

ENDOCARDITIS INFECCIOSA ACTIVA: 152 CASOS

LUCIA R. KAZELIAN, LUIS A. VIDAL[†], ROBERTO NEME, JUAN A. GAGLIARDI*División Cardiología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina*

Resumen La endocarditis infecciosa es una enfermedad de baja incidencia que en las últimas décadas mostró modificaciones respecto de su presentación, posibilidad diagnóstica y tratamiento. A pesar de estos avances, la mortalidad hospitalaria sigue siendo muy elevada. Nuestro objetivo fue analizar las características de los pacientes con endocarditis infecciosa activa y su relación con la mortalidad hospitalaria a lo largo de 16 años. Se realizó un registro prospectivo entre 1994 y 2010 de pacientes ingresados con endocarditis. Se analizaron características clínicas, evolución y tratamiento y se registraron los eventos intrahospitalarios. Ingresaron 152 pacientes, 64.5% varones, edad 45 ± 16 años, las causas más frecuentes de cardiopatía de base fueron: congénita 32 (21%) y reumática 20 (13.2%). Los motivos de internación fueron síndrome febril 116 (76.3%) e insuficiencia cardíaca 61 (40.1%). Se identificó el agente infeccioso en 106 (69.7%) de los casos, el más frecuente fue *Streptococcus viridans*. El ecocardiograma mostró vegetaciones en 123 (80.9%) de los pacientes y 88 (57.8%) presentaron complicaciones durante su internación, siendo la más frecuente la insuficiencia cardíaca. Se indicó tratamiento quirúrgico en 96 (63.1%) de los casos, fundamentalmente por insuficiencia cardíaca en 66. La mortalidad hospitalaria global fue 46 (30.2%). El desarrollo de complicaciones en la internación, la indicación de cirugía y la presencia de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria, mientras que la presencia de vegetaciones resultó un predictor independiente de mejor supervivencia. La identificación temprana de estos predictores descriptos podría ayudar a mejorar los resultados.

Palabras clave: endocarditis, registro, pronóstico

Abstract *Active infective endocarditis: 152 cases.* Active infective endocarditis (IE) is a disease of low incidence that has showed changes in presentation, diagnosis and treatment options during the past decades. Despite these advances, mortality remains very high. Our goal was to analyze the characteristics of patients with active IE and their relationship with in-hospital mortality over 16 years. Between 1994 and 2010 we performed a prospective registry of 152 consecutive patients (64.5% male, age 45 ± 16 years) admitted with IE. Clinical characteristics, treatment and inpatient outcomes were analyzed. The most common causes of underlying heart disease were: congenital (21%) and rheumatic fever (13.2%). The reasons for hospitalization were fever (76.3%) and heart failure (40.1%). The infectious agent was identified in 69.7% of cases, and the most frequent was *Streptococcus viridans*. The echocardiogram showed vegetations in 80.9% of patients and 57.8% of them presented complications (the most frequent was heart failure) during hospitalization. Surgical treatment was indicated in 63.2% of cases, mainly due to heart failure. The overall hospital mortality was 30.2%. The presence of complications, requirement of surgical treatment and refractory heart failure were independent predictors of mortality whereas the single presence of vegetation showed better survival rate. The identification of these predictors could help to improve the outcomes in IE.

Key words: endocarditis, registry, prognosis

La endocarditis infecciosa activa (EIA) es una enfermedad de baja incidencia en la población general. Algunas publicaciones en EE.UU. muestran de 8 000 a 20 000 casos anuales en adultos^{1,2}. En las últimas décadas, la EIA ha presentado modificaciones respecto

de sus formas de presentación y posibilidad diagnóstica, a través de la introducción de la ecocardiografía transesofágica, como así también la incorporación de nuevas técnicas para la identificación del agente infeccioso responsable. La terapéutica antibiótica más efectiva y la cirugía en la etapa activa son herramientas con las que contamos en la actualidad.

En este nuevo milenio, el reto principal que nos plantea la EIA sigue siendo su elevada mortalidad. A pesar de estos nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos, la tasa de mortalidad hospitalaria sigue siendo muy elevada. La serie de Pelletier en EE.UU. mostró una mortalidad del 35%³. En los registros *Endocarditis Infecciosa*

Recibido: 11-VII-2011

Aceptado: 17-I-2012

Dirección postal: Dra. Lucía R. Kazelian, División Cardiología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Corbeta Pi y Margal 750, 1155 Buenos Aires, Argentina

Fax (54-11) 4121-0875

e-mail: kazelian@gmail.com

[†] Falleció el 18/3/2010

en la Republica Argentina (EIRA), en el EIRA-1 y en el EIRA-2 la misma fue de 23.5% y 24.6% respectivamente, mientras que en los registros de Francia, cuando se comparó la mortalidad intrahospitalaria entre 1991 y 1999 la misma bajó de 21.6 a 16.6%^{4,6}. Más recientemente, el *International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study* (ICE-PCS) publica una mortalidad intrahospitalaria del 17.7%⁷.

Esta variación en las tasas de mortalidad puede deberse a las diferentes características de las poblaciones incluidas.

La virulencia del germen responsable y las lesiones que genera dando origen a insuficiencias valvulares agudas o agravando lesiones preexistentes, junto con el nivel de defensas del huésped determinan la evolución y el pronóstico de esta enfermedad.

Por tal motivo, parámetros clínicos como la presencia de insuficiencia cardíaca y su gravedad representan indicadores de mal pronóstico en la etapa hospitalaria⁴.

El objetivo de este estudio fue analizar en un grupo consecutivo de pacientes con EIA sus características clínicas, de laboratorio, ecocardiográficas y la evolución en relación con los eventos intrahospitalarios, fundamentalmente la mortalidad.

Materiales y métodos

Desde enero de 1988 se implementó en la División de Cardiología del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich un registro prospectivo de los pacientes que se internan con diagnóstico de EIA, incluyendo hasta diciembre de 2010 un total de 196 pacientes. Con la idea de analizar los casos de acuerdo a criterios de definición más estrictos⁹, se seleccionaron los 152 pacientes consecutivos internados a partir de enero de 1994, cuando se comenzaron a incluir según los criterios de Duke⁹.

Se analizaron las características clínicas de los pacientes al momento de la internación, los motivos de internación (como síndrome febril, insuficiencia cardíaca, derivación para tratamiento quirúrgico, episodios embólicos [accidente cerebro vascular, embolia pulmonar y/o periférica]), así como los resultados de laboratorio, incluyendo los hemocultivos, y los datos ecocardiográficos (compromiso valvular, vegetaciones). Se registraron el tratamiento quirúrgico realizado así como los eventos intrahospitalarios, incluida mortalidad.

A los fines de este registro definimos: Variables clínicas: - Fiebre: temperatura axilar superior a los 38 °C; - Insuficiencia cardíaca: presencia de disnea en clase funcional III-IV según la clasificación de *New York Heart Association* (NYHA), rales crepitantes bilaterales, tercer ruido, taquicardia y/o radiografía de tórax con signos de congestión pulmonar o derrame pleural; - Derivado para tratamiento quirúrgico (DTQ): se consideró así a aquellos pacientes derivados desde otros centros con menor complejidad; - Accidente cerebro-vascular (ACV): embolias en sistema nervioso central identificadas por cuadro clínico y/o tomografía axial computarizada y/o resonancia nuclear magnética; - Embolia pulmonar: confirmada por cuadro clínico y centellograma ventilación/perfusión o tomografía axial computarizada de tórax; - Embolia periférica: cuadro clínico de obstrucción arterial aguda confirmado por *doppler* vascular y/o hallazgos de embolectomía.

Variables de laboratorio: - Hemocultivos positivos: cuando como mínimo dos muestras desarrollaron un germen compatible con EIA. No se realizaron métodos de diagnóstico serológico.

Variables ecocardiográficas: - Vegetaciones: se definieron según los criterios de la clasificación de Duke⁹. Se diagnosticaron por ecocardiografía transtorácica y cuando fue posible por ecocardiografía transesofágica (ETE), disponible desde 2004. En los pacientes sometidos a reemplazo valvular se confirmó su presencia durante la cirugía, y en aquellos pacientes fallecidos en los que se realizó necropsia se confirmó por anatomía patológica. A los fines de este análisis, la localización de la vegetación se clasificó en: válvula aórtica, mitral, tricúspide, pulmonar, comunicación interventricular y catéter de marcapasos.

Las variables cualitativas se presentan como número y su porcentaje y las variables cuantitativas como media \pm desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartilo (IIC) según su distribución. Para el análisis de las variables y su relación con la mortalidad se utilizó el test de chi cuadrado (con corrección de Yates) o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y para datos continuos el test de t o test no paramétrico (Wilcoxon y Kruskal Wallis) según su distribución.

Se realizó un análisis multivariado por regresión logística múltiple para establecer el valor predictivo independiente de mortalidad de aquellas variables que resultaron con una $p \leq 0.10$ en el análisis univariado. Se utilizó para el análisis el programa Epi Info versión 3.5.1 y Statistix 7.0. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados

En el período de 16 años se incluyeron 152 pacientes consecutivos, con un promedio de 9.5 pacientes/año.

Eran varones 98 pacientes y la edad promedio fue de 45 ± 16 (15-88) años.

Las características clínicas y antecedentes de la población se resumen en la Tabla 1. Tenían factores predisponentes considerados puerta de entrada para desarrollar EIA 92 pacientes: 54 presentaron infección previa (bucodental: 24, respiratoria: 13, urinaria: 7, cutánea: 5, digestiva: 4 y ginecológica 1). También se consideraron factores predisponentes a las maniobras instrumentales realizadas en 26 pacientes, incluida la drogadicción intravenosa en 5 (3.3%) y por último la inmunodeficiencia en 12, que engloba a 5 con cáncer, 4 con serología para HIV positiva y 3 con tratamiento inmunosupresor.

En 101 casos existía el antecedente de cardiopatía. La causa más frecuente fue la congénita en 32 (21%) seguida del compromiso valvular de origen reumático en 20 (13.2%).

Las cardiopatías congénitas observadas fueron: aorta bicúspide en 24 casos, CIV en 5, coartación de aorta en 1, estenosis pulmonar en 1 y tetralogía de Fallot en 1.

En 20 pacientes se comprobó endocarditis protésica (aórticas: 15 y mitrales: 5). Veintiséis pacientes tenían el antecedente de endocarditis infecciosa previa.

Los motivos de internación más frecuentes fueron: síndrome febril: 116 (76.3%), insuficiencia cardíaca: 61 (40.1%) y derivados para tratamiento quirúrgico (El con tratamiento antibiótico complicadas) 31 (20.4%). La presencia de embolia central al ingreso se observó en 5, embolia pulmonar en 8 y periférica en 3. Presentaron síntomas al ingreso 144. Los más frecuentes fueron fiebre: 123, astenia: 70 y disnea: 63.

Se tomaron muestras de hemocultivos en todos al ingreso. Hubo 50 que al ingresar ya venían recibiendo antibioticoterapia por haber presentado fiebre, o en otros casos por infecciones previas. En el 50% de los casos se obtuvieron al menos 3 (3-10) muestras de hemocultivos. Resultaron positivos en 106 casos. Los gérmenes hallados fueron gram positivos en 93 casos (*Streptococcus viridans*: 33, *fecalis*: 6, *bovis*: 5, otros *Streptococcus* 13; *Staphylococcus aureus*: 26 y *epidermidis*: 10), gram negativos en 8 y *Candida albicans* en 5. En uno se aisló *Pseudomonas aeruginosa* del cultivo de la válvula. Se realizó ecocardiograma transtorácico

en 147 (96.7%) y transesofágico en 53 (34.9%). En 123 (80.9%) se hallaron vegetaciones sobre válvula aórtica en 53 casos, válvula mitral en 26, válvula tricúspide en 16, comunicación interventricular en 3 y catéter de marcapasos en 3. En 22 se hallaron vegetaciones combinadas, de las cuales 18 eran mitro-aórticas.

Más de la mitad de los pacientes (88) tuvieron complicaciones durante la internación. Las más frecuentes fueron: insuficiencia cardíaca: 61; insuficiencia renal: 39 y sepsis: 27 (Tabla 2).

Se indicó tratamiento quirúrgico en 96 (63.2%). Los motivos de esta indicación fueron: insuficiencia cardíaca 66, infección no controlada 15, embolia mayor 9, abscesos 8 y endocarditis protésica 3.

La mediana de los días de internación para estos pacientes fue de 33 días (IC 10-68). La mediana de tiempo desde la indicación hasta la cirugía fue de 11 días (IC 4-35).

La mortalidad hospitalaria se observó en 46 (30.2%). Las causas de muerte fueron: insuficiencia cardíaca 25 (54.3%), infección no controlada 7 (15.2%), intraoperatoria 4 (8.7%), ACV 2 (5.1%), muerte súbita 2 (4.4%) y otras 6 (13.3%).

No se registró variación en la tasa de mortalidad a través de los años.

Las variables que resultaron relacionadas con la mortalidad en el análisis univariado fueron la ausencia de fiebre, la presencia de signos de insuficiencia cardíaca al ingreso, la presencia de vegetación aórtica y la indicación de tratamiento quirúrgico (Tabla 3).

El análisis multivariado mostró que la presencia de vegetaciones se asoció en forma independiente con menor mortalidad, mientras que el desarrollo de complicaciones en la evolución hospitalaria, la indicación de tratamiento quirúrgico y la presencia de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento fueron predictores independientes de mal pronóstico (Tabla 4).

TABLA 1.- Características clínicas de la población incluida

	N = 152 (%)
Edad (años)	45 ± 16
Sexo masculino	98 (64.5)
Factores predisponentes	92 (60.5)
Cardiopatía subyacente	101 (66.4)
Congénitas	32 (21.0)
Reumática	20 (13.2)
Prolapso de válvula mitral	13 (8.6)
Degenerativa	10 (6.6)
Prótesis valvular aórtica	15 (9.9)
Prótesis valvular mitral	5 (3.3)
Marcapasos	6 (3.9)
Endocarditis previa	26 (17.1)
Síntomas	144 (94.7)
Fiebre	123 (80.9)
Astenia	70 (46.1)
Disnea	63 (41.4)
Signos	
Soplo	135 (88.8)
Crepitantes	114 (75)
Edemas	106 (69.7)
Resultados de Laboratorio	
Eritrosedimentación (mm)	78 ± 33
Hematocrito (%)	28 ± 5
Glóbulos blancos (/mm ³)	12396 ± 9481
Hemocultivos positivos	106 (69.7)
Vegetaciones en la ecocardiografía	123 (80.9)
Mortalidad hospitalaria	46 (30.2)

Las variables continuas se expresan como media ± desvío estándar

TABLA 2.- Complicaciones intrahospitalarias

Complicaciones	n	%
Total	88	57.8
Insuficiencia cardíaca	61	69.3
Insuficiencia renal	39	44.3
Sepsis	27	30.7
Embolia de pulmón	10	11.4
Absceso del anillo valvular	9	10.2
Embolia central	9	10.2
Ruptura de cuerda tendinosa	6	6.8
Embolia periférica	3	3.4

TABLA 3.- Análisis univariado de mortalidad intrahospitalaria

Variable	Muertos		Vivos		p	OR (IC 95%)
	n: 46	%	n:106	%		
Edad	45.2 ± 16.9		44.2 ± 17.2		0.79	
Sexo masculino	32	69.6	66	62.9	0.54	0.74 (0.35 - 1.55)
Fiebre al ingreso	24	52.2	92	86.8	0.00001	0.16 (0.07 - 0.37)
IC al ingreso	31	67.4	30	28.3	0.00001	5.24 (2.33 - 11.5)
DTQ	13	28.3	18	17.0	0.17	1.92 (0.85 - 4.36)
ACV	1	2.2	4	3.8	0.52	0.56 (0.06 - 5.21)
Hemocultivos (+)	29	63.0	77	72.6	0.32	0.64 (0.29 - 1.43)
Vegetación	36	78.2	87	82.1	0.74	0.78 (0.33 - 1.85)
Veg. mitral	15	32.6	33	31.1	0.99	1.07 (0.51 - 2.24)
Veg. aórtica	30	65.2	43	40.6	0.008	2.75 (1.26 - 6.02)
Veg. tricúspide	3	6.5	17	16.0	0.08	0.36 (0.10 - 1.22)
Indicación de TQ	38	82.6	58	54.7	0.001	3.93 (1.67 - 9.22)
Complicaciones	41	89.1	47	44.3	0.00001	8.43 (3.29 - 21.56)

IC: Insuficiencia cardíaca; DTQ: Derivado para tratamiento quirúrgico; ACV: Accidente cerebrovascular; Veg: Vegetación; TQ: Tratamiento quirúrgico

TABLA 4.- Mortalidad intrahospitalaria. Análisis multivariado

Variable	OR	IC 95%	p
Presencia de vegetaciones	0.10	0.02 - 0.60	0.01
Complicaciones	14.6	3.11 - 67.2	0.0006
Tratamiento quirúrgico de urgencia	7.83	2.43 - 25.2	0.0006
Insuficiencia cardíaca refractaria	3.40	1.08 - 10.8	0.03

Discusión

En este registro describimos un grupo consecutivo de pacientes con EIA que fueron internados en un hospital público de alta complejidad de la República Argentina, sus formas de presentación, antecedentes, características clínicas y ecocardiográficas así como la mortalidad hospitalaria y sus predictores.

Observamos un promedio de edad menor al que presentaron otros registros como el EIRA-2 y el ICE-PCS (58 y 57 años respectivamente)^{5, 7}. Este hallazgo probablemente esté relacionado con la distribución de la cardiopatía subyacente en nuestra población, donde predominan las cardiopatías congénitas y la valvulopatía reumática. A pesar de que la prevalencia de valvulopatía reumática está en disminución, en el interior de nuestro país y en los países limítrofes aún es frecuente y significa una fuente de derivación importante para nuestro centro. En los registros mencionados fue más frecuente

la endocarditis protésica y la degenerativa, así como la endocarditis sobre marcapasos, lo que explicaría la mayor edad de los pacientes.

La frecuencia de sexo masculino en nuestro estudio resultó ser de 2:1 respecto del femenino. Si bien está establecido el predominio del sexo masculino en la endocarditis infecciosa, los estudios muestran una relación muy variable que va de 2:1 a 9:1^{10, 11}. La causa no está clara, aunque existen algunas teorías sobre la protección del endotelio de las mujeres, sobre todo en la edad fértil. Algunos estudios experimentales con animales pueden acercar una explicación ya que muestran la protección del daño endotelial por parte de los estrógenos¹². También se sabe que la mujer desarrolla enfermedad cardíaca más tarde que el hombre, por lo que la mujer joven estaría protegida de las enfermedades degenerativas que predisponen a la endocarditis infecciosa.

Los motivos de internación más frecuentes fueron la presencia de fiebre y de signos de insuficiencia cardíaca, que resultaron predictores independientes de menor o mayor mortalidad respectivamente, similar a lo observado por otros autores¹³.

Los hemocultivos negativos tienen un profundo impacto en el pronóstico porque retrasan el diagnóstico y el comienzo del tratamiento. En la literatura se observa un rango amplio de hemocultivos negativos que va de 2.5% a 31%¹⁴⁻¹⁶. En nuestra serie hubo un alto porcentaje de hemocultivos negativos comparado con la literatura más reciente tanto nacional e internacional. El registro EIRA-2 presentó 17.7% y el ICE-PCS 11.1%^{5, 7}. Esto puede atribuirse a que un tercio de los pacientes ya habían recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso por

haber presentado fiebre, o en otros casos por infecciones previas, y también que un grupo de pacientes son derivados desde otras instituciones para tratamiento quirúrgico y llegan con tratamiento antibiótico instituido (20.4%)¹⁷.¹⁸ Es importante realizar los hemocultivos antes de que se instale el tratamiento antibiótico que es la causa más importante de negativización^{19, 20}.

El germen predominante encontrado fue el *Streptococcus* sobre el *Staphylococcus* (54.7% vs. 33.9%), similar a lo observado en el registro francés (58% vs. 29%), pero diferente del ICE-PCS (39% vs. 42%)^{6, 7}. Probablemente esto se deba a la mayor frecuencia de endocarditis sobre válvula nativa que protésica. También es reconocido el aumento de la prevalencia del *Staphylococcus* en el último tiempo, y esto puede explicar el amplio predominio de este germen en el estudio internacional que se llevó a cabo en este milenio, mientras que nuestro registro tiene un lapso mayor de tiempo.

La presencia de las vegetaciones se detectó en su mayor parte en cavidades izquierdas y válvulas nativas. El número de pacientes con vegetaciones sobre válvula tricúspide o pulmonar fue muy bajo, debido probablemente a que tuvimos un escaso porcentaje de pacientes con antecedentes de drogadicción intravenosa con respecto a lo observado en otros registros⁶. La EIA de corazón derecho tiene mejor pronóstico en comparación con otras formas clínicas de la misma entidad. Es posible que el bajo porcentaje registrado en nuestro grupo pueda influir sobre la alta mortalidad observada.

La complicación más frecuente en la evolución fue la insuficiencia cardíaca (72%) que resultó ser la principal indicación de tratamiento quirúrgico.

Un alto porcentaje de los pacientes tuvo indicación de tratamiento quirúrgico (63.2%). La mortalidad de estos pacientes fue más del doble (39.7%) que la de los pacientes sin indicación de cirugía (14.8%) ($p < 0.01$). Esto marca un grupo de alto riesgo, ya que la indicación de tratamiento quirúrgico resultó ser un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria en el análisis multivariado²¹⁻²³.

La mortalidad hospitalaria observada en nuestro grupo fue de 30.2%. Este resultado es superior a los hallazgos de otras series como EIRA-2 y el ICE-PCS y no observamos variación a través de los años^{5, 7}.

Como limitaciones del estudio podemos mencionar el período prolongado de tiempo que abarca este registro en el cual se observaron cambios en la epidemiología (por ejemplo: en el último período, un mayor porcentaje de endocarditis protésicas) y una población con un alto porcentaje de pacientes derivados para resolución quirúrgica de la EIA. La disponibilidad de ETE fue recién a partir del año 2004, por lo que la tasa de su utilización fue baja. Esto disminuye la sensibilidad diagnóstica de vegetaciones y de complicaciones como absceso del anillo aórtico.

No se realizaron pruebas serológicas que podrían haber aclarado el resultado de hemocultivos negativos, que afectan el diagnóstico precoz y el comienzo del tratamiento correspondiente.

La demora en la realización del tratamiento quirúrgico una vez indicado, que en la mayoría de los casos obedece a problemas de índole de organización hospitalaria, puede contribuir a una mayor mortalidad de estos pacientes.

En conclusión, presentamos un registro prospectivo y consecutivo realizado en un hospital público de alta complejidad. Observamos una población más joven que en otros estudios con elevada frecuencia de cardiopatías congénitas y valvulopatía reumática como cardiopatías subyacentes. En el análisis de la mortalidad hospitalaria, la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso, complicaciones y la indicación de tratamiento quirúrgico fueron predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria, mientras que la presencia de vegetaciones resultó un predictor independiente de mejor supervivencia.

A pesar de los avances en la capacidad de diagnóstico y tratamiento, la mortalidad hospitalaria de la endocarditis infecciosa continua siendo alta. La identificación de estos predictores independientes podría ayudar a mejorar los resultados.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés

Bibliografía

1. von Reyn CF, Arbeit RD. Case definitions for infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 220-2.
2. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
3. Pelletier LL, Jr., Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 287-313.
4. Casabe JH, Hershson A, Ramos MS, Barisani JL, Pellegrini C, Varini S. Endocarditis infecciosa en la República Argentina. Complicaciones y Mortalidad. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64: 39-45.
5. Ferreirós E, Nacinovich F, Casabe JH, et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. *The Endocarditis Infecciosa en la Republica Argentina-2 (EIRA-2) Study. Am Heart J* 2006; 151: 545-52.
6. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
7. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463-73.
8. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-18.
9. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.

10. Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966; 274: 388-93 concl.
11. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis Investigation. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16: 255-72, vii.
12. Bakir S, Mori T, Durand J, Chen YF, Thompson JA, Oparil S. Estrogen-induced vasoprotection is estrogen receptor dependent: evidence from the balloon-injured rat carotid artery model. *Circulation* 2000; 101: 2342-4.
13. Stolf N, Brandao C, Casabe JH. ¿Las vegetaciones valvulares en una endocarditis infecciosa siempre son indicación de conducta quirúrgica? *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 463-8.
14. Casabe JH. Infective endocarditis. A changing disease. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 164-74.
15. Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 5-12.
16. Casabe JH, Deschle H, Cortes C, et al. Predictors of hospital mortality in 186 cases of active infective endocarditis treated in a tertiary medical center (1992-2001). *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 578-85.
17. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 501-6.
18. Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1215-7.
19. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
20. Mordeglia F. Current course and prognosis of infectious endocarditis. *Medicina (B Aires)* 1969; 9: 394-402.
21. Varma MP, McCluskey DR, Khan MM, Cleland J, O'Kane HO, Adgey AA. Heart failure associated with infective endocarditis. A review of 40 cases. *Br Heart J* 1986; 5: 191-7.
22. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment. *Chest* 1974; 66: 151-7.
23. Stinson EB. Surgical treatment of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1979; 22: 145-68.

LA TAPA

Lelia Nascimbene. Patio, 1985

Oleo sobre tela, 100 × 70 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G. Maroto.

Lelia Nascimbene nació en Temperley, Provincia de Buenos Aires. Estudió en la Academia Nacional de Bellas Artes Prilidiano Pueyrredón. Viajó a Europa en varias oportunidades (1954, 1974, 1989, 1997, 1999) donde se perfeccionó en disciplinas pictóricas y en las artes del vidrio. Trabaja también en cerámica y grabado. Realizó muestras individuales en el Museo Municipal de Junín, de Chivilcoy, de Merlo, de Artes Visuales de Quilmes y en las Galerías Arthea y Mariembad, entre otras. Poseen obras suyas la Pinacoteca de la Bolsa de Comercio de Buenos Aires, el Museo del Grabado, la Parroquia San Gabriel y la de Santiago Apóstol en la Provincia de Buenos Aires (vitrales), la Congregación Scalibriniana (Roma), la Comisión Nacional de Energía Atómica y varias colecciones privadas^{1, 2}.

¹Comisión Nacional de Energía Atómica. *Artistas Plásticos con la CIENCIA*, 103. Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; p 107

²<http://www.theogaleria.com.ar/BioNASCIMBENE.swf>