10.21037/cdt.2016.08.09
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435–1486. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296
 8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC); endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
 9. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, Popescu BA, Prendergast B, Tornos P, Sadehpour A, et al; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis: results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40:3222–3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620
 10. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, Arpi M, Fosbøl E, Boel J, Bruun Østergaard L, Lauridsen TK, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Prevalence of infective endocarditis in streptococcal bloodstream infections is dependent on streptococcal species. *Circulation.* 2020;142:720–730. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046723
 11. Østergaard L, Adelborg K, Sundbøll J, Pedersen L, Loldrup Fosbøl E, Schmidt M. Positive predictive value of infective endocarditis in the Danish National Patient Registry: a validation study. *Epidemiol Infect.* 2018;146:1965–1967. doi: 10.1017/S0950268818001401
 12. Woods K, Beighton D, Klein JL. Identification of the ‘*Streptococcus anginosus* group’ by matrix-assisted laser desorption ionization: time-of-flight mass spectrometry. *J Med Microbiol.* 2014;63:1143–1147. doi: 10.1099/jmm.0.076653-0
 13. Angeletti S, Dicuonzo G, Avola A, Crea F, Dedej E, Vailati F, Farina C, De Florio L. Viridans group streptococci clinical isolates: MALDI-TOF mass spectrometry versus gene sequence-based identification. *PLoS One.* 2015;10:e0120502. doi: 10.1371/journal.pone.0120502
 14. Thornhill MH, Dayer MJ, Nicholl J, Prendergast BD, Lockhart PB, Baddour LM. An alarming rise in incidence of infective endocarditis in England since 2009: why? *Lancet.* 2020;395:1325–1327. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30530-4
 15. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, Lockhart P, Roberts N, Shanson D, Thornhill M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2017;103:937–944. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309102





La prevalencia de la endocarditis infecciosa en la septicemia estreptocócica depende de las especies de estreptococos

Editorial, ver pág. 5

ANTECEDENTES: Estreptococos con frecuencia causan endocarditis infecciosa (IE, *infective endocarditis*), pero se desconoce la prevalencia de la IE en los pacientes con septicemia (BSI, *bloodstream infections*) causada por diferentes especies de estreptococos. La finalidad de este estudio era investigar la prevalencia de la IE con respecto a la especie en los pacientes con BSI estreptocócica.

MÉTODOS: Se investigaron todos los pacientes con BSI estreptocócica, de 2008 a 2017, en la Región Capital de Dinamarca. Los datos se relacionaron con los registros nacionales daneses para la identificación de la hospitalización concomitante con la IE. En un análisis de regresión logística multifactorial, se investigó el riesgo de la IE según las especies estreptocócicas ajustadas por la edad, el sexo, ≥ 3 frascos de hemocultivo positivos, valvulopatía nativa, válvula protésica, IE anterior y dispositivo cardíaco.

RESULTADOS: Entre 6506 casos con BSI estreptocócica (edad media de 68,1 años [DE 16,2], 52,8% hombres) la prevalencia de la IE fue de 7,1% (IC 95%, 6,5–7,8). La prevalencia más baja de la IE se encontró con *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 1,2% (0,8–1,6) y *S. pyogenes* 1,9% (0,9–3,3). Se encontró una prevalencia intermedia de la IE con *S. anginosus* 4,8% (3,0–7,3), *S. salivarius* 5,8% (2,9–10,1) y *S. agalactiae* 9,1% (6,6–12,1). La prevalencia más alta de la IE se encontró con *S. mitis/oralis* 19,4% (15,6–23,5), *S. gallolyticus* (anteriormente *S. bovis*) 30,2% (24,3–36,7), *S. sanguinis* 34,6% (26,6–43,3), *S. gordonii* 44,2% (34,0–54,8) y *S. mutans* 47,9% (33,3–62,8). En el análisis multifactorial con *S. pneumoniae* como referencia, todas las especies excepto *S. pyogenes* se asociaron con un riesgo de IE significativamente mayor; el mayor riesgo se encontró con *S. gallolyticus*, oportunidad relativa (OR, *odds ratio*) 31,0 (18,8– 51,1), *S. mitis/oralis*, OR 31,6 (19,8–50,5), *S. sanguinis* OR 59,1 (32,6–107), *S. gordonii*, OR 80,8 (43,9–149) y *S. mutans*, OR 81,3 (37,6–176).

CONCLUSIONES: La prevalencia de la IE en la BSI estreptocócica es una especie dependiente de *S. mutans*, *S. gordonii*, *S. sanguinis*, *S. gallolyticus* y *S. mitis/oralis* con la prevalencia más alta de IE y el mayor riesgo asociado de IE tras el ajuste de los factores de riesgo de la IE.

Sandra Chamat-Hedemand, MD
Anders Dahl, MD, PhD*
Lauge Østergaard, MD
Magnus Arpi, MD
Emil Fosbøl, MD, PhD
Jonas Boel, MScPharm, PhD
Louise Bruun Oestergaard, MD, PhD
Trine K. Lauridsen, MD, PhD
Gunnar Gislason , MD, PhD
Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc
Niels Eske Bruun, MD, DMSc*

*Los doctores Dahl y Bruun compartieron la autoría principal para este artículo.

Palabras clave: bacteriémica ■ endocarditis infecciosa ■ infecciones estreptocócicas ■ estreptococos

Fuentes de financiación, ver página 18

© 2020 American Heart Association, Inc.

<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



Perspectiva clínica

¿Qué hay de nuevo?

- El riesgo de endocarditis fue dependiente de las especies estreptocócicas infectantes.
- La mayor prevalencia de endocarditis se observó en las septicemias por *S. mutans*, *S. gordonii*, *S. sanguinis*, *S. gallolyticus* y *S. mitis/oralis*.

¿Cuáles son las implicancias clínicas?

- Nuestros datos pueden ayudar a guiar la práctica clínica en el enfoque diagnóstico de la endocarditis en los pacientes con septicemia estreptocócica.

La septicemia estreptocócica (BSI) se encuentra entre las causas más frecuentes de la endocarditis infecciosa (IE) y los estudios de registro de gran magnitud han demostrado una prevalencia mayor o igual de IE estreptocócica en las últimas décadas.¹⁻³ Si bien la IE por *Staphylococcus aureus* es más común en los estudios de mayor magnitud de los centros de derivación,⁴ un reciente estudio nacional poblacional de España encontró que la IE estreptocócica era aún más frecuente que la IE por *Staphylococcus aureus*.⁵

Sin embargo, los estreptococos son un grupo heterogéneo de bacterias con más de 50 especies identificadas y una clasificación cambiante a lo largo del tiempo.^{6,7} Los estudios anteriores han demostrado que algunas especies estreptocócicas, especialmente del grupo Mitis, son más comunes en los pacientes con IE.^{8,9} Estos estudios anteriores están limitados por el tamaño moderado de las muestras, el sesgo de selección y la gran cantidad de estreptococos no clasificados; también hay pocos datos disponibles de los estudios de cohortes más grandes. Sin proporcionar ningún detalle de las especies estreptocócicas, en un estudio poblacional, de gran magnitud, recientemente publicado se encontró que el 7,3% de las BSI estreptocócicas se asociaban con la hospitalización por IE.³

La brecha en el conocimiento es evidente en las directrices sobre la IE de la *European Society of Cardiology* y la *American Heart Association* sin hacer especificaciones sobre la prevalencia de la IE ni la diferenciación del proceso diagnóstico en los pacientes con BSI causadas por diferentes especies estreptocócicas.^{10,11} Además, los criterios de diagnóstico de las directrices de la *European Society of Cardiology* para la IE se realizan principalmente en función de los criterios modificados de Duke, incluidos los hemocultivos con solo estreptococos del grupo viridans o *S. bovis* como criterio principal de diagnóstico para la IE estreptocócica.^{10,12}

El término viridans se basa en el cultivo bacteriano que causa hemólisis verde en las placas de agar con sangre y está desactualizado y es incoherente ya que algunas de las especies estreptocócicas incluidas no causan hemólisis y otras especies pueden producir varios tipos diferentes de hemólisis.¹³ Por lo tanto, ante un paciente con una BSI estreptocócica específica, el médico está actualmente desprovisto de pruebas claras con respecto al riesgo de IE concomitante y, en consecuencia, es incierto cómo debe diferenciarse el proceso diagnóstico en estos pacientes. Por esta razón, la identificación de las especies estreptocócicas que tienen el mayor riesgo de causar IE tiene importantes implicaciones clínicas. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de la IE en las BSI estreptocócicas con respecto a la especie.

MÉTODOS

Todos los datos de apoyo están disponibles en el artículo y sus archivos complementarios en línea.

Fuentes de datos

En Dinamarca, se proporciona a cada residente un número de registro civil único y permanente, que permite la vinculación de los datos de varios registros nacionales.¹⁴ Se utilizaron 3 registros diferentes: *Danish Population Registry* (Registro danés de población), *Danish National Patient Registry* (Registro nacional danés de pacientes) y *Danish National Prescription Registry* (Registro nacional danés de prescripciones). El *Danish National Patient Registry* tiene información sobre cada hospitalización desde 1977, a partir de códigos de diagnóstico en el momento del alta. La información sobre las intervenciones quirúrgicas se añadió al registro en 1996, mediante el uso de la clasificación de intervenciones quirúrgicas del *Nordic Medico-Statistical Committee* (Comité médico-Estadístico Nórdico). Además, el *Danish National Prescription Registry* contiene información sobre cada receta vendida en las farmacias danesas, incluidos los datos sobre la fecha de expedición, la dosis, la cantidad y el tipo de fármaco de acuerdo con el sistema de clasificación química terapéutica anatómica (*Anatomic Therapeutic Chemical*).¹⁵ Estos registros son de alta calidad y tienen datos validados.¹⁶ El proyecto ha sido aprobado por la *Danish Data Protection Agency* (Agencia danesa de protección de datos) (código de aprobación 2007-58-015/GEH-2014-018 I-Suite número 02736). La aprobación ética no es necesaria para los estudios retrospectivos de registro en Dinamarca. Todos los datos utilizados para este estudio están en poder de Statistics Denmark, que también tiene derechos administrativos sobre los datos y cifra el número de identificación en todos los conjuntos de datos.



Población del estudio

Todos los pacientes ingresados con BSI estreptocócica en el período de 2008 a 2017 en la Región Capital de Dinamarca fueron cribados para su inclusión. La zona de captación correspondiente comprende aproximadamente 1,5 millones de personas. Se incluyeron pacientes con BSI estreptocócica de una sola especie y se excluyó a los pacientes menores de 18 años y los casos en los que la identificación de especies estreptocócicas no estaba disponible.

Los datos sobre la edad, el sexo y el estado vital de cada caso de BSI se obtuvieron del *Danish Population Registry* (Registro danés de población). Se excluyeron los casos en los que la identificación del paciente no era posible debido al número de registro civil temporal. Los datos sobre comorbilidades para cada caso de BSI se obtuvieron del *Danish National Patient Registry* (Registro nacional danés de pacientes) y se utilizaron los códigos de la *International Classification of Diseases* (Clasificación internacional de enfermedades).¹⁷ Los da-

tos sobre los medicamentos antes de la fecha de BSI se recuperaron del *Danish National Prescription Registry* (Registro nacional danés de prescripciones). Consulte la Tabla I en los Datos complementarios para acceder a todos los códigos de la *International Classification of Diseases*, procedimientos y químicos terapéuticos anatómicos utilizados en este estudio.

Identificación bacteriana

En colaboración con los departamentos de microbiología clínica, se obtuvo información sobre todos los hemocultivos positivos para estreptococos del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2017. Las especies se identificaron mediante el uso de los métodos estándar microbiológicos y con espectrometría de masa de tiempo de vuelo utilizando la desorción/ionización láser asistida por matriz como método primario desde 2010 (MS, Bruker, Bremen, Alemania).¹⁸ La información se obtuvo de la evaluación de laboratorio original y no se analizaron muestras *de novo*. A partir de la relación

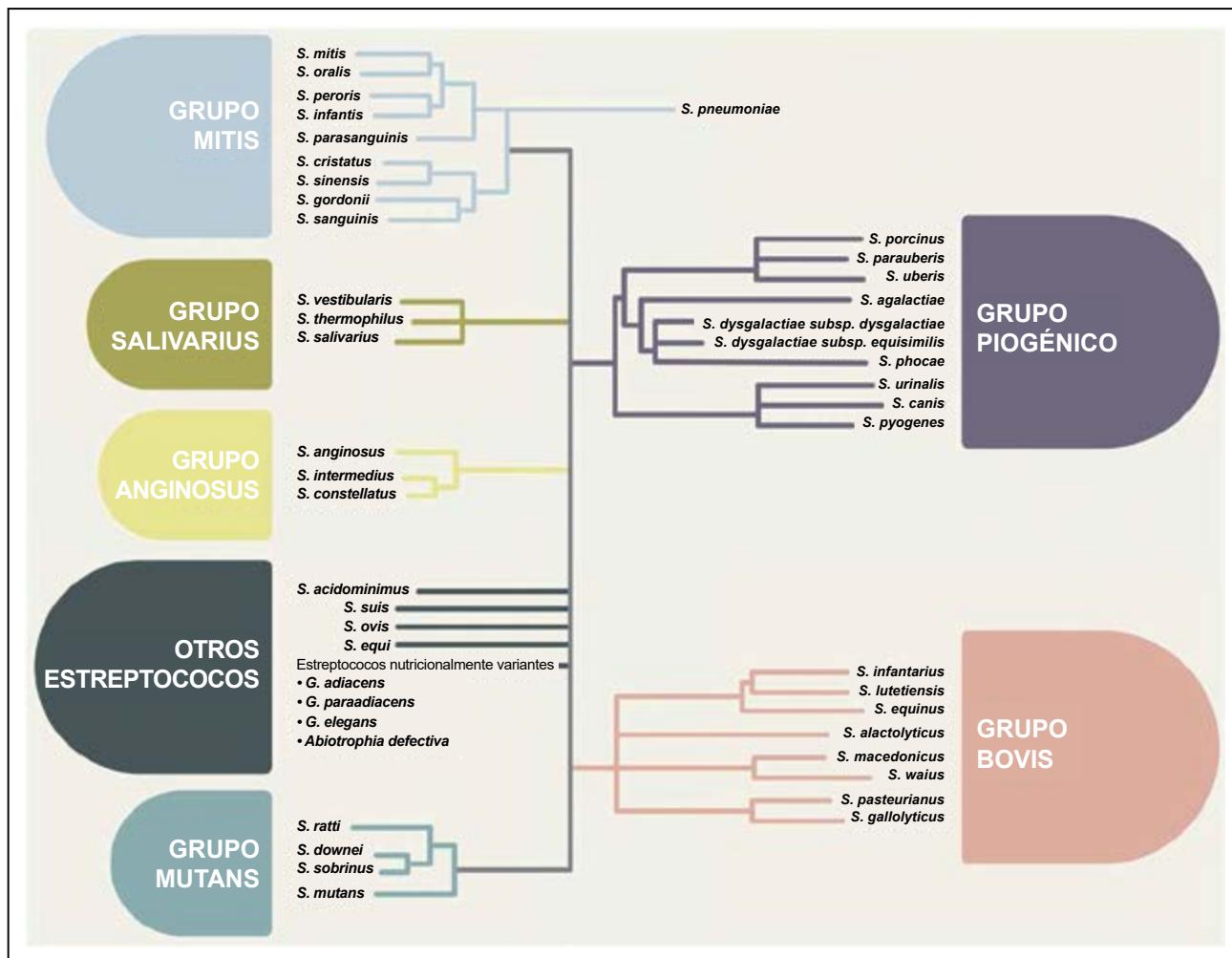


Figura 1. Agrupación de las especies estreptocócicas. La figura ilustra las especies estreptocócicas (S) divididas en grupos en función de su relación filogenética.⁷



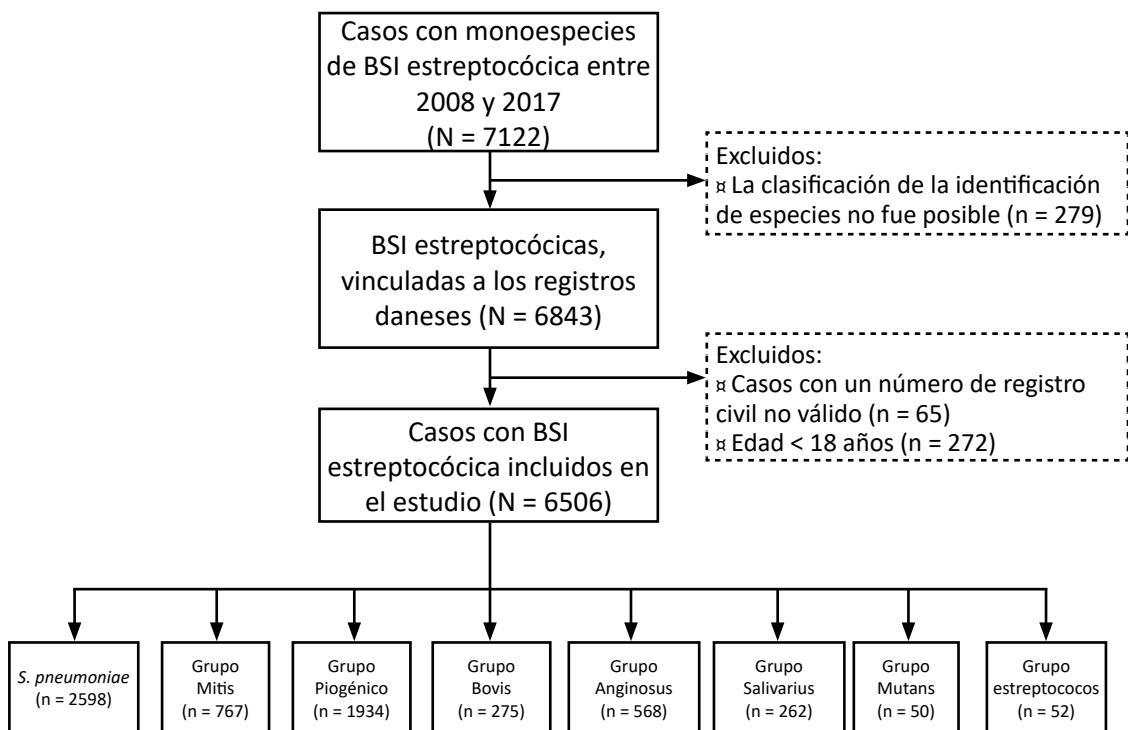


Figura 2. Inclusión de los pacientes.

La figura muestra un diagrama de flujo de la selección de pacientes. Se identificaron un total de 7122 casos de monoespecies de septicemia (BSI). La clasificación de la identificación de especies no estaba disponible en 279 casos. De los 6843 casos restantes, 65 casos tenían un número de registro civil no válido y 272 casos eran menores de 18 años.

filogenética, determinada por la secuenciación del gen 16-rRNA, los estreptococos se clasificaron con respecto a la especie y se dividieron en 8 grupos principales (Figura 1). *S. pneumoniae* está filogenéticamente relacionado con el grupo Mitis, pero generalmente se analiza por separado o no se incluye al evaluar la IE estreptocócica, por lo que se analizó *S. pneumoniae* por separado.^{19–21} Se analizaron conjuntamente *S. oralis* y *S. mitis* debido a una relación filogenética muy cercana y debido a que el resultado microbiológico se informa a menudo como *S. mitis/oralis*. Como resultado de muy pocos casos y de la estrecha relación filogenética, también se analizaron en combinación *S. cristatus* y *S. sinensis* del grupo Mitis. En nuestro estudio, se agruparon los estreptococos no clasificados como *S. suis*, *S. acidominimus* y *S. ovis* junto con los estreptococos nutricionalmente variantes, incluidos *Granulicatella adiacens* (*G. adiacens*), *Granulicatella paraadiacens* (*G. paraadiacens*), *Granulicatella elegans* (*G. elegans*) y *Abiotrophia defectiva*. A este grupo se denominó “otros estreptococos”.

Caso de BSI

La definición de un caso de BSI fue un paciente con, mínimamente, un frasco de hemocultivo positivo con una especie estreptocócica específica. La fecha inicial de cada caso fue la fecha de obtención de los hemo-

cultivos positivos y los hemocultivos positivos que se produjeron en un plazo de 14 días se consideraron parte del mismo episodio de BSI. Si un paciente tenía un nuevo episodio de BSI estreptocócica ocurrido más de 2 semanas después del primer episodio, este se consideró como un nuevo caso de BSI. Se estratificaron las BSI estreptocócicas en común (> 5%), moderadamente común (1% a 5%), infrecuente (0,1% a 1%) y raras (< 0,1%), de acuerdo con la parte de las BSI totales causadas por las diferentes especies estreptocócicas.

Diagnóstico de la IE

Los casos de EI se identificaron mediante el uso de los códigos de la *International Classification of Diseases–10* (Clasificación Internacional de Enfermedades-10) primarios y secundarios (I33, I38 e I39.8) del *Danish National Patient Registry*. Durante el período de estudio, el tratamiento estándar para la IE en Dinamarca fue el de antibióticos intravenosos durante un mínimo de 4 semanas durante el ingreso, ya que no se utilizó un tratamiento con antibióticos parenterales ambulatorios ni un tratamiento oral ambulatorio (el tratamiento de la endocarditis oral parcial se implementó en 2019 después del período del estudio). Por lo tanto, al definir pacientes con IE, se utilizó un criterio de ingreso mínimo de 2 semanas para reducir el número de diagnósticos falsos positivos y obtener un valor predictivo positivo > 90%



como se demostró anteriormente en los registros daneses.^{22,23} Para dar cuenta de las muertes por IE ocurridas en las primeras 2 semanas también incluimos a todos los pacientes con un diagnóstico de IE que murieron en los primeros 14 días del ingreso. Se consideró que la IE estaba relacionada con la BSI estreptocócica cuando los hemocultivos positivos se produjeron dentro del ingreso de la IE o hasta 30 días antes del ingreso de la IE. De esta manera, la prevalencia de la IE se evaluó en el momento de la BSI de forma transversal mediante la evaluación de la proporción de pacientes con IE concomitante.

Estadísticas

Se presentaron los datos basales para los casos de BSI para todas las especies estreptocócicas que representan > 0,5% del total de la BSI. Los datos categóricos se expresaron como frecuencias y porcentaje (%), mientras que las variables continuas se presentaron como media \pm DE. La prevalencia de la IE se calculó como casos de BSI asociados a la IE divididos por el número total de casos de BSI en la cohorte total y en las diferentes especies estreptocócicas, respectivamente. La prevalencia de la IE se presentó con un intervalo de confianza (IC) del 95%. A partir de la prevalencia de la IE, se clasificaron todas las diferentes especies estreptocócicas como portadoras de un riesgo bajo (< 3%), moderado (3% a 10%), alto (10% a 30%) o muy alto (> 30%) de IE.

Un análisis de regresión logística multifactorial para el riesgo de la IE en la BSI con diferentes especies estreptocócicas ajustadas por la edad, el sexo, ≥ 3 frascos de hemocultivo positivos, valvulopatía nativa, válvula protésica, IE anterior y dispositivo cardíaco, se realizó con *S. pneumoniae* como especie de referencia. Los resultados se presentaron como oportunidad relativa (OR) con IC del 95%.

En un análisis de sensibilidad, se consideró que una BSI formaba parte de la misma evolución de la enfermedad si se identificaba la misma especie en un plazo de 21 días en lugar de los 14 días originales. Además, en un análisis de sensibilidad de la asociación a la IE, el período de admisión de la BSI a la IE varió de 30 días a 14 y 60 días, alternativamente. En un tercer análisis de sensibilidad incluimos solo el primer caso de BSI de un episodio de IE. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el *software* estadístico SAS, versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EE. UU.).

RESULTADOS

Datos de inclusión y características de los pacientes

Se incluyeron 6506 casos de BSI en 6224 pacientes únicos, de los cuales 236 pacientes tenían > 1 caso de

Tabla 1. Características de referencia

	Características demográficas		Comorbilidades*			
	Edad, media (DE)	Sexo masculino, n (%)	Valvulopatía nativa, [†] n (%)	Válvula protésica, n (%)	IE previa, n (%)	Dispositivo cardíaco, [‡] n (%)
Todas las BSI (N = 6506)	68,1 (16,2)	3437 (52,8)	314 (4,8)	211 (3,2)	93 (1,4)	299 (4,6)
<i>S. pneumoniae</i> (n = 2598)	67,3 (16,2)	1237 (47,6)	85 (3,3)	37 (1,4)	19 (0,7)	93 (3,6)
<i>S. dysgalactiae</i> (n = 901)	72,0 (14,1)	521 (57,8)	52 (5,8)	34 (3,8)	14 (1,6)	62 (6,9)
<i>S. pyogenes</i> (n = 592)	64,4 (17,7)	283 (47,8)	10 (1,7)	10 (1,7)	4 (0,7)	26 (4,4)
<i>S. agalactiae</i> (n = 441)	67,7 (16,9)	233 (52,8)	20 (4,5)	14 (3,2)	8 (1,8)	11 (2,5)
<i>S. anginosus</i> (n = 437)	66,6 (15,7)	261 (59,7)	17 (3,9)	< 4	6 (1,4)	14 (3,2)
<i>S. mitis/oralis</i> (n = 408)	66,8 (17,6)	240 (58,8)	30 (7,4)	22 (5,4)	10 (2,5)	21 (5,2)
<i>S. gallolyticus</i> (n = 225)	73,9 (12,2)	140 (62,2)	28 (12,4)	29 (12,9)	10 (4,4)	27 (12,0)
<i>S. salivarius</i> (n = 191)	68,4 (16,4)	106 (55,5)	13 (6,8)	6 (3,1)	< 4	9 (4,7)
<i>S. sanguinis</i> (n = 133)	71,5 (14,2)	82 (61,7)	16 (12,0)	20 (15,0)	7 (5,3)	13 (9,8)
<i>S. parasanguinis</i> (n = 107)	66,8 (15,8)	59 (55,1)	7 (6,5)	< 4	< 4	4 (3,7)
<i>S. gordonii</i> (n = 95)	69,3 (15,8)	56 (59,0)	15 (12,8)	9 (9,5)	4 (4,2)	< 4
<i>S. constellatus</i> (n = 91)	65,5 (16,6)	59 (64,8)	< 4	< 4	< 4	< 4
<i>S. mutans</i> (n = 48)	71,9 (18,1)	23 (47,9)	7 (14,6)	4 (8,3)	< 4	4 (8,3)
<i>S. thermophilus</i> (n = 45)	71,3 (14,7)	24 (53,3)	< 4	< 4	< 4	< 4
<i>G. adiacens</i> (n = 41)	69,6 (14,8)	26 (63,4)	< 4	< 4	< 4	< 4
<i>S. intermedius</i> (n = 40)	65,3 (16,3)	23 (57,5)	< 4	< 4	< 4	< 4

BSI (*bloodstream infection*) indica septicemia; IE (*infective endocarditis*), endocarditis infecciosa.

*Antecedentes médicos previos a la IE.

[†]Valvulopatía nativa sin válvula protésica.

[‡]Dispositivo electrónico implantable cardíaco.



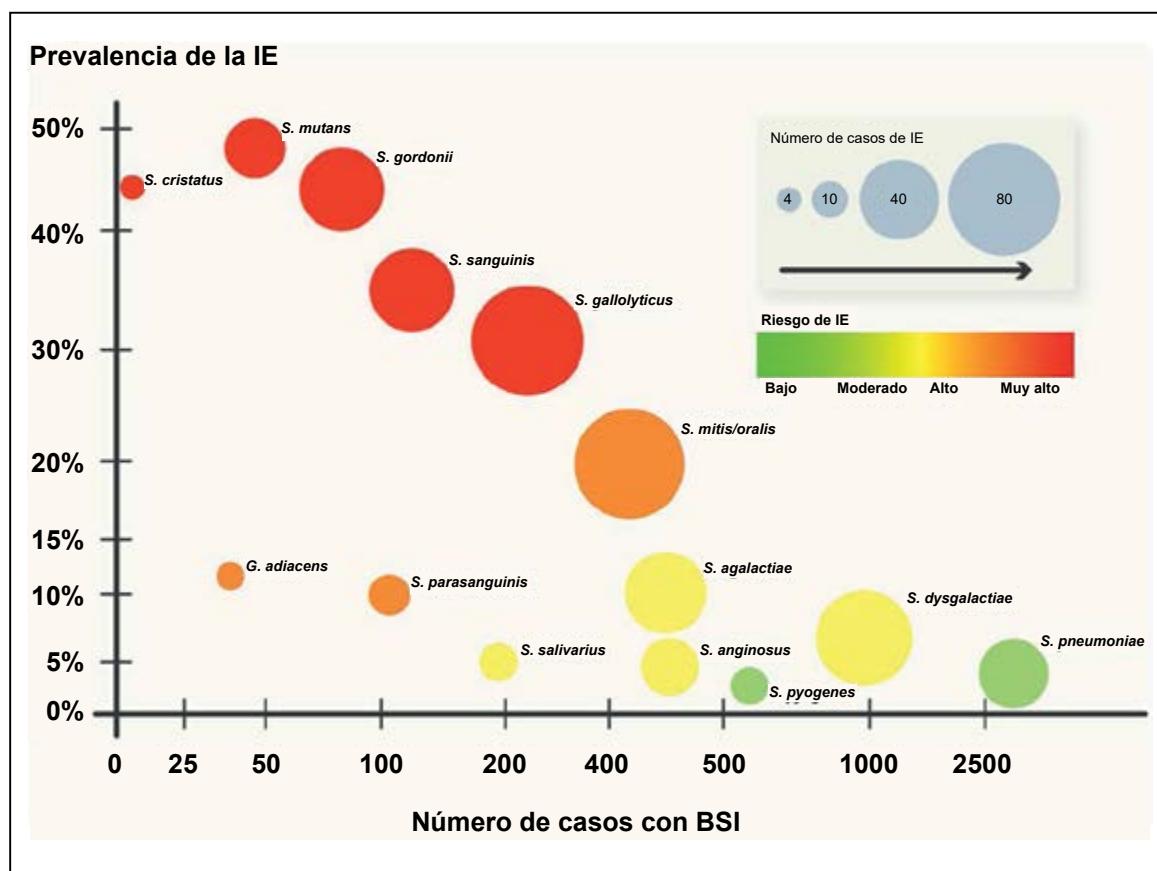


Figura 3. Prevalencia de la endocarditis infecciosa en la septicemia con diferentes especies estreptocócicas.

La figura muestra la prevalencia de la endocarditis infecciosa (IE) en la septicemia (BSI, *bloodstream infections*) con diferentes especies de estreptococos. El eje horizontal (desproporcionado) muestra el número de casos de BSI y el eje vertical, la prevalencia de la IE. El tamaño de cada círculo representa la cantidad numérica de casos de IE según la especie específica. El área de cada círculo es proporcional con el número de casos de IE con un intervalo de 4 a 80 casos. La escala de color de verde a rojo destaca la creciente prevalencia de la IE.

BSI con una mediana de 332 días (rango intercuartílico 102 a 869) entre el primer y el segundo episodio. La figura 2 muestra un diagrama de flujo de la selección de los pacientes. La edad media de toda la población fue de 68,1 años (DE 16,2), con la edad media más baja en los pacientes con BSI por *S. pyogenes* y la edad media más alta en los pacientes con BSI por *S. gallolyticus* (antes *S. bovis*) (Tabla 1). En la cohorte total hubo ligeramente más varones (52,8%), pero varias especies fueron más comunes en las mujeres (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. mutans*). Los pacientes con BSI por *S. mutans* presentaron la mayor prevalencia de valvulopatía nativa ($n = 7$, 14,6%), mientras que los pacientes con BSI por *S. sanguinis* tuvieron la mayor prevalencia de válvulas protésicas ($n = 20$, 15,0%) y de IE anterior ($n = 7$, 5,3%). El dispositivo cardíaco fue más común en las especies con la edad media más alta y se observó con la prevalencia más alta en los casos de BSI por *S. gallolyticus* BSI ($n = 27$, 12,0%; Tabla 1). En la tabla II de los datos complementarios se presentan comorbilidades adicionales, como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, cáncer, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, nefropatía y diálisis renal.

Prevalencia de la IE con respecto al grupo estreptocócico

La prevalencia de la IE en la cohorte total fue del 7,1% (IC del 95%, 6,5–7,8). La edad media de los pacientes con IE fue de 69,0 años (DE 14,8) y el 66,0% eran varones. La mediana de la permanencia en los pacientes con IE fue de 37 días (rango intercuartílico entre 30 y 46). En el grupo Mitis (sin *S. pneumoniae*) la prevalencia de la IE fue del 23,8%, con un intervalo de 0% a 44% según la especie específica. En el grupo piogénico, la prevalencia combinada de la IE fue del 5,6% con un intervalo del 2% al 9%. En el grupo anginosus la prevalencia fue de 4,2% con una diseminación en diferentes niveles de 0% a 5%. En el grupo Bovis, la prevalencia de la IE agregada fue del 26,9%, y varió entre el 0% y el 30% entre las especies. En el grupo de Salivarius la prevalencia de IE fue del 5,7% con un intervalo de 4% a 7% y en el grupo de otros estreptococos la preva-



Tabla 2. Prevalencia de la endocarditis infecciosa

	Riesgo bajo (< 3%)	Riesgo moderado (3% a 10%)	Riesgo alto (10% a 30%)	Riesgo muy alto (> 30%)	Número de BSI (N = 6506)
BSI comunes					n > 325 (> 5%)
<i>S. pneumoniae</i> , n (%) [IC del 95%]	30 (1,2 [0,8–1,6])				2598
<i>S. dysgalactiae</i> , n (%) [IC del 95%]		58 (6,4 [4,9–8,2])			901
<i>S. pyogenes</i> , n (%) [IC del 95%]	11 (1,9 [0,9–3,3])				592
<i>S. agalactiae</i> , n (%) [IC del 95%]		40 (9,1 [6,6–12,1])			441
<i>S. anginosus</i> , n (%) [IC del 95%]		21 (4,8 [3,0–7,3])			437
<i>S. mitis/oralis</i> , n (%) [IC del 95%]			79 (19,4 [15,6–23,5])		408
BSI moderadamente comunes					n = 65–325 (1% a 5%)
<i>S. gallolyticus</i> , n (%) [IC del 95%]				68 (30,2 [24,3–36,7])	225
<i>S. salivarius</i> , n (%) [IC del 95%]		11 (5,8 [2,9–10,1])			191
<i>S. sanguinis</i> , n (%) [IC del 95%]				46 (34,6 [26,6–43,3])	133
<i>S. parasanguinis</i> , n (%) [IC del 95%]			11 (10,3 [5,2–17,7])		107
<i>S. gordonii</i> , n (%) [IC del 95%]				42 (44,2 [34,0–54,8])	95
<i>S. constellatus</i> , n (%) [IC del 95%]		< 4 (> 3)			91
BSI infrecuentes					n = 7–64 (0,1% a 1%)
<i>S. mutans</i> , n (%) [IC del 95%]				23 (47,9 [33,3–62,8])	48
<i>S. thermophilus</i> , n (%) [IC del 95%]		< 4 (> 3)			45
<i>G. adiacens</i> , n (%) [IC del 95%]			5 (12,2 [4,1–26,2])		41
<i>S. intermedius</i> , n (%) [IC del 95%]	0				40
<i>S. vestibularis</i> , n (%) [IC del 95%]		< 4 (> 3)			26
<i>S. lutetiensis</i> , n (%) [IC del 95%]		< 4 (> 3)			23
<i>S. infantarius</i> , n (%) [IC del 95%]			< 4 (> 10)		14
<i>S. equinus</i> , n (%) [IC del 95%]			< 4 (> 10)		12
<i>S. peroris</i> , n (%) [IC del 95%]	0				10
<i>S. cristatus/S. sinensis</i> , n (%) [IC del 95%]				4 (44,4 [13,7–78,8])	9
BSI raras					n < 7 (< 0,1%)
<i>S. massiliensis</i> , n (%) [IC del 95%]	0				5
<i>G. elegans</i> , n (%) [IC del 95%]	0				5
<i>S. pluranimalium</i> , n (%) [IC del 95%]	0				< 4
<i>S. equi</i> , n (%) [IC del 95%]	0				< 4
<i>S. sobrinus</i> , n (%) [IC del 95%]	0				< 4
<i>S. suis</i> , n (%) [IC del 95%]	0				< 4
<i>S. alactolyticus</i> , n (%) [IC del 95%]	0				< 4

BSI (bloodstream infection) indica septicemia.

lencia de la IE fue del 8,8% con un intervalo del 0% al 12% (Figura 1 en los Datos complementarios).

Prevalencia de la IE con respecto a las especies

En la BSI causada por las especies estreptocócicas más comunes, *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* tuvieron una prevalencia baja (< 3%) de IE; *S. dysgalactiae*, *S. anginosus* y *S. agalactiae* tuvieron una prevalencia moderada (3% a 10%) de IE; y *S. mitis/oralis* una alta prevalencia (10% a 30%) de IE (Figura 3). En las causas moderadamente comunes de BSI, la prevalencia de IE fue muy alta (> 30%) en *S. gallolyticus*, *S. sanguinis* y

S. gordonii. En las restantes BSI moderadamente comunes, *S. parasanguinis* tuvo una alta prevalencia de IE mientras que *S. salivarius* tuvo una moderada prevalencia de IE. En las causas poco comunes de BSI, la prevalencia de la IE fue muy alta en *S. mutans* y alta en *G. adiacens*. En la BSI rara, no hubo casos de IE (Tabla 2 y Figura 3).

Intervención quirúrgica de las válvulas y mortalidad

En la cohorte total de pacientes con IE, el 20,3% (n = 94) se sometió a la intervención quirúrgica de reemplazo valvular, en donde los pacientes con IE por *S. gor-*



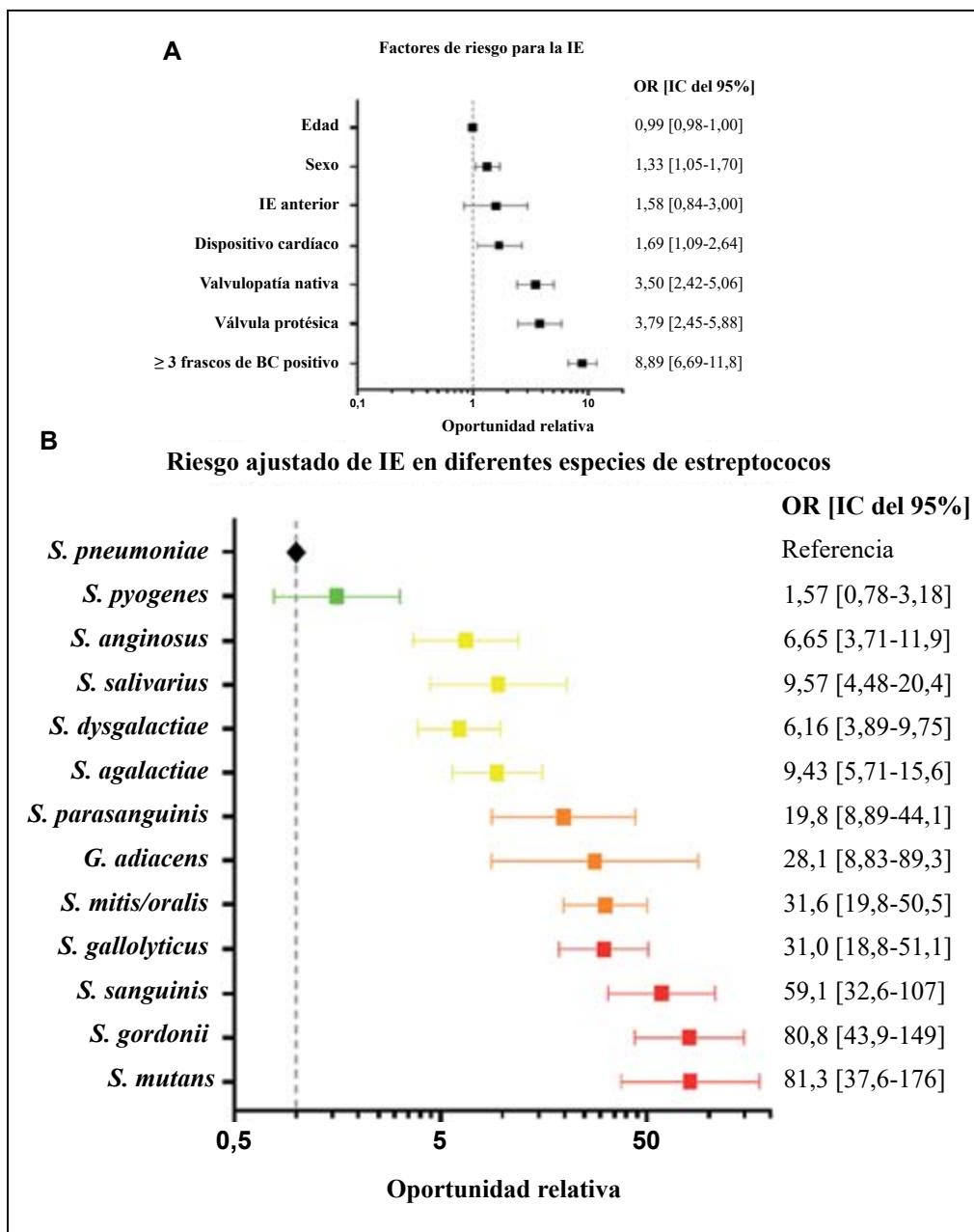


Figura 4. Riesgo de endocarditis infecciosa en septicemias estreptocócicas según los factores de riesgo y las diferentes especies estreptocócicas. Análisis de regresión logística multifactorial del riesgo de endocarditis infecciosa (IE, *infective endocarditis*) en septicemias estreptocócicas (BSI, *bloodstream infections*). **A**, El riesgo de IE según la edad, el sexo, ≥ 3 frascos de hemocultivos (BC, *blood culture*) positivos, valvulopatía nativa, válvula protésica, IE anterior y dispositivo cardíaco. **B**, El riesgo de IE en diferentes especies estreptocócicas ajustado para los factores en **A** y con BSI por *S. pneumoniae* como referencia. Los resultados se presentan como oportunidad relativa (OR; IC del 95%).

donii ($n = 13$, 31,0%) tuvieron la mayor prevalencia de intervenciones quirúrgicas, mientras que los pacientes con IE por *S. dysgalactiae* ($n = 7$, 12,1%) tuvieron la menor prevalencia (Figura II en los datos complementarios). La mortalidad total a 1 año en pacientes con IE fue del 22,7% ($n = 105$), con la mortalidad más alta en los pacientes con IE por *S. dysgalactiae* ($n = 17$, 29,3%) y la mortalidad más baja en los pacientes con IE por *S. gallolyticus* ($n = 9$, 13,2%; Figura II en los datos complementarios).

Análisis de sensibilidad

En los análisis de sensibilidad que variaron el período entre la admisión de IE y BSI de 30 días a 14 y 60 días, la prevalencia de la IE se mantuvo estable en las diferentes especies estreptocócicas (Tabla III en los datos complementarios). Los resultados generales también se mantuvieron sin cambios en el análisis de sensibilidad, incluido solo 1 caso de BSI por admisión de IE (Tabla III de los datos complementarios). El análisis de sensibilidad que amplía un caso de BSI para incluir todos los



hemocultivos positivos de 21 días tampoco cambió los resultados significativamente (no se muestran datos).

Factores de riesgo para la IE

Se realizó un análisis de regresión logística multifactorial, ajustado para los posibles factores de confusión, para evaluar el riesgo de la IE según los factores del anfitrión y las especies infectantes. Mostró que ≥ 3 frascos de hemocultivos positivos, válvula protésica, valvulopatía nativa, dispositivo cardíaco y sexo masculino se asociaban significativamente a la IE (Figura 4A). Además, mostró que todas las especies excepto *S. pyogenes* tenían un riesgo significativamente mayor de IE en comparación con *S. pneumoniae* cuando se ajustaban para los factores de riesgo (Figura 4B).

DISCUSIÓN

Este estudio examinó la prevalencia de la IE con BSI estreptocócica. Los tres resultados principales fueron: (1) el riesgo de IE dependía de la especie estreptocócica infecciosa; (2) las BSI estreptocócicas más comunes tenían una prevalencia relativamente baja de IE y (3) la tasa de prevalencia de la IE en los grupos estreptocócicos fue considerable y, por lo tanto, el riesgo de IE debe evaluarse con respecto a las especies.

Un estudio reciente de Kim et al incluyó a 296 pacientes con IE estreptocócica y encontró que el grupo de Mitis (99 casos, 33%) y el grupo Pyogenic (50 casos, 17%) fueron las causas más frecuentes de la IE.⁸ Sin embargo, los autores no incluyeron a los pacientes con BSI estreptocócica sin IE para calcular la prevalencia de IE. En otro estudio, Nilson et al investigaron la distribución de especies estreptocócicas en una cohorte nacional de 201 pacientes con IE y la compararon con otra cohorte de 850 pacientes con BSI estreptocócicas sin IE de una región más pequeña.⁹ Encontraron que el grupo de Mitis y el grupo de Mutans se asociaban con la IE, pero no pudieron evaluar la prevalencia real de la IE en las especies diferentes. Además, no incluyeron el grupo de Pyogenic y solo pudieron identificar el 26% (201 de 774) de los casos de IE con respecto a la especie.⁹

Nuestro estudio se llevó a cabo en un ámbito poblacional en el que se usaron datos microbiológicos completos para incluir a los pacientes con BSI estreptocócicas. Pudimos identificar $> 95\%$ de todas las BSI en el contexto de las especies e incluimos todas las especies de estreptococos, como el grupo piogénico y *S. pneumoniae*. Al lograr una identificación más precisa de las especies, hemos superado la limitación de los estudios anteriores que carecían de la codificación para diferentes estreptococos del grupo viridans o que no han podido distinguir los estreptococos con respecto a la especie. Al evaluar la prevalencia de la IE en cuanto a

los grupos, se observaron diferencias significativas entre las especies estreptocócicas dentro del mismo grupo. Esto ilustra claramente por qué la prevalencia de la IE no debe evaluarse en los grupos sino investigarse en el contexto de la especie. Esto también es relevante para los médicos, ya que la mayoría de los departamentos de microbiología pueden proporcionar resultados de hemocultivos con respecto a la especie. Al evaluar el diagrama de prevalencia de IE (Figura 3), es evidente que las BSI más comunes tienen un riesgo de IE bajo a moderado. No obstante, al evaluar la carga de los casos de IE (tamaño del círculo), debe considerarse que *S. agalactiae* y *S. dysgalactiae* contribuyen con un número considerable de casos de IE a pesar de su prevalencia moderada. De conformidad con los estudios anteriores, *S. mitis/oralis* es una BSI común con una alta prevalencia de IE y en nuestro estudio es la causa más frecuente de IE. En las BSI moderadamente comunes, *S. gallolyticus*, *S. sanguinis* y *S. gordonii* tienen un riesgo muy alto de IE y cada una contribuye a una cantidad sustancial de casos de IE.

Al evaluar el riesgo de IE en las BSI estreptocócicas, las características del paciente también son muy importantes. En nuestro estudio, los pacientes infectados con algunas de las especies de alto riesgo eran mayores (*S. mutans*, *S. gallolyticus* y *S. sanguinis*) mientras que otros pacientes de alto riesgo tenían una edad media inferior (*S. mitis/oralis* y *S. gordonii*). Esta diferencia de la edad se ilustró aún más por el hecho de que la edad no pronosticaba de manera independiente la IE en nuestro modelo multifactorial. Este resultado coincide con los estudios anteriores que evalúan el riesgo de la IE en los pacientes con septicemia en los que no se encontró que la edad fuera un factor predisponente independiente de la IE.^{19,24-26} La mayoría de las especies de alto riesgo de BSI se asociaron a una proporción de varones de aproximadamente el 60%, pero la BSI por *S. mutans* se asoció a una mayor proporción de las mujeres. Al evaluar la valvulopatía previa (ya sea la valvulopatía nativa o la válvula protésica), 4 de las especies (*S. mutans*, *S. gallolyticus*, *S. sanguinis* y *S. gordonii*) asociadas con la prevalencia más alta de IE también tuvieron la prevalencia más alta de la valvulopatía combinada ($> 20\%$). Sin embargo, en la BSI por *S. mitis/oralis*, la prevalencia de valvulopatía nativa (7%) y válvula protésica (5%) fue comparable a varias especies con menor riesgo de IE (*S. salivarius*, *S. parvasanguinis*, *S. dysgalactiae* y *S. agalactiae*). Debido a la heterogeneidad de las características de los pacientes entre especies, se realizó un análisis multifactorial para evaluar en qué grado el riesgo de la IE dependía de las especies infectantes. Al ajustar los factores de riesgo conocidos para la IE, aún era evidente que las especies estreptocócicas individuales tenían una función importante en el riesgo de la IE. Al usar *S. pneu-*



moniae como referencia, todas las especies excepto *S. pyogenes* tenían un riesgo significativamente mayor de IE. El análisis multifactorial apoya los resultados de la prevalencia de la IE al mostrar un patrón similar y al vincular el agente infeccioso en el contexto de especie con el riesgo de IE independiente de los factores de riesgo comprobados.

Para evaluar las posibles implicaciones clínicas de estos hallazgos, es importante discutir el desafío clínico diario de decidir cuándo realizar la ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) o transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) en los pacientes con BSI estreptocócica. Para abordar este desafío, Sunnerhagen et al crearon una puntuación (la puntuación HANDOC) a partir de 339 casos de BSI estreptocócica no β hemolítica, incluidos 26 casos de IE.¹⁹ El objetivo del HANDOC es guiar el uso de la ecocardiografía mediante la evaluación de 6 factores: soplo cardíaco o valvulopatía, etiología, número de cultivos, duración de los síntomas, solo 1 especie y adquisición comunitaria. La validación externa de la puntuación mostró una alta sensibilidad.²⁷ Sin embargo, el estudio fue limitado por incluir solo pocos casos de IE, sin incluir todas las diferentes especies estreptocócicas, sin diferenciar entre cuándo realizar TTE o TEE, y por identificar cero casos de *S. anginosus* IE (0 de 105 BSI).¹⁹ En nuestra cohorte más grande encontramos una prevalencia de IE de casi el 5% en los casos infectados con *S. anginosus* (21 de 431 BSI), lo que indica que un hallazgo de esta especie no debe conducir a una reducción directa en la puntuación de HANDOC que se aparta de la indicación de realización de la ecocardiografía.

Tanto en la BSI por *Staphylococcus aureus* como por *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), se ha recomendado un uso más amplio de la ecocardiografía, a partir de los estudios que han encontrado una prevalencia de la IE de alrededor del 15% al 25%.^{24,28,29} Por otra parte, en un estudio nacional recientemente publicado se encontró una prevalencia de la IE del 16,7% en *E. faecalis*, del 10,1% en *Staphylococcus aureus* y del 7,3% en la BSI estreptocócica, lo que llevó a los autores a indicar que la detección de la IE en todos estos pacientes parece razonable.³

Sin embargo, como se ha demostrado en nuestro estudio, el riesgo de la IE estreptocócica es muy dependiente de las especies que causan la BSI y, por lo tanto, el proceso diagnóstico debe diferenciarse. Con aproximadamente 6500 BSI estreptocócicas, tuvimos suficientes números para evaluar la prevalencia de la IE en el contexto de especie y para estratificar aún más la especie de acuerdo con la prevalencia de la IE en riesgo bajo, moderado, alto o muy alto de IE. Como se indica en las directrices de la *European Society of Cardiology* y de la *American Heart Association*, la evaluación clíni-

ca es fundamental en la decisión de realizar TTE y TEE como parte de las pruebas iniciales en pacientes con presunción de IE.^{10,11} Además de la evaluación clínica, indicamos evitar el uso del término *viridans streptococci* y, más bien, estratificamos a los pacientes de acuerdo con las especies estreptocócicas y el riesgo asociado de IE. A partir de nuestros resultados, nos parece razonable realizar TTE y TEE en todos los pacientes con BSI estreptocócica con riesgo alto o muy alto de IE. En los pacientes con BSI estreptocócicas con riesgo moderado de IE, la decisión de realizar la ecocardiografía debe evaluarse cuidadosamente en función de la sospecha clínica y los factores de riesgo adicionales para la IE. En los estreptococos con una baja prevalencia de IE, parece adecuado anticipar la evolución clínica y solo realizar la ecocardiografía por adelantado en caso de sospecha clínica alta o persistente.

Limitaciones

Nuestro estudio se realizó parcialmente a partir de registros, lo que introdujo la limitación de que el diagnóstico de la IE se hizo en función de los códigos de alta de la *International Classification of Diseases–10* (Clasificación Internacional de Enfermedades–10). Sin embargo, el método aplicado se ha validado con un valor predictivo positivo del 90%.²²

Debido a la configuración del registro, solo pudimos identificar una asociación entre las BSI y los episodios de IE, y no se pudo trazar una cierta relación causal. En consecuencia, se realizaron análisis de sensibilidad que variaron el tiempo transcurrido entre la BSI y el episodio de IE y se encontró que los resultados clave no se vieron afectados.

El estudio actual se realizó en un entorno geográfico específico en Escandinavia y es probable que la prevalencia de IE según las especies estreptocócicas sea diferente en otras regiones del mundo. Los datos sobre TTE y TEE no estaban disponibles en los registros. Dado que la ecocardiografía es fundamental para diagnosticar la IE, es importante saber si ciertas especies se examinaron con menos frecuencia con la ecocardiografía, lo que aumenta la probabilidad de casos de IE perdidos. Desde este punto de vista, la prevalencia de la IE debe interpretarse como una estimación conservadora.

Conclusiones

La prevalencia de IE en las BSI estreptocócicas fue altamente dependiente de las especies con la mayor prevalencia de IE y el mayor riesgo asociado de IE después de ajustar los factores de riesgo de IE observados en *S. mutans*, *S. gordonii*, *S. sanguinis*, *S. gallolyticus* y *S. mitis/oralis*. Nuestros datos pueden ayudar a guiar la práctica clínica en el enfoque diagnóstico de la IE en los pacientes con BSI estreptocócica.



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 7 de marzo de 2020; aceptado el 29 de mayo de 2020.

Los Datos complementarios disponibles solo en línea, los *podcasts* y la transcripción están disponibles con este artículo en <http://circ.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/circulationaha.120.046723>.

Correspondencia

Sandra Chamat-Hedemand, MD, Department of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Sygehusvej 10, 4000 Roskilde, Dinamarca. Email sanch@regionsjaelland.dk

Afiliaciones

Department of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Dinamarca (S.C.-H., N.E.B.). Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital Herlev-Gentofte, Hellerup, Dinamarca (S.C.-H., A.D., L.B.O., T.K.L., G.G.). Department of Cardiology, The Heart Centre, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Dinamarca (L.Ø., E.F.). Department of Clinical Microbiology, Copenhagen University Hospital Herlev-Gentofte, Dinamarca (M.A., J.B.). The Danish Heart Foundation, Copenhagen, Dinamarca (G.G.). Department of Cardiology and Clinical Research, Nordsjællands Hospital, Hillerød, Dinamarca (C.T.-P.). Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Dinamarca (C.T.-P.). Institute of Clinical Medicine, Copenhagen, Dinamarca (N.E.B.). Clinical Institute, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca (N.E.B.).

Fuentes de financiación

Este trabajo fue apoyado por Research Council y Department of Cardiology de Herlev-Gentofte University Hospital.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

Materiales complementarios

Tablas I-III de los datos complementarios
Figuras I-II de los datos complementarios

BIBLIOGRAFÍA

- Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2070–2076. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.518
- Erdem H, Puca E, Ruch Y, Santos L, Ghanem-Zoubi N, Argemi X, Hansmann Y, Guner R, Tonziello G, Mazzucotelli JP, et al. Portraying infective endocarditis: results of multinational ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1753–1763. doi: 10.1007/s10096-019-03607-x
- Østergaard L, Bruun NE, Voldstedlund M, Arpi M, Andersen CØ, Schönheyder HC, Lemming L, Rosenvinge F, Valeur N, Søgaard P, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with positive blood cultures: a Danish nationwide study. *Eur Heart J*. 2019;40:3237–3244. doi:10.1093/eurheartj/ehz327
- Habib G, Erba PA, lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, Popescu BA, Prendergast B, Tornos P, Sadeghpour A, et al; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:3222–3232. doi:10.1093/eurheartj/ehz620
- Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, Pérez-García CN, San Román JA, Maroto L, Macaya C, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: a populationbased study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2795–2804. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.005
- Hoshino T, Fujiwara T, Kilian M. Use of phylogenetic and phenotypic analyses to identify nonhemolytic streptococci isolated from bacteremic patients. *J Clin Microbiol*. 2005;43:6073–6085. doi:10.1128/JCM.43.12.6073-6085.2005
- Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:613–630. doi:10.1128/cmr.15.4.613-630.2002
- Kim SL, Gordon SM, Shrestha NK. Distribution of streptococcal groups causing infective endocarditis: a descriptive study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91:269–272. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.02.015
- Nilson B, Olaison L, Rasmussen M. Clinical presentation of infective endocarditis caused by different groups of non-beta haemolytic streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:215–218. doi:10.1007/s10096-015-2532-5
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, lung B, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1486. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–638. doi:10.1086/313753
- Doern CD, Burnham CA. It's not easy being green: the viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3829–3835. doi: 10.1128/JCM.01563-10
- Schmidt M, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish Civil Registration System as a tool in epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:541–549. doi:10.1007/s10654-014-9930-3
- Wallach Kildemoes H, Toft Sørensen H, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health*. 2011;39:38–41. doi:10.1177/1403494810394717
- Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol*. 2015;7:449–490. doi:10.2147/CLEP.S91125
- Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J, Mellemkjoer L, Olsen JH. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull*. 1999;46:263–268.
- Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G, Prod'hom G. Performance of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1549–1554. doi:10.1128/JCM.01794-09
- Sunnerhagen T, Törnell A, Vikbrant M, Nilson B, Rasmussen M. HANDOC: a handy score to determine the need for echocardiography in non-β-hemolytic streptococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2018;66:693–698. doi: 10.1093/cid/cix880
- Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, Eurich DT. Risk factors for pneumococcal endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:277–280. doi:10.1007/s10096-017-3128-z
- Egea V de, Muñoz P, Valerio M, Alarcón A de, Lepe JA, Miró JM, Gálvez-Acebal J, García-Pavía P, Navas E, Goenaga MA, et al. Characteristics and outcome of *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in the XXI century: a systematic review of 111 cases (2000–2013). *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1562. doi: 10.1097/MD.0000000000001562
- Østergaard L, Adelborg K, Sundbøll J, Pedersen L, Loldrup Fosbøl E, Schmidt M. Positive predictive value of infective endocarditis in the Danish National Patient Registry: a validation study. *Epidemiol Infect*. 2018;146:1965–1967. doi: 10.1017/S0950268818001401
- Sundbøll J, Adelborg K, Munch T, Frøsløv T, Sørensen HT, Bøtker HE, Schmidt M. Positive predictive value of cardiovascular diagnoses in the Danish National Patient Registry: a validation study. *BMJ Open*. 2016;6:e012832. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012832
- Dahl A, Iversen K, Tonder N, Hoest N, Arpi M, Dalsgaard M, Chehri M, Soerensen LL, Fanoe S, Junge S, et al. Prevalence of infective endocarditis in *Enterococcus faecalis* bacteremia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:193–201. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.059
- Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Créixems M, Bermejo J, Fernández-Cruz A, Fernández-Avilés F, Muñoz P; Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;60:528–535. doi: 10.1093/cid/ciu872



26. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, Sohail MR. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): scoring system to guide use of echocardiography in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;61:18–28. doi: 10.1093/cid/civ235
27. Sunnerhagen T, Andersen MH, Bruun NE, Bundgaard H, Iversen KK, Rasmussen M. External validation of the HANDOC score – high sensitivity to identify patients with non-beta-haemolytic streptococcal endocarditis. *Infect Dis*. 2020;52:54–57. doi: 10.1080/23744235.2019.1679388
28. Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schønheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:414–420. doi: 10.1093/ejehocard/jer023
29. Dahl A, Lauridsen TK, Arpi M, Sørensen LL, Østergaard C, Sogaard P, Bruun NE. Risk factors of endocarditis in patients with *Enterococcus faecalis* bacteremia: External validation of the NOVA Score. *Clin Infect Dis*. 2016;63:771–775. doi: 10.1093/cid/ciw383



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Evolución de la aterosclerosis carotídea con una concentración objetivo de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dL después de un accidente cerebrovascular isquémico de origen aterosclerótico

ANTECEDENTES: En el ensayo TST (*Treat Stroke to Target*, tratamiento de accidente cerebrovascular por objetivos) se mostró el beneficio de dirigirse a una concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) de < 70 mg/dL en cuanto a la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares graves en 2860 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con estenosis aterosclerótica de la vasculatura cerebral. No se conoce el impacto en la evolución de la aterosclerosis carotídea.

MÉTODOS: El estudio TST-PLUS (*Treat Stroke to Target—Plaque Ultrasound Study*, tratamiento de accidente cerebrovascular por objetivos-ecografía de la placa) incluyó 201 pacientes asignados a una concentración de LDL-C de < 70 mg/dL y 212 pacientes asignados a un objetivo de 100 ± 10 mg/dL. Para lograr estos objetivos, los investigadores utilizaron la estatina y la dosis de su elección y añadieron ezetimiba según fuera necesario. Se certificó a los ecografistas y se realizaron ecografías carotídeas con el *software* M'Ath al inicio del estudio y a los 2, 3 y 5 años. Todas las imágenes se cargaron a la base de datos de Inteligencia en Tecnologías Médicas (*Intelligence in Medical Technologies*) directamente desde el dispositivo de ultrasonido carotídeo. El laboratorio central realizó todas las mediciones fuera de línea del espesor íntima-media de ambas arterias carótidas comunes ocultas para cada grupo de aleatorización. Los resultados principales fueron la placa aterosclerótica recientemente diagnosticada en la bifurcación carotídea o arteria carotídea interna mediante el uso de la definición del consenso de Mannheim y la comparación entre grupos del cambio de espesor íntima-media de las arterias carótidas comunes.

RESULTADOS: Tras una mediana de seguimiento de 3,1 años, las concentraciones de LDL-C obtenidas fueron de 64 mg/dL (1,64 mmol/L) en el grupo objetivo inferior y de 106 mg/dL (2,72 mmol/L) en el grupo objetivo superior. En comparación con el grupo objetivo superior, los pacientes del grupo objetivo inferior tuvieron una incidencia similar de placa carotídea recién diagnosticada: 46/201 (tasa a 5 años, 26,1%) frente a 45/212 (tasa a 5 años, 29,7%). El cambio en el espesor íntima-media de las arterias carótidas comunes fue -2,69 µm (IC del 95%, -6,55 a 1,18) en el grupo objetivo superior y -10,53 µm (IC del 95%, -14,21 a -6,85) en el grupo objetivo inferior, lo que dio como resultado una diferencia absoluta entre grupos de -7,84 µm (IC del 95%, -13,18 a -2,51; $P = 0,004$).

CONCLUSIONES: En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y aterosclerosis, un objetivo de LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) no redujo la incidencia de nuevas placas carotídeas, pero produjo una regresión significativamente mayor de la aterosclerosis carotídea que un objetivo de LDL-C de 90 a 110 mg/dL.

REGISTRO: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Identificador único: NCT01252875.

Pierre Amareno ^{ID}, MD
Cristina Hobeau, MD
Julien Labreuche ^{ID}, BST
Hugo Charles, BST
Maurice Giroud, MD
Elena Meseguer, MD
Philippa C. Lavallée, MD
Philippe Gabriel Steg ^{ID}, MD
Éric Vicaut, MD
Eric Bruckert, MD
Pierre-Jean Touboul ^{ID}, MD

Palabras clave: arteriopatía carotídea ■ inhibidores de hidroximetilglutarilo-CoA reductasa ■ lípidos ■ prevención y control ■ accidente cerebrovascular

Fuentes de financiación, ver página 29

© 2020 American Heart Association, Inc.

<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



Perspectiva clínica

¿Qué hay de nuevo?

- El ensayo TST (*Treat Stroke to Target*, Tratamiento del accidente cerebrovascular por objetivos) mostró previamente que la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con aterosclerosis redujo el riesgo de episodios vasculares graves en comparación con una concentración objetivo de LDL-C de 90 a 110 mg/dL.
- En el TST-PLUS (*Treat Stroke to Target-Plaque Ultrasound Study*, *Treat Stroke to Target-Plaque Ultrasound Study*, Tratamiento de accidente cerebrovascular por objetivos-ecografía de la placa), no hubo diferencia en la tasa de 3 años de aparición de placa nueva entre ambos grupos.
- Se observó una regresión mejorada de la aterosclerosis carotídea, medida por el grosor íntima-media de la arteria carótida común.

¿Cuáles son las implicancias clínicas?

- Los resultados del TST-PLUS proporcionan una explicación mecanicista para un mejor efecto de la concentración de LDL-C < 70 mg/dL en comparación con una concentración de LDL-C de 90 a 110 mg/dL en los pacientes que tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico reciente atribuible a la aterosclerosis.
- Los resultados fortalecen aún más el concepto de que una concentración inferior de LDL-C mejora los resultados clínicos y de la aterosclerosis.

En el ensayo TST (*Treat Stroke to Target*, tratamiento del accidente cerebrovascular por objetivos) se ha mostrado el beneficio de establecer como objetivo una concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) de < 70 mg/dL en comparación con un objetivo de LDL-C de 90 a 110 mg/dL en términos de reducir el riesgo de episodios cardiovasculares graves en 2860 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con estenosis aterosclerótica de vasculatura cerebral.¹ En una persona sana, de 50 a 59 años, la media del espesor íntima-media de la arteria carótida común (CCA-IMT, *common carotid artery intima-media thickness*; Figura 1) está entre 666 y 731 μm y aumenta en 10 $\mu\text{m}/\text{año}$.² En los pacientes con aterosclerosis, el CCA-IMT aumenta en 20 $\mu\text{m}/\text{año}$.³ El CCA-IMT integra todos los factores de riesgo vascular modificables y no modificables y es un predictor

de futuros episodios cardíacos y cerebrovasculares.⁴⁻¹³ También es un buen predictor del desarrollo futuro de una placa aterosclerótica en la bifurcación carotídea o dentro de los primeros centímetros del origen de la arteria carótida interna.^{10,14,15}

Paralelamente a la evaluación clínica, se exploró el efecto de abordar la concentración de LDL-C < 70 mg/dL mediante la medición del CCA-IMT y la evaluación de placas carotídeas recientemente diagnosticadas, con la premisa de que si la reducción de LDL-C a < 70 mg/dL podría reducir los episodios vasculares graves en comparación con un objetivo de LDL-C más estándar de 90 a 110 mg/dL, también podría tener un efecto positivo en la progresión de la aterosclerosis carotídea.

MÉTODOS

El TST fue un ensayo aleatorizado, dirigido por los episodios.¹ Se han publicado los métodos del reclutamiento y la evaluación de los pacientes y las suposiciones estadísticas.¹⁶ El TST-PLUS (*Treat Stroke to Target-Plaque Ultrasound Study*, Tratamiento del accidente cerebrovascular por objetivos-ecografía de la placa) se anidó en el ensayo TST y se llevó a cabo en 2 centros. A los pacientes inscritos en estos centros (n = 966) se les dio la oportunidad de participar en TST-PLUS. Este ensayo obtuvo una beca independiente del Ministerio de Salud francés (*Program Hospitalier de Recherche Clinique 2010*, PHRC-2010-10281). El protocolo fue aprobado por las juntas de revisión institucionales locales de los centros participantes. Todos los pacientes otorgaron consentimiento escrito informado. El primer autor y estadísticos académicos independientes de *Bichat Hospital*, *Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Fernand Widal Hospital* tuvieron acceso completo a las bases de datos del ensayo, analizaron los datos, prepararon el primer borrador del manuscrito y tomaron la decisión de presentar el manuscrito para su publicación. Los datos están disponibles para otros investigadores previa solicitud razonable. Todos los autores avalan la exactitud de los datos y de todos los análisis, así como la fidelidad del ensayo al protocolo y el informe de los episodios adversos. No se designó ninguna junta de vigilancia de la seguridad de los datos para este ensayo específico porque no se esperaba que surgieran episodios adversos no comprobados en relación con las estrategias por objetivos del LDL-C evaluados en el ensayo.

Participantes del ensayo

Los pacientes eran elegibles para la inscripción si tenían > 18 años de edad, habían tenido un accidente cerebrovascular isquémico hacía > 3 meses y si tenían una puntuación modificada de la escala de Rankin después





Figura 1. Medición del espesor íntima-media de la arteria carótida común mediante el uso del software M'ATH.

del accidente cerebrovascular de 0 a 3 (las puntuaciones oscilan entre 0 y 6, en donde 0 indica sin síntomas; 1, sin discapacidad; 2 o 3, se requiere algún tipo de ayuda; 4 o 5, dependiente o postrado en cama; y 6, muerte) en el momento de la aleatorización, una vez que los investigadores habían determinado que el déficit neurológico era estable, o había habido un ataque isquémico en los 15 días anteriores que incluía, al menos, déficit motor de brazo y pierna o una alteración del habla con una duración > 10 minutos.^{1,16} Según lo recomendado por las directrices de la *American Heart Association/American Stroke Association*,¹⁷ todos los pacientes fueron cribados mediante el uso de imágenes no invasivas de los vasos cervicales (dúplex carotídeo, angiografía por tomografía computarizada o angiografía por resonancia magnética) como parte de la evaluación rutinaria de los pacientes con sospecha de accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular isquémico, así como angiografía por tomografía computarizada o angiografía por resonancia magnética de la vasculatura intracraneal para detectar una estenosis u oclusión intracraneal proximal y ecocardiografía transesofágica o angiografía por tomo-

grafía computarizada de la aorta para detectar el ateroma aórtico cuando el médico responsable determinó que el conocimiento de la enfermedad esteno-oclusiva intracraneal o el ateroma aórtico grave alteraría el tratamiento.¹⁷ Los investigadores realizaron y juzgaron la elección de las pruebas vasculares y el diagnóstico de la estenosis aterosclerótica, y no se estandarizaron ni adjudicaron. Para participar en el ensayo, los pacientes debían haber tenido aterosclerosis, incluida la estenosis (de cualquier grado) de una arteria cerebral extracraneal o intracraneal, ipsilateral o contralateral de la región de isquemia cerebral atribuida, o placas ateroscleróticas del arco aórtico de ≥ 4 mm de espesor, o antecedentes comprobados de arteriopatía coronaria. Los pacientes también tenían que tener una indicación para el tratamiento con estatinas a partir de las recomendaciones de accidente cerebrovascular de la *American Heart Association/American Stroke Association*, *French Agence Nationale de Sécurité du Médicament* o *South Korean Clinical Research Center for Stroke*.¹⁸⁻²⁰ De acuerdo con estas recomendaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con un presunto origen aterosclerótico deben recibir



terapia con estatinas¹ y, según las recomendaciones de Francia y Corea del Sur, deben ser tratados con una concentración objetivo de LDL-C de 100 mg/dL. Se requirió que los pacientes tuvieran una concentración de LDL-C medida directamente > 70 mg/dL (1,8 mmol/L) si estaban en tratamiento con estatinas antes de la aleatorización o ≥ 100 mg/dL (2,4 mmol/L) si no habían recibido estatinas previamente.

Diseño del ensayo

Los pacientes admisibles se asignaron aleatoriamente en una relación de 1:1 a una concentración objetivo de LDL-C de < 70 mg/dL o 100 ± 10 mg/dL. Los investigadores podían usar cualquier tipo y cualquier dosis de estatina para alcanzar este objetivo. Se pidió a los investigadores que realizaran una determinación de LDL-C 3 semanas después de la aleatorización (como se recomienda en las directrices de los países) para ajustar la dosis de estatina o para añadir otros fármacos reductores de lípidos, como ezetimiba, según fuera necesario, para lograr el objetivo de LDL-C asignado. Se realizó el seguimiento de los pacientes cada 6 meses después de la aleatorización con la medición de LDL-C. Además de las visitas en persona con los investigadores para recopilar los resultados del ensayo desde la visita anterior, un núcleo central de asistentes de investigación clínica con base en el *Bichat Hospital* se comunicó con los pacientes o con sus familiares cada 6 meses para obtener los resultados de la medición de LDL-C en la visita anterior y para recopilar los posibles criterios de valoración del ensayo mediante el uso de un cuestionario estructurado. Si la concentración de LDL-C estaba por encima o por debajo del intervalo asignado por la aleatorización, se procedía a contactar al investigador para ajustar el tratamiento de reducción de lípidos al intervalo objetivo. Si se obtenía un resultado potencial del ensayo, se contactaba al investigador local para confirmar el evento clínicamente y activar el proceso de adjudicación. Los triglicéridos, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, la presión arterial en posición sentada, la glucosa en ayunas y la glucohemoglobina se midieron cada 6 meses.

Objetivos del estudio

El objetivo principal de TST-PLUS fue determinar el efecto relativo de alcanzar un LDL-C < 70 mg/dL en comparación con 100 ± 10 mg/dL sobre la incidencia de la placa carotídea recientemente diagnosticada mediante el uso de la definición del consenso de Mannheim.²¹ Los objetivos secundarios fueron comparar la progresión de la CCA-IMT en ambos brazos terapéuticos y probar la asociación entre la reducción de los resultados principales clínicos observados en el ensayo TST y la evolución de la aterosclerosis carotídea en TST-PLUS.

Evaluación ecográfica de la carótida

Además de los exámenes ecográficos de diagnóstico realizados durante la evaluación de cribado de los pacientes, aquellos que aceptaron participar en el TST-PLUS tuvieron 4 visitas adicionales para realizar la ecografía carotídea. La primera visita (basal) se produjo en las 4 semanas posteriores a la inscripción. Las visitas de seguimiento se programaron a los 2, 3 y 5 años. Los ecografistas fueron certificados por el laboratorio central (*Intelligence in Medical Technologies*) para armonizar y validar el proceso de adquisición de imágenes de la arteria carótida y la carga de imágenes en el sitio web de *Intelligence in Medical Technologies* directamente desde el ecógrafo.

Se utilizó el examen ecográfico (CCA y arteria carótida interna) y el *software* de *Medical Technologies* (M'Ath, que es una evolución del *software* EUREQA utilizado previamente en el ensayo ASAP [*Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression*, Atorvastatina frente a simvastatina en la progresión de la aterosclerosis]²²) que permitió realizar una medición semiautomatizada del espesor de IMT y de la placa, y un riguroso estudio longitudinal de la progresión de la aterosclerosis carotídea.

Las paredes cercanas y lejanas de las partes medias de las CCA derecha e izquierda se exploraron longitudinalmente para evaluar el mejor ángulo de incidencia. Se recomendó la incidencia de sonda lateral porque ofrece la mejor vista en el campo medio. Además, en estas situaciones, la imagen tiene una mejor definición en el campo cercano para la medición de diámetros interadventiciales. Una vez obtenida la mejor visión de la CCA, el ecografista tuvo que confirmar que el índice de calidad era $\geq 0,5$ en una medición que se realizó en una longitud de 10 mm. Se pudo obtener automáticamente un total de 150 valores mediante la detección de los bordes de esta longitud de 10 mm; un índice de calidad $\geq 0,5$ significa que $\geq 50\%$ de estas mediciones estaban disponibles para el promedio de IMT. El índice de calidad se mostró automáticamente después de trazar una línea de 10 mm paralela a la pared lejana en el lumen de la CCA en una región sin placa. Si este índice era < 0,5, el ecografista debía adquirir otra imagen de la CCA para mejorar la adquisición.

El *software* tiene una alta reproducibilidad intraobservador e interobservadores.²³ Las 6 imágenes tomadas en las 4 visitas (ambas CCA, ambos bulbos carotídeos y ambos orígenes internos de la arteria carótida) se guardaron en línea en www.intimamedia.com para la medición central. Todas las mediciones fueron realizadas por el laboratorio central (*Intelligence in Medical Technologies*) una vez que las imágenes ecográficas de la carótida fueron cargadas por los ecografistas que no conocían la asignación del tratamiento.



Criterios de valoración del estudio

Los criterios de valoración principal y secundario fueron placas de la arteria carótida recientemente diagnosticada (tanto ipsilateral como contralateral y ambos bulbos carotídeos y origen interno de la arteria carótida) y progresión CCA-IMT, respectivamente.

Hipótesis y realización del ensayo

Asumimos que, entre los pacientes asignados a una reducción de LDL-C a 100 ± 10 mg/dL, al menos, el 25% tendría una placa carotídea recientemente diagnosticada y que la progresión de CCA-IMT sería de $25,8 \mu\text{m/año}$ (DE $6,8 \mu\text{m}$). El tamaño de la muestra del ensayo se planificó originalmente para 800 pacientes, con el fin de proporcionar un 90% de potencia para detectar una reducción del riesgo relativo del 25% en la placa carotídea recientemente diagnosticada y una reducción del riesgo relativo del 20% en la progresión de CCA-IMT, con consideración de un seguimiento mínimo de 36 meses, una prueba bilateral con un nivel de significación del 5%.¹⁶ Debido a la tasa de inscripción más lenta de lo esperado, el comité directivo modificó el protocolo para permitir el seguimiento de todos los pacientes después de 36 meses y para agregar una visita a los 5 años.

Se detuvo la inscripción el 31 de diciembre de 2018 y el ensayo se detuvo el 26 de mayo de 2019, por razones administrativas (el ensayo fue detenido por el patrocinador por falta de fondos).¹

Análisis estadístico

Se realizaron análisis en todos los pacientes aleatorizados en su grupo asignado con, al menos, un examen ecográfico carotídeo basal y de seguimiento. Las características basales se compararon entre los pacientes incluidos y excluidos del análisis primario de eficacia y entre los pacientes incluidos según el grupo asignado mediante la prueba de la *t* de Student o la prueba de la *U* de Mann-Whitney para variables continuas o la prueba de la χ^2 para las variables categóricas, según correspondiera.

La incidencia acumulada de la placa carotídea recientemente diagnosticada (criterio de valoración primario) se estimó mediante el uso de las curvas de supervivencia no paramétricas para los datos censurados por intervalos porque se desconocía el momento exacto de la ocurrencia.²⁴ Los pacientes retirados del ensayo, perdidos en el seguimiento o que murieron por cualquier razón se censuraron en el último examen de seguimiento de ecografía carotídea disponible. El análisis primario de la eficacia se llevó a cabo con un modelo de regresión de riesgos proporcionales con datos censurados por intervalos,²⁵ incluidos los siguientes factores preespecificados como efectos covariables fijos, como en el ensayo

TST: episodio de ingreso (accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio), tiempo desde el episodio de ingreso, sexo y edad al inicio del estudio. El cociente de riesgos instantáneos (HR, *hazard ratio*) para la concentración objetivo de LDL-C de < 70 mg/dL en relación con una concentración de LDL-C de 100 ± 10 mg/dL y su IC del 95% se obtuvo a partir de este modelo como medida de la magnitud del efecto relativo. También se informó la magnitud del efecto no ajustado. El ajuste del modelo de riesgo proporcional se comprobó mediante la examinación de los valores residuales de Lagakos. Se estimó el cambio anualizado en CCA-IMT y se comparó entre los 2 grupos con el modelo lineal de efectos mixtos con coeficientes aleatorios (intersección y pendiente),²⁶ con la media de los valores de CCA-IMT de lado derecho e izquierdo como variable dependiente. De manera similar al criterio de valoración primario, este modelo incluyó los mismos factores preespecificados que los efectos fijos covariables, así como los ajustes para las diferencias de la presión arterial basal y posbasal entre los grupos. Las diferencias medias no ajustadas y ajustadas en el cambio anualizado de CCA-IMT para la concentración objetivo de LDL-C objetivo < 70 mg/dL en relación con una concentración de LDL-C objetivo de 100 ± 10 mg/dL se estimaron a partir de los modelos mixtos lineales como medida de la magnitud del efecto. Se comprobó el ajuste del modelo lineal mediante la examinación de los trazados residuales y al incluir los términos de tiempo de *spline* cúbica para evaluar la linealidad en la evolución de CCA-IMT.

Se evaluó la asociación de la aparición de nueva placa carotídea y el riesgo de episodios vasculares graves mediante el uso de un modelo de riesgo proporcional de Cox, incluida la presencia de nueva placa carotídea como covariable dependiente del tiempo. También se evaluó la asociación de la evolución de la CCA-IMT y el riesgo de episodios vasculares graves mediante un modelo de efecto aleatorio compartido para el análisis conjunto de datos longitudinales (CCA-IMT) y los datos de tiempo transcurrido hasta el episodio (episodio vascular grave). Este último modelo permite evaluar la asociación de riesgo de episodios vasculares graves mediante la inclusión de ambos valores actuales y la pendiente de la trayectoria en el tiempo de seguimiento dado.

Las pruebas estadísticas se realizaron en el nivel α bilateral de 0,05. Los datos se analizaron con la versión 9.3 del *software* de SAS (SAS Institute, Cary, NC) o la función *jointModel* del paquete JM (paquete de *software* R, versión 3.6.1).

RESULTADOS

Entre el 15 de marzo de 2010 y el 28 de diciembre de 2018, se inscribieron 773 pacientes en TST-PLUS, de los cuales 413 con examen ecográfico carotídeo basal y, al



Tabla 1. Características de referencia

Características	LDL-C < 70 mg/dL (n = 201)	LDL-C 100 ± 10 mg/dL (n = 212)	Valor P
Edad, años	67,2 (11,8)	67,5 (11,7)	0,80
Sexo masculino	133/201 (66,2)	141/212 (66,5)	0,94
Índice de masa corporal	25,8 (23,7–28,9)	25,4 (23,1–28,2)	0,39
Episodio de ingreso			0,61
Accidente cerebrovascular isquémico	164/201 (81,6)	177/212 (83,5)	
TIA	37/201 (18,4)	35/212 (16,5)	
Tiempo desde el episodio de ingreso, d	5,0 (3,0–9,0)	5,0 (3,0–8,5)	0,32
Revascularización de la carótida después del episodio de ingreso	11/201 (5,5)	10/208 (4,8)	0,76
Antecedentes médicos			
Hipertensión	131/192 (68,2)	141/200 (70,5)	0,63
Diabetes mellitus	40/198 (20,2)	34/207 (16,4)	0,33
Dislipidemia	137/183 (74,9)	128/189 (67,7)	0,13
Exfumador	48/199 (24,1)	40/212 (18,9)	0,19
Fumador actual	73/199 (36,7)	68/212 (32,1)	0,33
Accidente cerebrovascular o TIA	22/200 (11,0)	19/2007 (9,2)	0,54
Arteriopatía coronaria	45/200 (22,5)	38/208 (18,3)	0,29
Cualquier fármaco anterior reductor de lípidos			
Estatina	63/201 (31,3)	65/212 (30,7)	0,88
Ezetimiba	3/201 (1,5)	4/212 (1,9)	1,0
Otro	6/201 (3,0)	6/212 (2,8)	0,93
Lípidos, mg/dL			
LDL-C	128 (37)	127 (36)	0,71
HDL-C	51 (16)	52 (18)	0,56
Colesterol total	204 (44)	201 (42)	0,46
Triglicéridos	115,5 (78,5–159,0)	117,0 (84,0–153,0)	0,86
Presión arterial sistólica, mm Hg	143 (25)	142 (22)	0,88
Presión arterial diastólica, mm Hg	80 (14)	79 (13)	0,19
Glucosa, mg/dL	5,5 (5,0–6,3)	5,5 (4,9–6,1)	0,39
Hemoglobina A1c, %	6,1 (1,2)	6,0 (1,0)	0,44
Medición de CCA-IMT, mm			
Media de IMT derecho e izquierdo	771 (130)	767 (131)	0,77
IMT derecho	758 (133)	753 (143)	0,70
IMT izquierdo	779 (160)	779 (147)	0,98

Los valores son media (DE) o mediana (intervalo intercuartílico) CCA-IMT (*common carotid artery intima-media thickness*) indica espesor íntima-media de la arteria carótida común; HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*), colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IMT (*intima-media thickness*), espesor íntima-media; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*), colesterol de lipoproteínas de baja densidad y TIA (*transient ischemic attack*), ataque isquémico transitorio.

menos, 1 examen ecográfico carotídeo posaleatorización se incluyeron en análisis de eficacia (201 asignados al objetivo de LDL-C < 70 mg/dL y 212 asignados al objetivo de LDL-C 100 ± 10 mg/dL; Figura I en los datos complementarios). Como se muestra en la Tabla I de los datos complementarios, las características basales de los 413 pacientes incluidos en el análisis de eficacia fueron similares a las de los 360 pacientes excluidos de este análisis (de los cuales 354 solo tuvieron una visita basal y 6 no tuvieron una visita basal). Las características basales fueron similares entre los 2 grupos de aleatorización (Tabla 1). La edad media fue ≈68 años en ambos grupos, > 64% eran varones, ≈82% de los pacientes tuvo un accidente cerebrovascular isquémico

como episodio de ingreso y el tiempo entre el episodio y la inclusión fue de 5 días. En los pacientes aleatorizados en el grupo de objetivo inferior, el 68,2% tenía hipertensión y el 20,2% tenía diabetes mellitus (70,5% y 16,4%, respectivamente, en los pacientes del grupo de objetivo superior). En los grupos de objetivo inferior y objetivo superior, el 36,7% y el 32,1% eran fumadores activos, respectivamente. La concentración media basal de LDL-C fue de 128 y 127 mg/dL, respectivamente.

La mediana del seguimiento total fue de 3,1 años. Durante el ensayo, todos los pacientes del grupo de objetivo inferior recibieron dosis intensas o moderadas de estatinas y se añadió ezetimiba en el 44,5%, 61,9%, 59,7% y 62,5% de los casos en las visitas a los 6 meses,



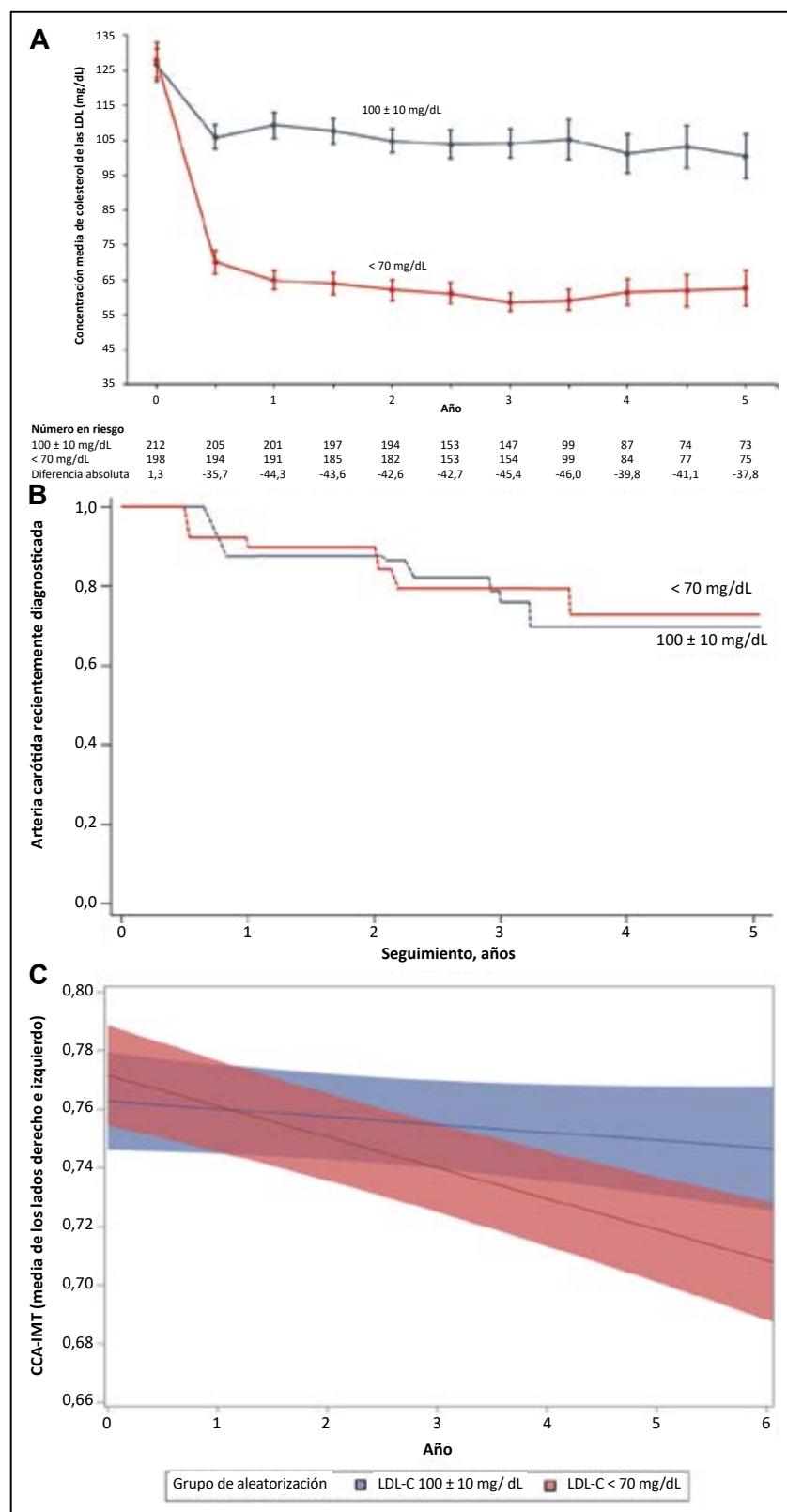


Figura 2. Concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C, *Low-density lipoprotein cholesterol*), aparición de placas ateroscleróticas de la arteria carótida recientemente diagnosticadas y regresión del espesor íntima-media de la arteria carótida común (CCA-IMT) a lo largo del tiempo.

A, concentraciones de LDL-C a lo largo del tiempo en los pacientes asignados a una concentración objetivo de LDL-C de 100 ± 10 mg/dL (2,4 mmol/L) o 70 mg/dL (1,8 mmol/L). **B**, curvas de episodios de Kaplan-Meier para datos censurados por intervalos, que muestran la aparición de la arteria carótida recientemente diagnosticada (arteria carótida común, bulbo de la arteria carótida u origen de la arteria carótida interna) placas ateroscleróticas (definición del consenso de Mannheim²¹). **C**, regresión de CCA-IMT en los grupos de objetivo inferior (rojo) y superior (azul) con IC del 95%.

a los 2 años, a los 3 años y a los 5 años, respectivamente, frente al 1,9%, 6,3%, 6,2% y 5,6% del grupo de objetivo superior, quienes recibieron la dosis baja de estatinas en el 96% al 98% de los casos (Tabla II en los datos complementarios). Los pacientes también

recibieron terapia de reducción de la presión arterial y de control de la diabetes mellitus para abordar las recomendaciones, y el 75% de los fumadores activos al inicio del estudio dejaron de fumar durante el ensayo (Tabla II y Figuras II a IV en los datos complementarios).



Tabla 2. Resultados primarios y secundarios de la aterosclerosis carotídea

	LDL-C < 70 mg/dL (n = 201)	LDL-C 100 ± 10 mg/dL (n = 212)	Magnitud del efecto, HR (IC del 95%) o diferencia	Valor P
Criterio principal de valoración: nueva placa en la bifurcación carotídea o la arteria carótida interna, n/n (tasa de 5 años, %)	46/201 (22,9)	45/212 (21,2)		
Análisis sin ajustar			1,03 (0,68 a 1,56)	0,88
Análisis ajustado*			1,01 (0,66 a 1,53)	0,98
Resultado secundario: Cambio en CCA-IMT, $\mu\text{m/año}$ (IC del 95%) [†]				
Análisis sin ajustar	-10,53 (-14,21 a -6,85)	-2,69 (-6,55 a 1,18)	-7,84 (-13,18 a -2,51)	0,004
Análisis ajustado*	-10,45 (-14,15 a -6,74)	-2,08 (-5,97 a 1,82)	-8,37 (-13,74 a -2,99)	0,002

CCA-IMT (*common carotid artery intima-media thickness*) indica espesor intima-media de la arteria carótida común; HR (*hazard ratio*), cociente de riesgos y LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*), colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

*Ajustado para el episodio inicial (accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio), el tiempo desde el episodio inicial, el sexo y la edad.

[†]Valores medios de TMI de CCA-TMI derecho e izquierdo, excepto cuando solo estaba disponible un lado (n = 39 pacientes/44 visitas).

Efecto sobre el LDL-C

La concentración media de LDL-C fue de 64 mg/dL (1,64 mmol/L) en el grupo de objetivo inferior y de 106 mg/dL (2,72 mmol/L) en el grupo de objetivo superior (Figura 2A). Entre los pacientes asignados al grupo de objetivo inferior (< 70 mg/dL), la concentración media de LDL-C estuvo por encima del objetivo (> 70 mg/dL) en el 27,1% de los casos, entre 55 y 70 mg/dL en el 46,2% de los casos y < 55 mg/dL en el 26,6% de los casos. Entre los pacientes asignados al grupo de objetivo más alto (90 a 110 mg/dL), la concentración media de LDL-C fue superior al objetivo (> 110 mg/dL) en el 33,5% de los casos y < 90 mg/dL en el 14,6% de los casos.

Efecto sobre placas carotídeas recientemente diagnosticadas

Las placas carotídeas recientemente diagnosticadas aparecieron en 46 de 201 pacientes del grupo de objetivo inferior (tasa a 5 años, 26,1%) y en 45 de 212 pacientes del grupo de objetivo superior (tasa a 5 años, 29,7%) sin diferencias significativas antes (HR, 1,03 [IC del 95%, 0,68–1,56]) ni después del ajuste preespecificado (HR, 1,01 [IC del 95%, 0,66–]; Figura 2B y Tabla 2).

Efecto sobre CCA-IMT

En el momento basal, la media de CCA-IMT (media de los lados derecho e izquierdo) fue de $767 \pm 131 \mu\text{m}$ en el grupo de objetivo superior y de $771 \pm 130 \mu\text{m}$ en el grupo de objetivo inferior. El cambio de CCA-IMT fue $-2,69 \mu\text{m/año}$ (IC del 95%, $-6,55$ a $1,18$) en el grupo de objetivo superior y $-10,53 \mu\text{m/año}$ (IC del 95%, $-14,21$ a $-6,85$) en el grupo de objetivo inferior (diferencia absoluta de $-7,84 \mu\text{m}$; IC del 95%, $-13,18$ a $-2,51$; $P = 0,004$; Figura 2C y Tabla 2). Se encontraron resultados similares después del ajuste preespecificado (Tabla 2).

En el grupo de objetivo inferior, entre los que tienen un tiempo en el intervalo terapéutico del 50% al 100%,

el cambio CCA-IMT fue $-10,83 \mu\text{m/año}$ (IC del 95%, $-14,93$ a $-6,73$), mientras que fue $-8,68 \mu\text{m/año}$ (IC del 95%, $-17,31$ a $-0,04$) en aquellos del grupo de objetivo inferior con un tiempo en el intervalo terapéutico de < 50%, y $-2,69 \mu\text{m}$ (IC del 95%, $-6,55$ a $1,18$) en los pacientes del grupo de objetivo inferior ($P = 0,009$ para la comparación entre los 3 grupos; Figura V en los datos complementarios).

Asociación de la evolución de la aterosclerosis carotídea y los episodios clínicos

Durante el seguimiento de 3,1 años, 46 episodios vasculares graves (accidente cerebrovascular isquémico o accidente cerebrovascular no determinado, infarto de miocardio, revascularización coronaria urgente y carotídea tras nuevos síntomas o muerte vascular), incluidos 11 (5,5%) en el grupo de objetivo inferior y 35 (16,5%) en el grupo de objetivo superior (HR, 0,31 [IC del 95%, 0,16–0,60]; $P < 0,001$).

En el análisis de regresión de Cox que trata la placa carotídea recientemente diagnosticada como una covariable dependiente del tiempo, la presencia de placa carotídea no se asoció con la incidencia de episodios vasculares graves, con una HR de 1,01 (IC del 95%, 0,69–1,49; $P = 0,95$). Tampoco se encontró asociación entre la pendiente que dependía del tiempo de la trayectoria CCA-IMT y la incidencia de los episodios vasculares graves, con un HR por $10 \mu\text{m}$ de aumento en el valor actual de 1,03 (IC del 95%, 0,89–1,19; $P = 0,67$) y un HR por $0,1 \mu\text{m/año}$ de reducción de 0,96 (IC del 95%, 0,86%–1,06; $P = 0,39$).

DISCUSIÓN

En este ensayo, el nuevo caso de placa carotídea no se vio afectado por el objetivo de LDL-C. Sin embargo, la aterosclerosis carotídea medida por CCA-IMT se redujo mediante el uso de fármacos reductores de lípi-



dos y hubo una regresión significativamente mayor de CCA-IMT en los pacientes asignados a una concentración de LDL-C objetivo de < 70 mg/dL (1,8 mmol) que en los pacientes con un objetivo de 100 ± 10 mg/dL ($2,4 \pm 0,25$ mmol/L; Figura 2C). En los ensayos clínicos previos se ha demostrado que la estatina ralentizaba la progresión de la aterosclerosis carotídea^{22,27} y un meta-análisis de los ensayos con estatinas mostró que cada reducción del 10% en el LDL-C se estimó para reducir el riesgo de todos los accidentes cerebrovasculares en un 15,6% (IC del 95%, 6,7–23,6) y el IMT carotídeo en un 0,73%/año (IC del 95%, 0,27–1,19).²⁸ En ninguno de estos ensayos se exploró el impacto de 2 objetivos de LDL-C diferentes en la evolución de la aterosclerosis carotídea. Al igual que en el ensayo ASAP,²² se encontró una regresión de la aterosclerosis carotídea (CCA-IMT) en el grupo de objetivo superior, pero esta regresión fue significativamente mayor en el grupo de objetivo inferior. Nuestros resultados apoyan la función causal del LDL-C en los procesos de la aterosclerosis.²⁹

El hallazgo significativo de la regresión de CCA-IMT, a pesar de que se haya observado señal de la placa recientemente diagnosticada, ilustra que CCA-IMT fue un marcador más sensible de la evolución de la aterosclerosis en nuestro estudio. Es posible que, para detectar una reducción en la incidencia de placas ateroscleróticas recientemente diagnosticadas, nuestro ensayo fuera insuficiente, que los pacientes fueran demasiado ancianos, que el LDL-C no se haya reducido lo suficiente o que se requiera una exposición más prolongada a la terapia de reducción de lípidos. En el TST-PLUS se mostró que un objetivo de LDL-C menor se correlacionaba con una mayor regresión de la aterosclerosis carotídea. Los pacientes con un tiempo en el intervalo terapéutico para LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) de 50 a 100% tuvieron una regresión significativamente mayor que los pacientes con un tiempo en el intervalo terapéutico $< 50\%$. Deben estudiarse otras herramientas, como el análisis por resonancia magnética de placas y el volumen de placa carotídea.

En paralelo a una mayor regresión de la aterosclerosis carotídea en el grupo de objetivo inferior, se encontró una reducción significativa de los episodios vasculares graves en el mismo grupo, lo que proporcionó un vínculo mecánico entre la reducción de LDL-C y una reducción de los episodios clínicos.

Nuestro ensayo se vio limitado por el tamaño de la muestra disponible para el análisis, que era la mitad de los 800 pacientes originalmente planeados, principalmente porque 357 pacientes no regresaron para realizar una segunda ecografía. Esto redujo sustancialmente el poder para detectar una diferencia en la placa aterosclerótica carotídea recientemente diagnosticada y también es posible que se necesite un

seguimiento más prolongado para detectar esta diferencia, debido a la posibilidad de un mayor tiempo transcurrido antes de que ocurra la diferencia entre grupos en la aparición de la placa que el observado para episodios vasculares graves. En la mayoría de los ensayos con estatinas, se ha observado un tiempo transcurrido de ese tipo en los episodios vasculares graves.²⁹ La suposición del ensayo TST se realizó a partir del estudio EVA,¹⁵ un estudio observacional, poblacional de participantes sanos de > 60 años, mientras que nuestra población de los ensayos incorporó a los pacientes con accidente cerebrovascular con aterosclerosis establecida y antecedentes prolongados de factores de riesgo. Con el tamaño de muestra alcanzado de 413 pacientes incluidos en el análisis primario de la eficacia (en lugar de los 800 previstos), el poder para detectar la suposición de TST-PLUS fue de solo 66%. Sin embargo, dado que el HR era cercano a 1,00, el TST-PLUS no mostró una señal de efecto positivo en el nuevo caso de la placa carotídea. Por otro lado, dado el efecto positivo sobre la reducción de CCA-IMT, el CCA-IMT demostró ser un criterio de valoración muy sensible para detectar una diferencia con un tamaño de muestra relativamente pequeño.

En conclusión, dirigirse a una concentración de LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con aterosclerosis no solo redujo el riesgo de episodios vasculares graves, sino que también mejoró la regresión de la aterosclerosis carotídea.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de marzo de 2020; aceptado el 4 de junio de 2020.

Se puede acceder a los Datos complementarios disponibles solo en línea con este artículo en <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046774>.

Este manuscrito fue enviado a Vincent Thijs, MD, PhD, editor invitado, para la revisión por evaluadores expertos, la decisión editorial y disposición final.

Correspondencia

Pierre Amarenco, MD, Department of Neurology and Stroke Center, Bichat Hospital, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, Francia. Email pierre.amarenco@aphp.fr

Afiliaciones

Department of Neurology and Stroke Center (P.A., C.H., H.C., E.M., P.C.L., P.-J.T.) and Department of Cardiology (P.G.S.), APHP, Bichat Hospital, INSERM LVTS-U1148, DHU FIRE, University of Paris, Francia. EA 2694–Santé Publique: Epidémiologie et Qualité des Soins, Université Lille, CHU Lille, Francia (J.L.). Department of Neurology, University Hospital of Dijon, University of Burgundy, Francia (M.G.). NHLI Imperial College, ICMS Royal Brompton Hospital London, Reino Unido (P.G.S.). Department of Biostatistics, APHP, Fernand Widal Hospital, Université Paris-Diderot, Sorbonne-Paris Cité, Francia (É.V.). Department of Endocrinology, APHP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Sorbonne University, Paris, Francia (E.B.).

Agradecimientos

El Grupo Charles Foix (una organización de investigación académica para ensayos clínicos sobre accidentes cerebrovasculares en Paris University) fue responsable de la realización de los estudios.



Fuentes de financiación

TST-PLUS (*Treat Stroke to Target-Plaque Ultrasound Study*) fue una iniciativa impulsada por investigadores y recibió una subvención específica del Ministerio de Salud francés (*Program Hospitalier de Recherche Clinique 2010 [AOM 10281]*) y *SOS Attaque Cérébrale* (una organización sin ánimo de lucro). El patrocinador (*Assistance Publique Hôpitaux de Paris*) y los financiadores no participaron del diseño, la realización, la interpretación del estudio ni la redacción del artículo.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Amarenco informa la recepción de subvención de Pfizer, Sanofi, Bristol Myers Squibb, Merck, AstraZeneca, Boston Scientific y del gobierno francés; honorarios de consultoría de Pfizer, Bristol Myers Squibb, Merck, AstraZeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, Boston Scientific, Kowa, GlaxoSmithKline, Fibrogen, Amgen, Shin Poong y Gilead; y honorarios de conferencia de Bayer, Amgen y Pfizer. El Dr. Giroud informa sobre las relaciones con Sanofi, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb y Daiichi-Sankyo. El Dr. Steg declara subvenciones de investigación de Bayer, Merck, Sanofi y Servier y honorarios por consultoría y como orador de Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer/Janssen, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Servier, Novo Nordisk e Idorsia. El Dr. Vicaud informa honorarios de consultoría o como orador de Abbott, Amgen, Bristol Myers Squibb, Fresenius, GlaxoSmithKline, Medtronic, Pfizer, Sanofi y Stallergenes. El Dr. Bruckert informa que ha recibido subvenciones de Pfizer y AstraZeneca y honorarios por consultoría o presentación de Amgen, Genfit, MSD, Sanofi, Regeneron, Aegerion, Mylan, Akcea, Danone y Servier. El Dr. Touboul informa que es un accionista de Intelligence in Medical Technologies. El resto de los autores no informa conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

- Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, et al; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355
- Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, Portal JJ, Pithois-Merli I, Amarenco P; PARC study participating physicians. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardiovasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 2007;192:363–369. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.017
- Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003;34:2985–2994. doi: 10.1161/01.STR.0000102044.27905.B5
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1245–1249. doi: 10.1161/01.atv.11.5.1245
- Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 1995;26:386–391. doi: 10.1161/01.str.26.3.386
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483–494. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009302
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262–269. doi: 10.7326/0003-4819-128-4-199802150-00002
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14–22. doi:10.1056/NEJM199901073400103
- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30:841–850. doi: 10.1161/01.str.30.4.841
- Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P; GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke*. 2005;36:1741–1745. doi: 10.1161/01.STR.0000174490.23495.57
- Roquer J, Segura T, Serena J, Cuadrado-Godia E, Blanco M, García-García J, Castillo J; ARTICO Study. Value of carotid intima-media thickness and significant carotid stenosis as markers of stroke recurrence. *Stroke*. 2011;42:3099–3104. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.612010
- Tsvigoulis G, Vemmos K, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Stamatelopoulos K, Vassilopoulos D, Zakopoulos N. Common carotid artery intima-media thickness and the risk of stroke recurrence. *Stroke*. 2006;37:1913–1916. doi: 10.1161/01.STR.0000226399.13528.0a
- Wada S, Koga M, Minematsu K, Toyoda K, Suzuki R, Kagimura T, Nagai Y, Aoki S, Nezu T, Hosomi N, et al. Baseline carotid intima-media thickness and stroke recurrence during secondary prevention with pravastatin. *Stroke*. 2019;50:1586–1589. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024968
- Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, Ducimetière P. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries: the vascular aging (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:310–316. doi: 10.1161/01.atv.16.2.310
- Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne C. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the aging vascular study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1622–1629. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1622
- Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Giroud M, Lee BC, Mahagne MH, Nighoghossian N, Simon T, Steg PG, Touboul PJ, et al. Treat stroke to target trial design: First trial comparing two LDL targets in patients with atherothrombotic strokes. *Eur Stroke J*. 2019;4:271–280. doi:10.1177/2396987319838100
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsuami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, et al; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: the American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276–2293. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). AFSSAPS guidelines for the treatment of dyslipidemia. *Rev Prat*. 2005;55:1788–1793.
- Clinical Research Center for Stroke, South Korea. Secondary prevention of stroke. <http://www.stroke.or.kr/eng/!image/main/CPGStrok> (English)20130730.pdf. Published 2013. Accessed 2013.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011): an update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290–296. doi:10.1159/000343145
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577–581. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04053-8
- Touboul PJ, Labreuche J, Bruckert E, Schargrodsky H, Prati P, Tosoletto A, Hernandez-Hernandez R, Woo KS, Silva H, Vicaud E, et al. HDL-C, triglycerides and carotid IMT: a meta-analysis of 21,000 patients with automated edge detection IMT measurement. *Atherosclerosis*. 2014;232:65–71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.011
- Peto R. Experimental survival curves for interval-censored data. *Appl Stat*. 1973;22:86–91.
- Finkelstein DM. A proportional hazards model for interval-censored failure time data. *Biometrics*. 1986;42:845–854.
- Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. New York: Springer; 2000.



27. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy: LIPID Trial Research Group. *Circulation*. 1998;97:1784–1790. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1784
28. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–2909. doi: 10.1161/01.STR.0000147965.52712.fa
29. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: 1: evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144



Circulation: Arritmia y electrofisiología

La aplicación preprocedimiento del aprendizaje automático y las simulaciones mecanicistas pronostican la probabilidad de la fibrilación auricular paroxística

En la actualidad, no hay enfoques para pronosticar la probabilidad de fibrilación auricular recidivante de un paciente después del aislamiento de la vena pulmonar. En este estudio retrospectivo de un solo centro se propone un método para pronosticar qué pacientes tienen más probabilidades de presentar recidiva de fibrilación auricular después del aislamiento de la vena pulmonar mediante una combinación de aprendizaje automático y simulaciones personalizadas de inducción de fibrilación auricular realizada a partir de las imágenes de resonancia magnética con contraste con gadolinio tardías preprocedimentales. Este pequeño estudio demostrativo preliminar indica que se puede desarrollar un modelo preciso a partir de las imágenes por resonancia magnética para predecir si es probable que un paciente tenga fibrilación auricular recidivante después del aislamiento de la vena pulmonar.

ANTECEDENTES: El aislamiento de la vena pulmonar (PVI, *Pulmonary vein isolation*) es una estrategia de tratamiento eficaz para los pacientes con fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*), pero muchos presentan recidiva de la AF y requieren la repetición de los procedimientos de ablación. El objetivo de este estudio fue desarrollar y evaluar una metodología que combine el aprendizaje automático (ML, *machine learning*) y el modelado computacional personalizado para predecir, antes de la PVI, qué pacientes tienen más probabilidades de tener recidiva de la AF después de la PVI.

MÉTODOS: En este estudio demostrativo preliminar, retrospectivo, de un solo centro se incluyeron 32 pacientes con FA paroxística documentada que se sometieron al PVI y que tenían una RM con contraste con gadolinio tardía preprocedimental. Para cada paciente, un modelo computacional personalizado de la aurícula izquierda simulaba la inducción de la AF mediante la electroestimulación rápida. Las características se derivaron de las imágenes de resonancia magnética con contraste con gadolinio tardía pre-PVI y de los resultados de las simulaciones de la inducción de la AF. Las características más predictivas se utilizaron como entrada a un clasificador de ML de análisis discriminante cuadrático, que fue entrenado, optimizado y evaluado con validación cruzada anidada de 10 veces mayor para predecir la probabilidad de recidiva de la AF después de la PVI.

RESULTADOS: En nuestra cohorte, el clasificador de ML predijo probabilidad de recidiva de la AF con una sensibilidad de validación promedio y una especificidad de 82% y 89%, respectivamente, y un área de validación bajo la curva de 0,82. Al examinar las contribuciones relativas de las simulaciones de inducción de la AF y las imágenes en bruto con la capacidad predictiva del clasificador de ML, encontramos que cuando solo se utilizaron características de las simulaciones de inducción de AF para entrenar al clasificador de ML, su rendimiento se mantuvo similar (área de validación bajo la curva, 0,81). Sin embargo, cuando solo se utilizaron para la formación las características extraídas de las imágenes en bruto, el área de validación bajo la curva disminuyó significativamente (0,47).

CONCLUSIONES: El ML y el modelado computacional personalizado se pueden emplear conjuntamente para predecir con precisión, mediante el uso de únicamente las RM con contraste con gadolinio tardías previas al PVI como entrada, si es probable que un paciente tenga recidiva de la FA después de la PVI, incluso cuando la cohorte de pacientes es pequeña.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;142: e008213. doi: 10.1161/CIRCEP.119.008213

Julie K. Shade, BS
Rheeda L. Ali, PhD
Dante Basile
Dan Popescu
Tauseef Akhtar, MD
Joseph E. Marine, MD
David D. Spragg, MD
Hugh Calkins, MD
Natalia A. Trayanova, PhD

Correspondencia a: Natalia A. Trayanova, PhD, Johns Hopkins University, Hackerman 216, 3400 N Charles St, Baltimore, MD 21218. Email ntrayanova@jhu.edu

© 2020 American Heart Association, Inc
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



Circulation: Imagenología cardiovascular

Asociación del índice de masa corporal con el calcio de la arteria coronaria y la mortalidad cardiovascular subsiguiente: *Coronary Artery Calcium Consortium*

Aunque la obesidad se asocia con un mayor riesgo de calcio en las arterias coronarias, existe una relación compleja entre el índice de masa corporal y la mortalidad. En este estudio de más de 36 000 individuos con exploraciones de calcio de las arterias coronarias se observó que, en comparación con los individuos con índice de masa corporal normal, los individuos con sobrepeso y obesidad tenían un mayor riesgo de calcio en las arterias coronarias basal. Además, la obesidad se asoció con el riesgo de muerte por cardiopatía coronaria, enfermedades cardiovasculares y mortalidad por toda causa, mientras que los pacientes con sobrepeso no tuvieron un riesgo más alto de mortalidad a pesar de un mayor riesgo de calcio en las arterias coronarias.

ANTECEDENTES: La obesidad se asocia con un mayor riesgo de calcio en las arterias coronarias (CAC), pero la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad es compleja y con frecuencia paradójica.

MÉTODOS: Se analizó el IMC, el CAC y la mortalidad subsiguiente con los datos de *CAC Consortium*, una cohorte multicéntrica de individuos sin enfermedades cardiovasculares (CVD, *cardiovascular disease*) establecidas que se sometieron a pruebas de CAC. La mortalidad se evaluó mediante la vinculación con el índice de mortalidad del seguro social (*Social Security Death Index*) y la causa de muerte del índice nacional de mortalidad (*National Death Index*). Se utilizó la regresión logística multifactorial para determinar la oportunidad relativa para la asociación de las categorías de IMC clínicamente relevante y CAC prevalente. Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar los cocientes de riesgos instantáneos para la cardiopatía coronaria, CVD y la mortalidad por toda causa según las categorías de IMC y CAC.

RESULTADOS: Nuestra muestra incluyó 36 509 individuos, la edad media fue de 54,1 (10,3) años, el 34,4% eran mujeres, el IMC medio fue de 26,6 (rango intercuartílico, 24,1–30,1), el 46,6% tenía CAC cero y el 10,5% tenía CAC \geq 400. En comparación con los individuos con IMC normal, las probabilidades ajustadas multifactoriales de CAC $>$ 0 aumentaron en aquellos con sobrepeso (oportunidad relativa, 1,13 [IC del 95%, 1,1–1,2]) y con obesidad (oportunidad relativa, 1,5 [IC del 95%, 1,4–1,6]). En una mediana de seguimiento de 11,4 años, hubo 1550 muertes (4,3%). En comparación con el IMC normal, los individuos obesos tenían un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, CVD y mortalidad por toda causa, mientras que los individuos con sobrepeso, a pesar de las mayores probabilidades de CAC, no mostraron un aumento significativo de la mortalidad. En un análisis estratificado según el sexo, el aumento de la cardiopatía coronaria, la CVD y la mortalidad por toda causa en personas obesas parecía limitado en gran medida a los hombres y hubo un menor riesgo de mortalidad por toda causa en las mujeres con sobrepeso (cociente de riesgos instantáneos: 0,79 [IC del 95%, 0,63–0,98]).

CONCLUSIONES: En una muestra grande sometida a la puntuación de CAC, la obesidad se asoció a un mayor riesgo de CAC y de cardiopatía coronaria subsiguiente, CVD y mortalidad por toda causa. Sin embargo, los individuos con sobrepeso no tenían un riesgo más alto de mortalidad a pesar de un riesgo más alto de CAC.

Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13: e009495. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009495.

Joseph C. Jensen, MD
Zeina A. Dardari, MS
Michael J. Blaha, MD,
MPH
Susan White, MS
Leslee J. Shaw, PhD
John Rumberger, MD,
PhD
Alan Rozanski, MD
Daniel S. Berman, MD
Matthew J. Budoff, MD
Khurram Nasir, MD, MPH
Michael D. Miedema,
MD, MPH

Correspondencia a: Michael Miedema, MD, MPH, Minneapolis Heart Institute Foundation, 920 E 28th St, Ste 600, Minneapolis, MN 55414. Email mdm307@mail.harvard.edu



Circulation: Resultados y calidad cardiovascular

Tasas y factores predisponentes de la infranotificación de las hospitalizaciones por parte del paciente durante el seguimiento después del infarto de miocardio agudo

Una evaluación del estudio TRIUMPH

Aunque las investigaciones clínicas a menudo se basan en el autoinforme como el método principal para identificar nuevos episodios, en comparación con las historias clínicas, puede ser inexacto y puede representar una amenaza para la validez de un estudio. El objetivo de este análisis del registro TRIUMPH (*Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status*, Investigación traslacional que investiga las disparidades subyacentes en el estado de salud de los pacientes con infarto de miocardio agudo) era determinar las tasas y los factores predisponentes de la infranotificación de los episodios de hospitalización durante el período de seguimiento de los pacientes con infarto de miocardio agudo. Casi un tercio de los episodios de hospitalización autoinformados después de un infarto de miocardio están infranotificados y esto se asoció con el estado laboral, el estado civil y el tiempo transcurrido desde la hospitalización. Los métodos de determinación más allá del autoinforme deben usarse para determinar las tasas de episodios en los estudios clínicos.

ANTECEDENTES: Muchas investigaciones clínicas dependen del autoinforme de los participantes como un método principal para identificar los episodios de asistencia sanitaria. Si se utiliza el autoinforme como desencadenante para recopilar y adjudicar las historias clínicas, los investigadores no tendrán en cuenta cualquier evento que no haya sido informado por el paciente, lo que reducirá el poder del estudio y representará erróneamente el riesgo de sus participantes. Se procuró determinar las tasas y los factores predisponentes de infranotificación de los episodios de hospitalización durante el período de seguimiento de un estudio prospectivo de los pacientes hospitalizados con infarto de miocardio agudo.

MÉTODOS Y RESULTADOS: El registro TRIUMPH (*Translational Research Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status*, Investigación traslacional que investiga las disparidades subyacentes en el estado de salud de los pacientes con infarto de miocardio agudo), un estudio de cohortes multicéntrico, longitudinal, de personas con infarto de miocardio agudo en los Estados Unidos, consultó a los pacientes sobre los episodios de hospitalización durante las entrevistas en los meses 1, 6 y 12. Para validar estos autoinformes, se obtuvieron las historias clínicas de todos los episodios de cada hospital en el que el paciente informaba haber recibido atención médica para su adjudicación, no solo los de los episodios informados. De los 4340 participantes en TRIUMPH, 1209 (28%) informaron, al menos, una hospitalización. Tras la abstracción de las historias clínicas y la adjudicación, se identificaron 1086 hospitalizaciones de 639 participantes (60,2 ± 12 años, 38,2% mujeres). De estas hospitalizaciones, 346 (31,9%) fueron infranotificadas por los participantes. Las tasas de infranotificación oscilaron entre el 22,5% y el 55,6% en función de las diferentes características de los pacientes. Las probabilidades de infranotificación fueron más altas para quienes no trabajaban (oportunidad relativa ajustada, 1,66 [IC del 95%, 1,04–2,63]), las más bajas para los casados (oportunidad relativa ajustada, 0,50 [IC del 95%, 0,33–0,76]) y las que más aumentaron el tiempo transcurrido entre el ingreso y la entrevista de seguimiento del paciente (oportunidad relativa ajustada por mes, 1,16 [IC del 95%, 1,08–124]). Hubo una variación sustancial intraindividuo en la exactitud de los informes.

CONCLUSIONES: Las hospitalizaciones después de un infarto de miocardio agudo suelen ser infranotificadas en las entrevistas y no deben usarse solas para determinar las tasas de episodios en los estudios clínicos.

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13:e006231. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006231.

César Caraballo, MD
Rohan Khera, MD, MS
Philip G. Jones, MS
Carole Decker, RN, PhD
Wade Schulz, MD, PhD
John A. Spertus, MD,
MPH
Harlan M. Krumholz, MD,
SM

Correspondencia a: Harlan M. Krumholz, MD, SM, Yale-New Haven Hospital, 1 Church St, Ste 200, New Haven, CT 06510. Email harlan.krumholz@yale.edu



Circulation: Insuficiencia cardíaca

El cociente de la angiotensina 1–7/ Angiotensina II elevado predice resultados favorables en los pacientes con insuficiencia cardíaca

El objetivo de este estudio es investigar si el estado dinámico del grupo protector del sistema renina-angiotensina podría influir en los resultados a largo plazo en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los investigadores incluyeron de forma prospectiva a 110 pacientes con insuficiencia cardíaca de sus consultorios externos y del servicio de urgencias. Caracterizaron exhaustivamente los péptidos plasmáticos de la angiotensina en los pacientes con insuficiencia cardíaca e identificaron un cociente elevado de la angiotensina 1–7/angiotensina II como un factor predisponente independiente e incremental de los resultados beneficiosos, una mayor tasa de supervivencia y una menor duración de la hospitalización.

ANTECEDENTES: La ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*, enzima convertidora de angiotensina 2) y la Ang 1–7 (*angiotensin 1–7*, angiotensina 1–7) son reguladores endógenos negativos del sistema renina-angiotensina que ejerce efectos cardioprotectores en los modelos de insuficiencia cardíaca. La ACE2 humana recombinante aumentó notablemente la Ang 1–7 plasmática y redujo los niveles de Ang II en los ensayos clínicos de fase II. Planteamos la hipótesis de que el estado dinámico del grupo protector del sistema renina-angiotensina podría influir en los resultados a largo plazo en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

MÉTODOS: Ciento diez pacientes con insuficiencia cardíaca se inscribieron prospectivamente en nuestro consultorio externo y en el servicio de urgencias. Se evaluaron las concentraciones completas de circulación y equilibrio de los perfiles de péptidos de angiotensina plasmática mediante novedosas técnicas de cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectroscopia de masas. La aldosterona plasmática, el péptido natriurético tipo B, la concentración de renina activa y los perfiles clínicos se captaron al inicio del estudio. Durante una mediana de seguimiento de 5,1 años (rango intercuartílico, 4,7–5,7 años), se evaluaron los resultados clínicos compuestos mediante el uso de las hospitalizaciones de los pacientes ingresados y la mortalidad hospitalaria por todas las causas.

RESULTADOS: Las concentraciones de péptido de angiotensina circulante y de equilibrio se correlacionaron fuertemente en nuestra cohorte de pacientes. En el ajuste para las covariables, los cocientes elevados de Ang 1–7/Ang II de equilibrio (cociente de riesgos instantáneos, 0,38 [IC del 95%, 0,18–0,81] $P = 0,012$) y circulante (cociente de riesgos instantáneos, 0,38 [IC del 95%, 0,18–0,80] $P = 0,011$) se asociaron a una mejor supervivencia. La menor duración de la hospitalización también se asoció a los cocientes elevados de Ang 1–7/Ang II de equilibrio ($P < 0,001$) y circulantes ($P = 0,023$). Es importante destacar que las concentraciones de péptido de Ang 1–7 y Ang II individuales no pudieron predecir la mortalidad por toda causa o la duración de la hospitalización en nuestra cohorte de pacientes.

CONCLUSIONES: Caracterizamos exhaustivamente los péptidos de la angiotensina plasmática en los pacientes con insuficiencia cardíaca e identificaron un cociente elevado de la Ang 1–7/Ang II, como un factor predisponente independiente e incremental de los resultados beneficiosos, una mayor tasa de supervivencia y una menor duración de la hospitalización. Estos resultados proporcionan pruebas clínicas importantes que apoyan las estrategias dirigidas a promover el eje de Ang 1–7/Mas beneficioso concurrente con las terapias de bloqueo del sistema renina-angiotensina que inhiben el eje de receptor de Ang II/AT₁ perjudicial.

Circ Heart Fail. 2020;13:e006939. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006939.

Kaiming Wang, BSc
Ratnadeep Basu, MD,
PhD
Marko Poglitsch, PhD
Jeffrey A. Bakal, PStat,
PhD
Gavin Y. Oudit, MD, PhD

Correspondencia a: Gavin Y. Oudit, MD, PhD, Division of Cardiology, Department of Medicine, Mazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, T6G 2S2, Canadá. Email gavin.oudit@ualberta.ca



CASOS E INDICIOS

Varón joven con taquiarritmias alternas incesantes

DESAFÍO DE ECG

Un paciente varón de 19 años con antecedentes de depresión se presentó en el servicio de urgencias con inconsciencia y actividad similar a una convulsión después de un intento de suicidio que implicaba la ingestión de 40 g de polvo de cafeína anhidra. No tenía arritmia, síncope, síntomas parecidos a los de la epilepsia, paro cardíaco abortado o muerte cardíaca súbita antes de este episodio. Ninguno de sus familiares tuvo síncope o muerte súbita cardíaca. El examen físico en el momento de la presentación reveló taquicardia extrema de 193 latidos por minuto, presión arterial de 152/72 mm Hg, temperatura de 35,8°C (96,44°F) y respiración de 35 respiraciones por minuto. Las pruebas de laboratorio revelaron una concentración de potasio sérico de 2,3 mmol/L, una concentración de creatina cinasa de 1655 U/L, una concentración de lactato sérico de 7,2 mmol/L y un pH sérico de 7,182. Las concentraciones de calcio y magnesio sin suero eran normales. La ecocardiografía transtorácica no reveló efusión pericárdica ni colapso de las aurículas izquierda y derecha en la diástole final. Se registró un ECG de 12 derivaciones (Figura 1). ¿Cuál es la arritmia que se muestra en la Figura 1 y cómo debe tratarse al paciente?

Cambie de página para leer el diagnóstico.

Ping-Huang Tsai, MD
Yuan Hung, MD*
Pauling Chu , MD, PhD*

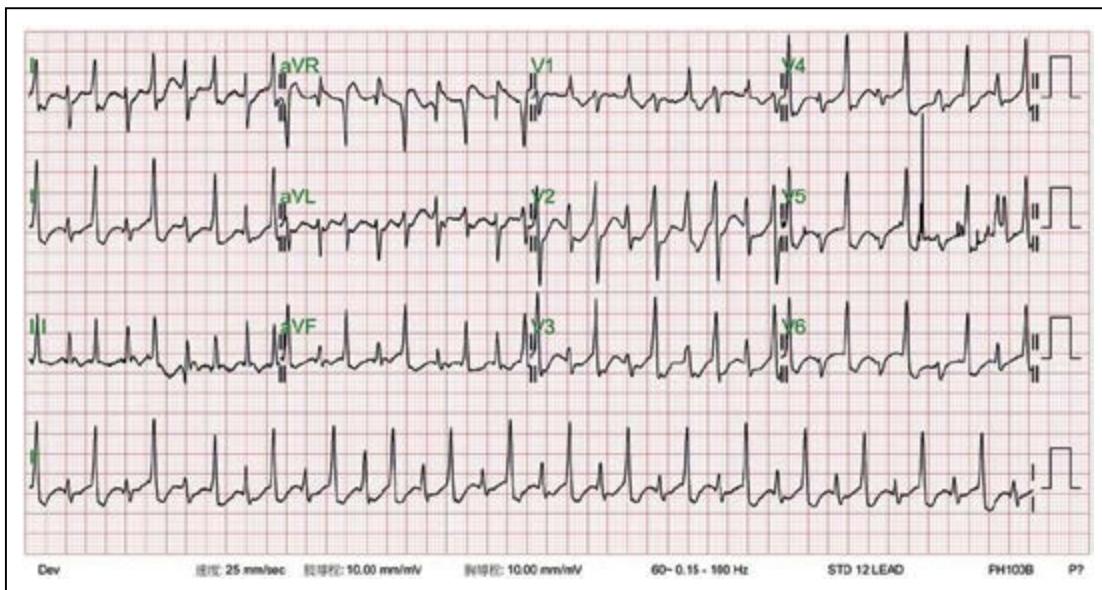


Figura 1. ECG de doce derivaciones de las arritmias presentes.

*Los doctores Hung y Chu son autores principales conjuntos
© 2020 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>



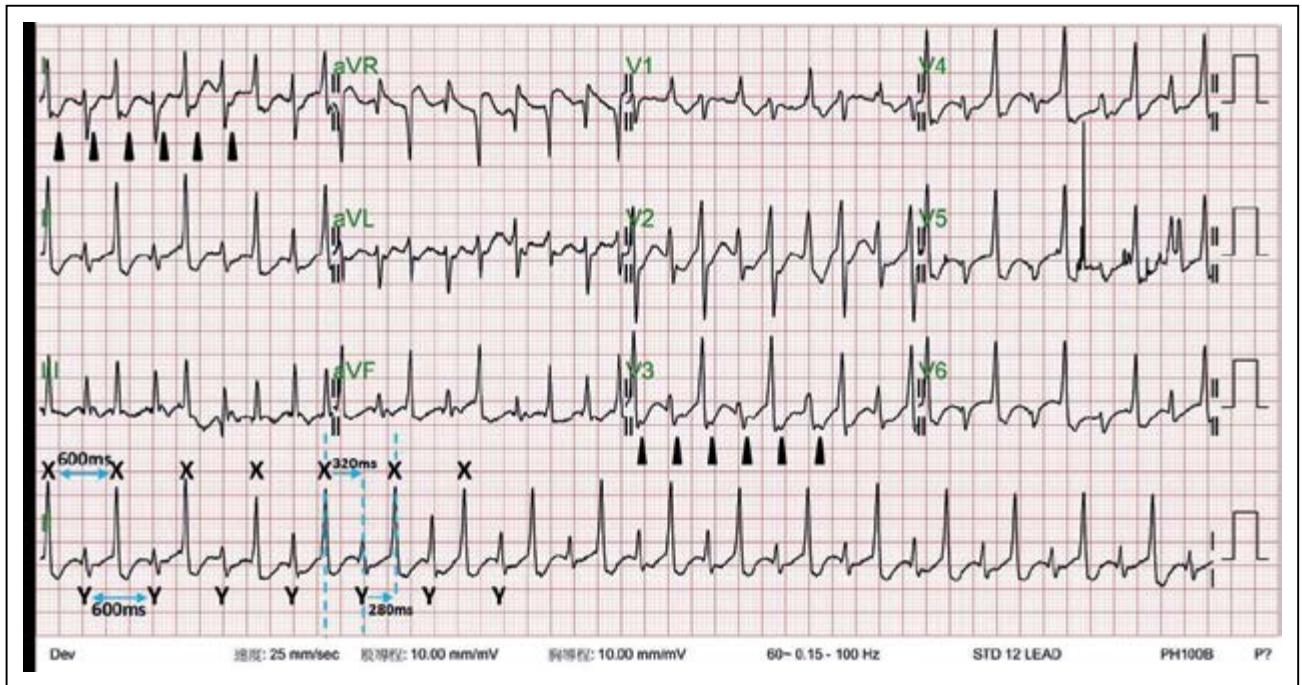


Figura 2. ECG de 12 derivaciones original comentado.

Morfologías alternas del complejo QRS (concretamente, X e Y) con un intervalo X a X de 600 ms y un intervalo Y a Y de 600 ms, que asciende a una taquicardia de 200 latidos por minuto. La relación entre el intervalo X a Y es constante a 320 ms y el intervalo Y a X es constante a 280 ms. Las ondas P retrógradas se pueden discernir en las derivaciones I y V3 (puntas de flecha).

RESPUESTA AL DESAFÍO DEL ECG

El ECG de doce derivaciones reveló una taquicardia de complejo QRS estrecho con morfologías QRS alternas y desviación del eje frontal entre $+40^\circ$ y $+150^\circ$ en cada derivación. Se observó morfología de hemibloqueo ventricular derecho en latidos alternos y transición QRS que alternaba entre la derivación V1 y V6. Se reconocieron ondas P retrógradas en las derivaciones I y V3. Un cuidadoso análisis de la asociación entre 2 morfologías QRS (concretamente, X e Y) muestra que el intervalo X–X es de 600 ms y el intervalo Y–Y es de 600 ms, lo que da como resultado una frecuencia de taquicardia de 200 latidos por minuto (longitud de ciclo de taquicardia de 300 ms). La relación entre el intervalo X e Y es constante a 320 ms y el intervalo Y a X es constante a 280 ms, que es continua durante la taquicardia (Figura 2). Representa 2 focos diferentes que producen un patrón bidireccional debido a la morfología alterna y el intervalo regular. Se realizó una cardioversión sincronizada de corriente continua de 100 J y la taquicardia se terminó transitoriamente y se reinició poco después de la cardioversión (Figure 3A). Después de la infusión de amiodarona (150 mg), la taquiarritmia persistió, pero la morfología del QRS cambió de complejo QRS ancho a estrecho y presentó una desviación positiva y negativa alterna (Figura 3B). Estos resultados fueron altamente sugestivos de taquicardia ventricular bidireccional (BVT, *bidirectional ventricular tachycardia*) originada en el sistema His-Purkinje con conducción ventriculoauricular 1:1.

La BVT es una taquiarritmia poco frecuente que se produce en el ámbito de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, la intoxicación digitálica, la intoxicación por acónito, la miocarditis y las condiciones que predisponen a los miocitos cardíacos a un retardo después de la despolarización y la actividad desencadenada.^{1,2} El hallazgo típico de ECG de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica es la presencia de BVT, caracterizada por un eje QRS alternante de 180° latido a latido y una bradicardia relativa tras la reanudación del ritmo sinusal. Se han sugerido varias hipótesis para aclarar el mecanismo detrás de la BVT. Baher et al.² presentaron un mecanismo de reacción ping-pong causado por la activación recíproca de posdepolarizaciones retardadas a partir del calcio intracelular elevado en 2 focos ventriculares distintos. Las morfologías alternas con diferentes ejes, amplitud o morfología similar a un hemibloqueo ventricular podrían ser el resultado de las actividades desencadenantes de diferentes focos en el sistema His-Purkinje. El bigeminismo ventricular es impulsado por el primer sitio de la ectopia desencadenada por la posdepolarizada retardada de cada latido conducido de forma nativa cuando la frecuencia cardíaca superó el umbral de la aparición del bigeminismo en el primer sitio, mientras que la BVT se desarrolla debido a un segundo sitio ventricular que activa el primero recíprocamente.

La BVT inducida por la intoxicación por cafeína es una presentación inusual. La cafeína actúa como un inhibidor de la fosfodiesterasa y aumenta la concentración de calcio intracelular miocárdico mediante la liberación de



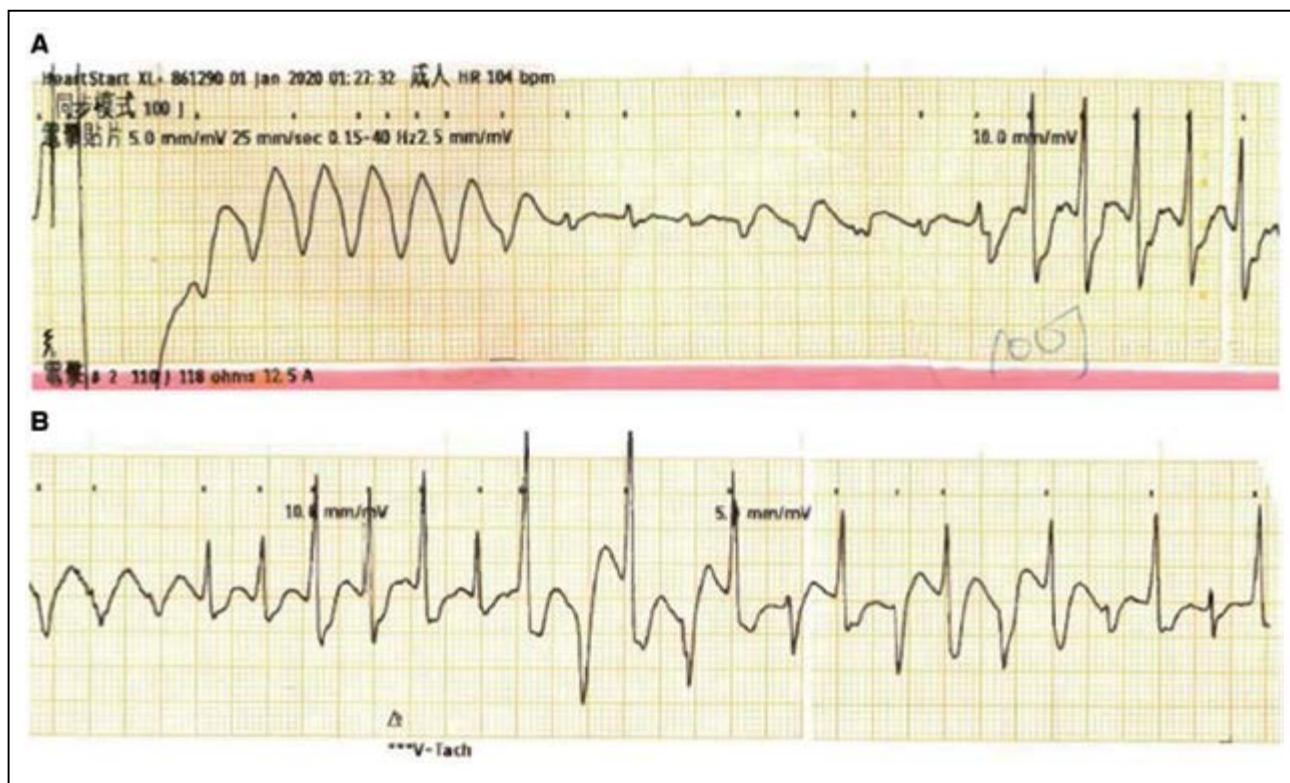


Figura 3. Tiras de trazado de ECG (derivación II).

A, Después de la cardioversión con DC de 100 J, se observó una taquicardia ventricular polimórfica y cambió a una taquicardia de complejo QRS estrecho. **B**, Después de la infusión de amiodarona, el trazado de ECG en la derivación II reveló una transición de taquicardia de complejo QRS ancho a taquicardia de complejo QRS estrecho y, a continuación, taquicardia ventricular bidireccional con ejes superior e inferior alternos.

calcio del retículo sarcoplásmico, que es un generador importante para la posdepolarización retardada.³ La hemodiálisis convencional puede eliminar fácilmente este

agente debido a sus características químicas, como el peso molecular pequeño (194 g/mol), la baja unión de proteínas (10% a 35%) y el bajo volumen de distribu-

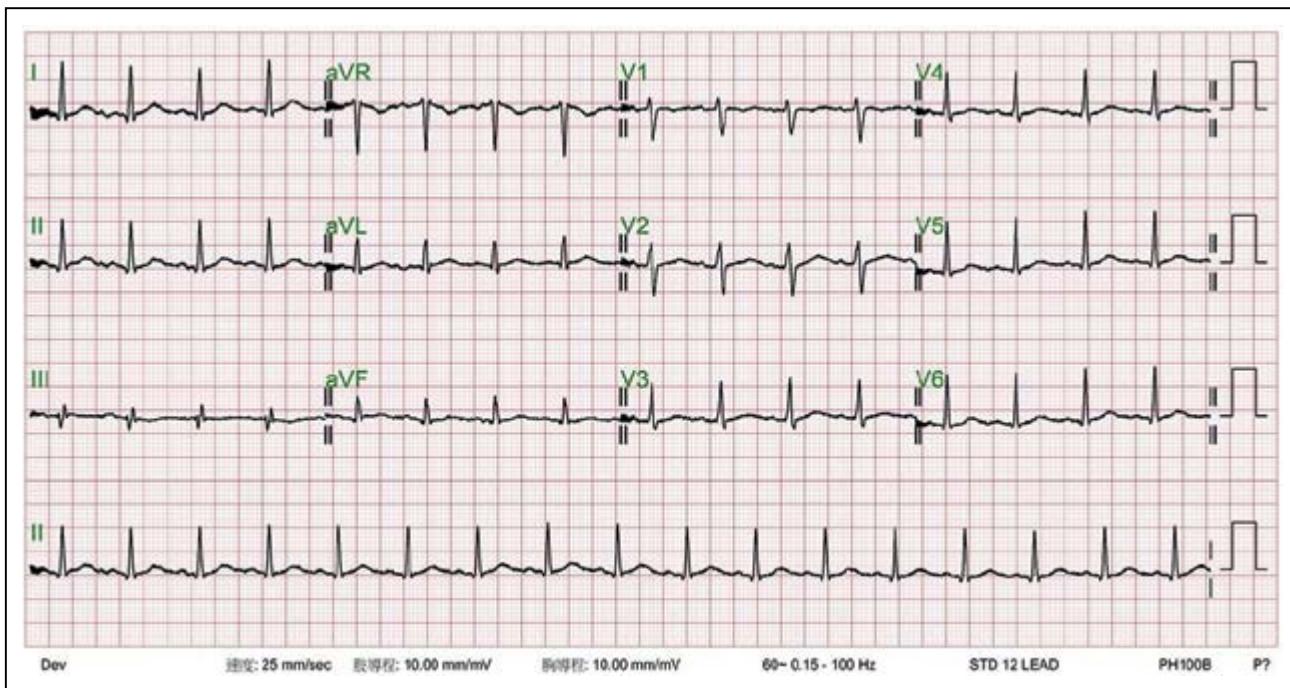


Figura 4. ECG de doce derivaciones después de la hemodiálisis. El ECG revela ritmo sinusal después de la terapia de reemplazo renal.



ción (0,6–0,8 L/kg). El paciente recibió terapia de reemplazo renal tras la consideración de la acidosis grave y la intoxicación por cafeína, y la concentración de cafeína disminuyó de 906,4 a 564,4 $\mu\text{mol/L}$ después de 3 horas de hemodiálisis. Después de la hemodiálisis urgente, no sufrió palpitaciones y tuvo muy pocos latidos ectópicos ventriculares registrados en los siguientes registros de ECG continuos y no se observaron latidos prematuros ventriculares ni taquicardia ventricular durante la prueba de esfuerzo. La repetición del ECG reveló un ritmo sinusal sin recurrencia de arritmia (Figura 4).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Correspondencia

Pauling Chu, MD, PhD, 325 Section 2, Cheng-Kung Road, Neihu District 114, Taipéi, Taiwán. Email pauling.chu@gmail.com

Afiliaciones

Division of Nephrology (P.-H.T., P.C.), Division of Cardiology (Y.H.), Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipéi, Taiwán.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sato D, Xie LH, Sovari AA, Tran DX, Morita N, Xie F, Karagueuzian H, Garfinkel A, Weiss JN, Qu Z. Synchronization of chaotic early afterdepolarizations in the genesis of cardiac arrhythmias. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:2983–2988. doi: 10.1073/pnas.0809148106
2. Baher AA, Uy M, Xie F, Garfinkel A, Qu Z, Weiss JN. Bidirectional ventricular tachycardia: ping pong in the His-Purkinje system. *Heart Rhythm*. 2011;8:599–605. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.11.038
3. Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM. Caffeine and arrhythmias: time to grind the data. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:425–432. doi: 10.1016/j.jacep.2018.01.012.



ROSUVAST

rosuvastatina

*Una categoría superior
en estatinas,
con máxima efectividad.*



Presentaciones

Rosuvast 10 mg:
comprimidos x 14, 28 y 56.

Rosuvast 5/20/40 mg:
comprimidos x 28.

Información destinada a profesionales de la salud facultados para prescribir.



Línea
Metabolismo

www.bago.com.ar

 **Bagó**



PRESIMAX

Losartán

EXPERIENCIA, SEGURIDAD Y EFICACIA
EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

CALIDAD
- BAGÓ -
AL MEJOR
PRECIO

COBERTURA

EN VADEMECUM
pami
80%

IOMA

Presentaciones:
Presimax 50 y 100 mg envases
por 30 comprimidos

Información destinada a profesionales
de la salud facultados para prescribir.

Bagó

CRD 016

