

## **Absceso anular por endocarditis infecciosa. Predictores clínicos y evolución intrahospitalaria**

HECTOR A. DESCHLE<sup>†</sup>, MIGUEL BUSTAMANTE LABARTA, EDUARDO GUEVARA\*,  
MARIO O. FERNANDEZ, RICARDO PEREZ DE LA HOZ\*, ADRIAN MIRANDA,  
ROBERTO R. FAVALORO, VICTOR CARAMUTTI, J. HORACIO CASABE \*\*,  
AUGUSTO TORINO\*

### **RESUMEN**

#### *Objetivo*

El objetivo del presente trabajo fue el análisis de las características clínicas y de la evolución intrahospitalaria de los pacientes con absceso anular (AA) comprobado quirúrgicamente en una población de endocarditis infecciosa (EI) en actividad.

#### *Material y métodos*

Se analizaron de manera prospectiva 118 pacientes con diagnóstico de EI definitiva según criterios de la Universidad de Duke. A todos se les efectuó un ecocardiograma transesofágico (ETE). De esta población, 77 pacientes requirieron cirugía durante el curso de la endocarditis. En 29 casos (37,7%) se diagnosticó AA en el acto quirúrgico.

#### *Resultados*

La edad promedio fue de  $54,2 \pm 19,9$  años. Veinticuatro pacientes eran de sexo masculino (81%). El ETE omniplano mostró una sensibilidad del 88% para el diagnóstico de AA con una especificidad del 90%. Diez pacientes presentaron nuevo trastorno de conducción *versus* 9 en pacientes sin absceso ( $p < 0,01$ ). En 27 pacientes eran de localización aórtica (93,1%) y mitral en 2 ( $p < 0,01$ ). En 13 casos (44,8%) se observaron en válvulas protésicas y en 16 (55,2%) en válvulas nativas. Estos valores representan el 30% del total de válvulas protésicas (13/43) y el 21% del total de válvulas nativas (16/75) ( $p = NS$ ). El germen hallado con más frecuencia fue *Staphylococcus aureus* (41,7%) ( $p < 0,04$ ). Se efectuaron 13 reemplazos valvulares con válvula mecánica, 10 homoinjertos, 4 reemplazos con válvula biológica, 1 autoinjertado (operación de Ross) y 1 Bentall de Bono. La mortalidad quirúrgica global al mes fue del 19% y la de pacientes con abscesos, del 18,5% ( $p = NS$ ).

#### *Conclusiones*

1. La localización más frecuente de los abscesos fue aórtica. 2. El ETE tuvo una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica. 3. La presencia de *Staphylococcus aureus* se asoció con mayor frecuencia de AA. 4. No existieron diferencias significativas en la frecuencia de AA en válvulas nativas y protésicas. 5. Casi un tercio de las EI en válvulas protésicas se complicó con absceso anular. 6. La presencia de AA no incrementó la mortalidad quirúrgica. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 359-364.

*Palabras clave* Endocarditis infecciosa - Absceso anular - Cirugía valvular

---

Departamento de Investigación Clínica, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

\* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

# Fellow of the American College of Cardiology

Trabajo recibido para su publicación: 3/2000. Aceptado: 4/2000

Dirección para separatas: Dr. Augusto Torino. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favaloro, Av. Belgrano 1746, (1093) Buenos Aires, Argentina

## INTRODUCCION

La endocarditis infecciosa (EI) es una patología grave con una mortalidad que oscila entre el 20% y el 30% en la mayoría de las grandes series. Esto es atribuible por un lado a la agresividad propia de la entidad y por otro a las dificultades para lograr su diagnóstico temprano y a sus complicaciones. El grupo de la Universidad de Duke ha establecido nuevos criterios de gran utilidad para el diagnóstico de la EI. (1) Estos criterios han permitido establecer el diagnóstico catalogado "definitivo" de EI en alrededor del 80% de los casos, posibilitando un tratamiento precoz. Los abscesos perianulares (complicación hallada en alrededor del 30% de las EI) empeoran el curso y el pronóstico de la enfermedad. Si bien ocasionalmente la cavidad puede drenarse al torrente sanguíneo y esterilizarse sólo con el tratamiento antibiótico, la mayoría de los casos requiere cirugía. Antes de la ecocardiografía transesofágica, el reconocimiento de esta complicación era difícil y la mayoría de los casos eran hallazgos quirúrgicos o de necropsia.

En el presente estudio se analizaron las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes con abscesos perianulares comprobados quirúrgicamente o por anatomía patológica, en una población de 118 casos de EI enrolados prospectivamente con sus resultados quirúrgicos y evolución intrahospitalaria.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en forma prospectiva 118 pacientes, ingresados desde junio de 1992 hasta la fecha de cierre (octubre de 1998), con diagnóstico de EI. De ellos, 87 eran hombres con una edad promedio de  $42,10 \pm 16,71$  años y 31 mujeres con una edad promedio de  $54,25 \pm 16,29$  años. Setenta y cinco pacientes tenían válvulas nativas (63,6%) y 43 tenían válvulas protésicas (36,4%).

En esta población, 77 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (65,3%), hallándose 29 abscesos perianulares (37,7%).

El diagnóstico de EI se efectuó siguiendo los criterios de la Universidad de Duke. (1)

La certificación quirúrgica de absceso se basó sobre la presencia de un área de necrosis que contenía material purulento intramiocárdico o anular. En la ecocardiografía se consideró absceso toda región ecolúcida o de baja densidad dentro del anillo valvular o del tejido miocárdico adyacente. Para ello se utilizó una sonda transesofágica monoplanar Siemens de 5 MHz en los pacientes ingresados en los primeros 2 años y una onda Omnipolar Hewlett Packard de 3,7/5,0 MHz en el resto de los pacientes.

Los hallazgos en estos estudios se compararon con los propios obtenidos por cirugía o por anatomía patológica. Se analizó la asociación de los abscesos

con el agente causal, la localización, el porcentaje de válvulas nativas y protésicas comprometidas, el procedimiento quirúrgico empleado y la mortalidad observada en este subgrupo en relación con la mortalidad general de los pacientes con EI.

Para el procesamiento estadístico se empleó el programa EPI y el SPSS 7,5.

Los resultados se expresan como media  $\pm$  el desvío estándar de la media.

En el procedimiento estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrado. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

Para el cálculo de la sensibilidad y la especificidad del ETE se utilizaron las fórmulas convencionales.

## RESULTADOS

En 77 de los 118 pacientes ingresados se indicó cirugía (65,25%). Los motivos para su indicación fueron: insuficiencia cardíaca intratable en el 46,8%, absceso en el 16,9%, sepsis incontrolable en el 6,5%, disfunción valvular en el 6,5% y embolia recurrente en el 2,6%.

El ETE monoplanar, utilizado en los primeros 28 pacientes de los 118 ingresados hasta 1998, mostró una sensibilidad del 66% para el diagnóstico de absceso con una especificidad del 100%. Con el transductor omniplano (que se utilizó en 90 pacientes), la sensibilidad aumentó al 88% con una especificidad del 90%. De los 29 pacientes con absceso, 24 eran hombres con una edad promedio de  $52,25 \pm 19,46$  y 5 mujeres con una edad promedio de  $56,20 \pm 10,35$ . Dieciséis pacientes presentaban insuficiencia cardíaca (55,1%), sin diferencias significativas respecto del grupo total.

Se hallaron 10 pacientes (34,4%) con nuevos trastornos de conducción; esta anomalía apareció sólo en 9 (10,11%) de los 89 pacientes que no presentaban complicaciones perianulares ( $p < 0,01$ ).

De las válvulas comprometidas, 13 (44,8%) eran protésicas y 16 (55,2%) eran nativas ( $p = NS$ ), hecho que representa el 30% del total de endocarditis protésicas (13 de 43) y el 21% de las nativas (36 de 75), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 1**  
Características de la población general versus pacientes con absceso perianular

	Pacientes con EI sin AA (n = 89)	Pacientes con AA (n = 29)	p
Trastornos de conducción	9 (10,1%)	10 (34,4%)	< 0,01
Válvulas protésicas	30 (33,7%)	13 (44,8%)	NS
Localización aórtica	49 (55,0%)	27 (93,1%)	< 0,01
Insuficiencia cardíaca	37 (41,5%)	16 (55,1%)	NS

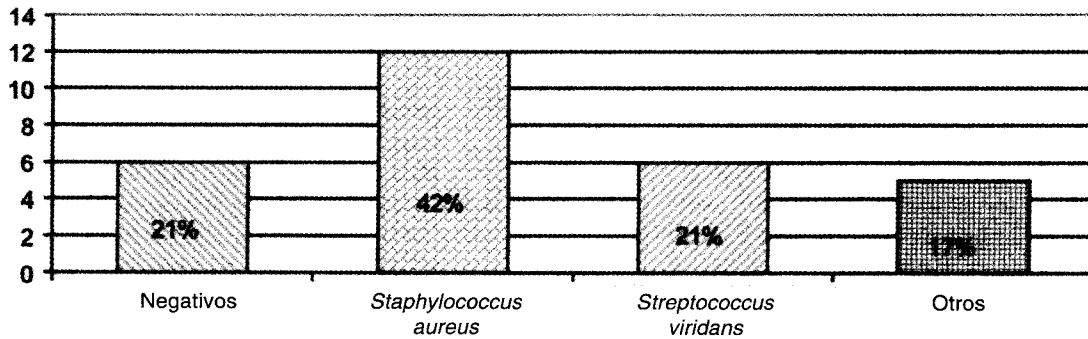


Fig. 1. Distribución de porcentajes de microorganismos identificados en hemocultivos.

En cuanto a la localización, 27 (93,1%) abscesos tenían localización aórtica y 2 (6,9%) eran mitrales ( $p < 0,0001$ ).

En la Tabla 1 pueden observarse las principales diferencias entre los pacientes con EI sin absceso anular y aquellos que lo presentaban.

En la Figura 1 se puede observar la distribución de los gérmenes aislados en los hemocultivos; *Staphylococcus aureus* fue el agente causal hallado con más frecuencia, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,019$ ) en comparación con el resto de los agentes patógenos.

En la Figura 2 se observa la distribución de frecuencias de las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas.

La mortalidad quirúrgica global fue del 19%, sin diferencias significativas con respecto a los 29 pacientes con absceso, en los que la mortalidad fue del 18,5%.

**DISCUSION**

**Diagnóstico de absceso anular**

Antes del advenimiento de la ecocardiografía, la presencia de un AA o perivalvular se sospechaba cuando no era posible controlar la infección con la antibiototerapia adecuada dirigida contra gérmenes sensibles. Esta sospecha se reafirmaba cuando aparecían trastornos nuevos de la conducción auriculoventricular y/o intraventricular en el ECG. Ambos criterios presentaban una sensibilidad baja, reflejada en la importante proporción de AA no diagnosticados antes de la cirugía o de la autopsia de los pacientes. En coincidencia con lo dicho, sólo el 34% de los pacientes de la presente serie presentaron nuevos trastornos de la conducción, cifra que resultó significativamente mayor que en los pacientes con EI sin AA. (2-4)

La aparición de la ecocardiografía representó un hito importantísimo para el diagnóstico y tratamiento de los AA, a tal punto que son escasas las series publicadas con diagnóstico prequirúrgico o necrópico previo al desarrollo de esta técnica que proporcionaron datos acerca de los predictores clínicos pronósticos de esta complicación. (5-7)

La superioridad del ETE sobre el ETT está plenamente aceptada y comprobada en numerosos estudios (sensibilidad del 80%-90% con especificidad entre el 90% y 100% para el primero *versus* 40%-60% de sensibilidad con 80%-90% de especificidad para el segundo). (6, 8-10)

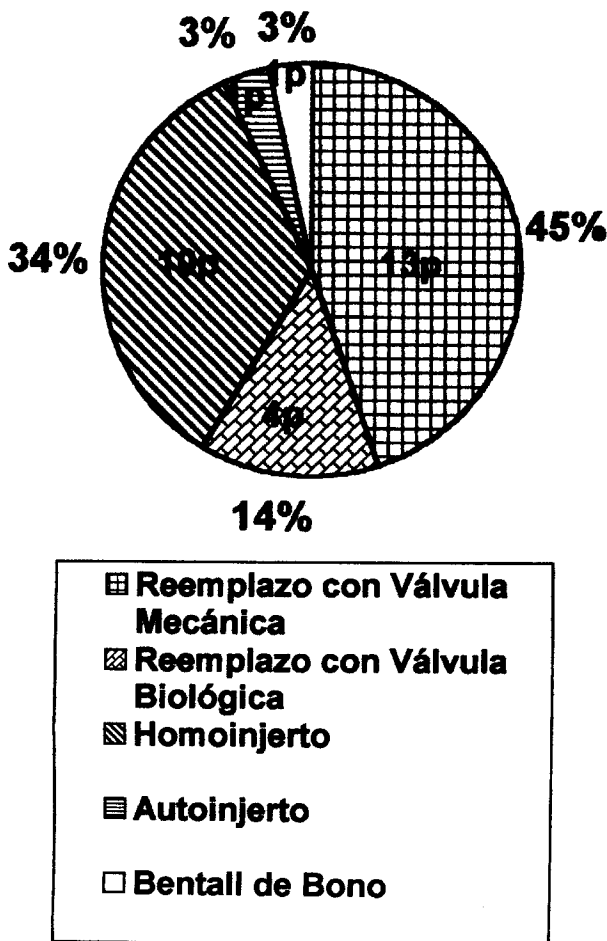


Fig. 2. Distribución de los procedimientos quirúrgicos empleados. Es de señalar el alto porcentaje que ocupa el homoinjerto.

Por lo tanto, ya no caben dudas de que frente a la sospecha de AA el procedimiento diagnóstico de elección es el ETE. Al iniciar el presente estudio contábamos con un ETE monoplanar, con el cual se obtuvo una sensibilidad del 66% con una especificidad del 100%. Es altamente probable que la mejora posterior en la sensibilidad obedeció no solamente al avance tecnológico de la incorporación del transductor omniplanar, sino también a la experiencia adquirida por observadores de nuestro grupo.

### Factores de riesgo

El AA es una complicación que se asocia con una infección más agresiva y un diagnóstico tardío, con regurgitaciones valvulares severas y compromiso hemodinámico importante. En la serie presentada, el motivo principal de indicación quirúrgica fue la insuficiencia cardíaca (46,8%), en proporción similar al resto de los pacientes con EI sin AA. Este hallazgo podría atribuirse a que nuestro instituto es un centro importante en cuanto a la derivación quirúrgica y, por lo tanto, llegan los casos complicados y más graves.

En la mayoría de las series previas, las EI protésicas (EIP) representaron un factor de riesgo para la aparición de AA. En las EIP precoces, la proporción de AA fue de alrededor de 50%-60%, (11, 12) mientras que en las EIP tardías osciló entre el 30% y el 40%, (13) cifras significativamente mayores que en las EI sobre válvula nativa. En una serie más reciente de 233 pacientes con EI y AA, el 33% (77 pacientes) de los abscesos se diagnosticó en válvulas protésicas. En el estudio que aquí se presenta la proporción fue aun mayor (44,8%).

A pesar de que en la presente serie se observó una frecuencia mayor de AA entre las EI protésicas con respecto a las nativas, esta diferencia no presentó significación estadística (30% versus 21%). Probablemente este hecho puede explicarse por el poder estadístico escaso debido a lo pequeño de la muestra y/o además por las características previamente referidas de las EI nativas que se internan en nuestro instituto.

Otro factor de riesgo identificado en todas las grandes series es la localización aórtica de la infección valvular. En el estudio previamente citado, el 75% de los AA se presentaron en la válvula aórtica; en la presente serie, esta proporción resultó aun mayor (93,1%).

En series numerosas, principalmente en EIP, como germen más frecuente productor de AA se identificó al género *Staphylococcus*. (11-13) En el presente trabajo, *Staphylococcus aureus* predominó francamente (41,7%), lo cual confirma las características invasoras y piógenas de este germen. Es de destacar que el segundo germen en frecuencia fue *Streptococcus*

*viridans* (20,7%), agente por lo general mayoritario en las EI nativas y protésicas tardías. (14)

### Tratamiento quirúrgico

A pesar de que existen relatos de casos que se curaron sólo con tratamiento médico, (15, 16) resulta claro que en general eran pacientes que no tenían trastornos de la conducción, dehiscencia con insuficiencia valvular o sin ella y que no presentaron manifestaciones de progresión del absceso durante la terapéutica. Cuando se plantea el tratamiento clínico de una EI con sospecha franca de abscedación, el paciente debe ser vigilado estrechamente con ETE. La mayoría de los expertos coinciden en que el drenaje quirúrgico con escisión del tejido necrótico y el cierre de las fístulas existentes es el procedimiento de elección en casi todos los casos, habitualmente acompañado de algún procedimiento valvular. (17, 18)

Las técnicas operatorias dependen de la válvula comprometida. Si el compromiso es aórtico, se requiere la colocación de una prótesis mecánica o biológica en relación con la edad del paciente y con las contraindicaciones de la anticoagulación de largo plazo. (19) La utilización de homoinjertos en la EI en actividad, principalmente con el método de criopreservación, parecería que mejora los resultados quirúrgicos. (20-22) Esto obedecería a varios motivos: a) excelente comportamiento hemodinámico, (23) b) resistencia intrínseca a la infección con ausencia de endocarditis recurrente, (24, 25) c) facilidad de inserción en una raíz aórtica destruida, con posibilidad de utilizar la valva anterior de la mitral para reparar estructuras, (21) d) durabilidad (26) y e) ausencia de complicaciones relacionadas con la anticoagulación. Por último, en casos seleccionados, el reemplazo de la válvula aórtica por la válvula pulmonar autóloga (operación de Ross) puede ser otra opción quirúrgica. (27) Con respecto a la válvula mitral, además del drenaje del absceso y la escisión del tejido necrótico, en general se recurre a un reemplazo valvular mecánico; excepcionalmente resulta necesario el implante de una válvula biológica. La última opción, es decir, el homoinjerto mitral, aún está en desarrollo. (28)

Las técnicas quirúrgicas que se utilizaron en la presente serie reflejan lo anteriormente señalado. Hasta la creación del banco de homoinjertos en nuestro instituto, predominó la indicación de prótesis aórticas mecánicas, pero *a posteriori* la elección suele inclinarse por homoinjertos, por las ventajas señaladas. En una oportunidad se realizó la operación de Ross, con excelente resultado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que es una operación difícil, que requiere una curva de aprendizaje del equipo quirúrgico y se debe realizar en pacientes muy seleccionados y en centros quirúrgicos de alta complejidad. (29, 30) La durabilidad del autoinjerto ha podi-

do comprobarse recientemente con la publicación de los resultados de largo plazo de las series pioneras de la década de los '70. (31)

**SUMMARY**

**PERIVALVULAR ABSCESSSES ASSOCIATED WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS. CLINICAL FEATURES AND IN-HOSPITAL EVOLUTION**

*Objective*

The purposes of this study were to determine in patients with active infective endocarditis-both the clinical features and the in-hospital evolution of those with perivalvular abscesses proven at surgery.

*Method and Results*

During a 6-year period (1992-1998), 118 patients with definite endocarditis according to Duke criteria were prospectively enrolled. Transesophageal echocardiographic studies were performed to all of them. Seventy-seven patients (65%) required surgery and 29 (37.7%) had a perivalvular abscess diagnosed at surgery. Mean age of these patients was 54.0 ± 19.9 years. Twenty four patients (81%) were male. Omniplane transesophageal echocardiography (TEE) had a diagnostic sensitivity of 88%, with 90% of specificity. Ten patients with perivalvular abscesses had a new conduction defect (10/29, 34.3%) versus only 9 patients in the group without abscesses (9/89, 10.1% p < 0.001). Abscesses were much more frequently localized in aortic (93.1%) than in mitral position (27 vs 2 cases, p < 0.01). In 13 cases (44.8%) they were seen in prosthetic valves and in 16 (55.2%) in native valves. These figures represent 30% of all prosthetic valve endocarditis (13/43) and 21% of all native valve endocarditis (16/75), p = NS. Hemocultures were positive in 79% of the patients and the microorganism more frequently isolated was *Staphylococcus aureus* (41.7%) p < 0.04. Surgical treatment consisted in debridement and suture of the abscess cavity together with the insertion of a mechanical valve in (13 cases), aortic homograft (10), biological valves (4), Ross procedure (1) and Bentall de Bono (1). The perioperative mortality was 18.5%, non different from the 19% seen in patients without abscesses.

*Conclusions*

1) Perivalvular abscesses (PVA) were predominantly observed in aortic position. 2) Omniplane TEE had a very good diagnostic sensitivity and specificity. 3) *Staphylococcus aureus* bacteremia was frequently associated with PVA formation. 4) There were no significant differences in the frequency of

PVA between native and prosthetic valve endocarditis. 5) Nearly one third of patients with prosthetic valve endocarditis had PVA. 6) The presence of PVA did not increase surgical mortality.

*Key words* Infective endocarditis - Perivalvular abscesses - Valvular surgery

**BIBLIOGRAFIA**

1. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis on infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
2. Arnett EN, Roberts WC. Valve ring abscess in active infective endocarditis: Frequency, location and clues to clinical diagnosis from the study of 95 necropsy patients. *Circulation* 1976; 54: 140-145.
3. Wang K, Gobel F, Gleason DF y col. Complete heart block complicating bacterial endocarditis. *Circulation* 1972; 46: 939-947.
4. Roberts NK, Sommerville J. Pathological significance of electrocardiographic changes in aortic valve endocarditis. *Br Heart J* 1969; 31: 395-396.
5. John RM, Pugsley W, Treasure T y col. Aortic root complications of infective endocarditis: Influence on surgical outcome. *Eur Heart J* 1991; 12: 241-248.
6. Daniel WG, Mügge A, Martin RP y col. Improvement in the diagnosis of abscess associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 324: 795-800.
7. Aguado JM, González Vilchez F, Martín Durán R y col. Perivalvular abscesses associated with endocarditis, clinical features and diagnostic accuracy of two dimensional echocardiography. *Chest* 1993; 104: 88-93.
8. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ y col. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. *Circulation* 1992; 86: 353-362.
9. Erbel R, Rohmann S, Drexler M y col. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988; 9: 43-53.
10. Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992; 123: 774-781.
11. Anderson DJ, Bulkley, Hutchins GM. A clinicopathologic study of prosthetic valve endocarditis in 22 patients: Morphologic basis for diagnosis and therapy. *Am Heart J* 1977; 94: 325-332.
12. Chastre J, Touillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 32.
13. Hoskotte D, Piper C, Niehues R y col. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B) 39.
14. Varini SD, Elizari A, Argüello E y col. Endocarditis valvular protésica. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Suppl V): 33.
15. Kunis RL, Sherrid MV, Mc Cabe JB y col. Successful medical therapy of mitral anular abscess complicating infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 953-955.
16. Tucker KJ, Johnson JA, Ong T y col. Medical management of prosthetic aortic valve endocarditis and aortic root abscess. *Am Heart J* 1993; 125: 1195-1197.
17. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA y col. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-2948.
18. Favalaro R. Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (Suppl V): 62.
19. Casabé JH, Suárez LD, López H. Endocarditis infecciosa. *En: Bertolasi C (ed). Cardiología 2000. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana* 1998; p 1705.
20. Lytle BW. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *En: Loop FD (ed). Seminars in thoracic and cardiovas-*

- cular surgery: Prosthetic valve endocarditis. Philadelphia, Saunders 1995; 7: 13-19.
21. Mc Giffin DC, Kirklin JK. The impact of aortic valve homografts on the treatment of aortic prosthetic valve endocarditis. *En: Loop FD (ed). Seminars in thoracic and cardiovascular surgery: Prosthetic valve endocarditis.* Philadelphia, Saunders 1995; 7: 25-31.
  22. Pagano D, Allen SM, Bonser RS. Homograft aortic valve and root replacement for severe destructive native or prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 173-176.
  23. Matsuki O, Robles A, Gibbs S y col. Long-term performance of 55 aortic homografts in aortic position. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 187-191.
  24. Glazier JJ, Verwilgen J, Donaldson RM y col. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1177-1182.
  25. Haydock D, Barrat Boyes B, Macedo T y col. Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 130-139.
  26. O'Brien MF, Mc Giffin DC. Aortic and pulmonary allografts in contemporary cardiac surgery. *En: Karpi RB, Kouchoukos NT, Laks H y col (eds). Advances in cardiac surgery.* Chicago, Year Book Medical Pub 1990; 1: 1-24.
  27. Joyce F, Tingleff J, Pettersson G. The pulmonary autograft in the treatment of native and prosthetic aortic valve endocarditis (abstract). Third International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis. Boston, July 13-15, 1995.
  28. Acar C, Tolan M, Berrebi A. Homograft replacement of mitral valve: Graft selection, technique of implantation, and results in forty three patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 11: 367-380.
  29. Oswald JD, Dewan SJ. Aortic infective endocarditis managed by the Ross operation. *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 380-384.
  30. Joyce F, Tingleff J, Aagard J y col. The Ross operation in the treatment of native and prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 371-376.
  31. Chambers JC, Sommerville J, Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valva disease. Long term results of pioneer series. *Circulation* 1997; 96: 2206-2214.