

Fibrosis endomiocárdica/endocarditis parietal fibroplástica eosinofílica: una puesta al día, basada en una experiencia de 40 años

Drs. Juan José Puigbó García †¹, Claudia Antonieta BB de Suárez²

RESUMEN

Introducción: La fibrosis endomiocárdica (FEM) mundialmente, es la miocardiopatía restrictiva más frecuente. Se caracteriza morfológicamente por la presencia de una gruesa capa fibrótica del endocardio ventricular que restringe la capacidad de distensión y/o, obstruye la cavidad ventricular. Esta miocardiopatía es endémica en África; afecta principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes. En Venezuela, el primer caso fue publicado en 1967. Posteriormente, hemos reportado 67 casos. **Objetivo:** Poner al día, los aspectos más importantes de la FEM basados en nuestra experiencia: métodos de diagnóstico: imagenológicos no invasivos, métodos moleculares y aspectos fenotípicos macroscópicos e histopatológicos y evocar las principales teorías planteadas internacionalmente, acerca de su etiopatogenia y tratamiento. **Resultados:** Se hace la exposición tanto clínica como patológica de la FEM. Las formas izquierdas (48,0 %) y biventriculares (44,0 %) son las más frecuentes; la forma derecha es

del (8,0%) de nuestra serie. Los patrones ventriculares I y II son más evidenciables en el ventrículo izquierdo. Histopatológicamente se describen los fenotipos de la lesión endocárdica tanto en biopsia endomiocárdica como en casos de autopsias. **Discusión:** Se narran los antecedentes históricos, la etiología y las teorías de las posibles causas, especialmente con la hipereosinofilia que acompaña esta miocardiopatía en los estadios activos de la enfermedad; (32,0 %) de nuestros casos. **Conclusión:** La FEM se identifica con la endocarditis fibroplástica descrita por Loeffler y según la opinión de Expertos internacionales, las hipótesis postuladas para explicar la etiología de la enfermedad aún no son contundentes.

Palabras clave: Fibrosis endomiocárdica, endocarditis fibroplástica, miocardiopatía restrictiva, hipereosinofilia

SUMMARY

Introduction: Endomyocardial Fibrosis (EFM) Worldwide, is the most common Restrictive Cardiomyopathy. It is morphologically characterized by the presence of a thick fibrotic layer of the ventricular endocardium that restricts the ability to distension and/or obstruct the ventricular cavity. This cardiomyopathy is endemic in Africa; mainly affects children, adolescents and young adults. In Venezuela, the first case was published in 1967. Subsequently, we have reported 67 cases. **Objective:** To update the most important aspects of EFM based on our experience: diagnostic methods: non-invasive imaging, molecular methods and macroscopic and histopathological phenotypic aspects and evoke the main theories raised internationally, about their

¹ Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Individuo de Número Sillón XL de la Academia Nacional de Medicina. Expresidente de la Sociedad Venezolana de Cardiología y de la Academia Nacional de Medicina

² Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente N° 24 de la Academia Nacional de Medicina. Miembro Honorario de la Sociedad Venezolana de Cardiología

Autor correspondiente:
Dra. Claudia de Suárez.
Correo electrónico: bds.ca18@gmail.com

etiopathogenesis and treatment. Results: Both clinical and pathological exposure of EFM is made. Left shapes (48.0 %) biventriculars (44.0 %) are the most common; the right shape is of is (8.0 %) from our series. Ventricular patterns I and II are more evident in the left ventricle. Histopathologically the phenotypes of endocardial injury are described in both endomyocardial biopsy and autopsy cases. Discussion: Historical background, etiology and theories related to possible causes are narrated, especially with hypereosinophilia accompanying this cardiomyopathy in the active stages of the disease; (32.0 %) of our cases. Conclusion: FEM is identified with the Fibroblastic Endocarditis described by Loeffler and according to the opinion of International Experts, the hypotheses postulated to explain the aetiology of the disease are not convincing «.

Key words: *Endomyocardial fibrosis, fibroblastic endocarditis, restrictive myocardopathy, hypereosinophilia*

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis endomiocárdica (FEM) constituye el prototipo de las miocardiopatías restrictivas (RMSs), incluida en el Grupo de las miocardiopatías secundarias conjuntamente con el síndrome hipereosinofílico (Endocarditis de Loeffler) en la: “Definiciones y Clasificación de las Miocardiopatías propuesta por la Asociación Científica de Americana del Corazón del Concilio de Cardiología Clínica, Insuficiencia Cardíaca, Comité de Trasplantes y otros Grupos interdisciplinarios”, en 2006, actualmente en discusión. También ha sido incluida en el Grupo de las Miocardiopatías Idiopáticas Mixtas (1).

De acuerdo a los trabajos publicados sobre esta miocardiopatía, las primeras descripciones de la FEM, fueron realizadas por dos grupos de anatomopatólogos en forma independiente y casi simultánea, en las décadas del 30 y 40, en Europa y en África respectivamente. El primer grupo estaba integrado por anatomopatólogos suizos, otros europeos y norteamericanos, encabezados por Wilhelm Loeffler en Suiza, quien describió en 1936, la endocarditis parietal fibroplástica

eosinofílica, que lleva su nombre (2). El segundo grupo, comenzó con las descripciones de Sir Arthur Williams en África, en 1938 y luego, la enfermedad fue descrita morfológicamente por los anatomopatólogos Bedford y Konstam, como una cardiopatía que afectó a un grupo de soldados después de la segunda guerra mundial (1946) (3). Dos años después, Jack Davies en Uganda, describe la enfermedad en autopsias y la denomina fibrosis endomiocárdica, término que ha perdurado hasta nuestros días (4). Actualmente, la mayoría de los cardiólogos e investigadores, aceptan la hipótesis de la hipereosinofilia e identifican la FEM de Davies con la endocarditis parietal fibroplástica de Loeffler (5).

La FEM se considera como una enfermedad cardíaca que forma parte del síndrome hipereosinofílico, el cual evoluciona en tres estadios o fases, cuyos cambios secuenciales han sido raramente reportados. Los corazones que cursan con la última fase y/o cicatricial, son los que presentan mayor daño cardíaco y por ende, son causa de mortalidad. Fue la primera forma cardíaca reconocida como FEM y la más difundida en el mundo (6,7). La FEM es la primera causa de miocardiopatía restrictiva en todo el mundo y se estima que entre 10 y 12 millones de personas presentan la enfermedad. Es una enfermedad prevalente en los continentes africano, asiático (China e India) y suramericano, en el Trópico 15° de cada lado del Ecuador. En África, la FEM, es más frecuente en la región subsahariana o negra (región compuesta de 49 países situados al sur del Sáhara, que no limitan con el Mar Mediterráneo), donde se registra hasta el 20 %-25,0 % de todos los casos de cardiopatías. Esta región es una de las regiones más deprimidas del mundo, subdesarrollada, con una gran pobreza crítica. Desde su descripción en el año 1948, más de 2 400 casos se han reportado a nivel mundial. La mitad de ellos provenientes de África subsahariana, y un cuarto de los mismos de Uganda. Otras regiones con un número alto de casos incluyen Brasil, Costa de Marfil, sur de Nigeria, costa de Mozambique y el estado de Kerala en la India. Para algunos investigadores esta miocardiopatía sigue siendo aún en nuestros días, un misterio desde el punto de vista etiopatológico (8).

En Venezuela desde 1967, desde cuando se reportó el primer caso autopsiado, se han

publicado 67 casos, procedentes no solo de varias regiones de Venezuela, sino de otros países latinoamericanos, circunvecinos (Colombia, Guayana y Cuba) y algunos pacientes originarios de España, Noruega e Italia. En América Latina casos han sido reportados en Colombia, Brasil, Argentina y Méjico (9-12).

Es una miocardiopatía que afecta principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes. En el África, donde la FEM es endémica, se observa un pico bimodal a los 10 y 30 años (13). Las diferencias en cuanto al sexo es muy variable. La FEM, presenta un conjunto de rasgos clínicos, patológicos, hemodinámicos e imagenológicos característicos que la distinguen de otras miocardiopatías restrictivas e infiltrativas. Desde el punto de vista patológico, el rasgo fundamental consiste en el engrosamiento fibrótico del endocardio con obliteración del ápex y del tracto de entrada de uno o ambos ventrículos y eventual compromiso de los aparatos valvulares aurículoventriculares respectivos (mitral/tricuspídea). Desde el punto de vista funcional, cursa con un patrón fisiológico restrictivo al llenado ventricular (disfunción diastólica), disminución de la distensibilidad e insuficiencia atrioventricular. Las manifestaciones clínicas dependen de la fase evolutiva en que se encuentra la enfermedad y en la fase final de cicatrización, corresponden a las de insuficiencia cardíaca en relación con disfunción diastólica, hipertensión pulmonar, eventual insuficiencia de las válvulas aurículoventriculares e hipereosinofilia. El reconocimiento de la enfermedad se fundamenta en la presencia de un cuadro clínico sugestivo, asociado con imágenes características observadas con los métodos de diagnóstico no invasivos e invasivos.

El objetivo general del siguiente trabajo es poner al día, algunos aspectos de la FEM basados en nuestra experiencia, como: métodos de diagnóstico imagenológicos no invasivos actuales, métodos moleculares de diagnóstico histopatológico, aspectos fenotípicos macroscópicos importantes, así como, evocar las principales teorías sobre su etiopatogenia y tratamiento. Otro propósito, es exponer los aspectos históricos del itinerario de la FEM en Venezuela, el cual abarca desde su descripción inicial hecha en nuestro medio hasta el presente.

Aspectos históricos sobre los inicios de los estudios de la FEM en Venezuela.

Preludios

La participación del Dr. Juan José Puigbó en 1965 en el Simposio sobre Miocardiopatías en Kampala, Uganda (África), dio como resultado un contacto científico estrecho con los Profesores e investigadores, no solo de África sino también del Brasil. Ocupaban la atención general del Simposio, dos patologías: la Fibrosis endomiocárdica y la enfermedad de Chagas. El Dr. Puigbó expuso su experiencia en el estudio epidemiológico y clínico de las formas precoces de la miocardiopatía chagásica obtenida en los 10 años de un estudio longitudinal realizado en Belén de Guigüe, en nuestro país. Las exposiciones de los Drs. Hutt, Ikeme, Lucas y Shaper, sobre los aspectos clínico-patológicos de la FEM en el África, despertaron en el Dr. Puigbó, varias reflexiones sobre la presunción de que la FEM, podría existir en Venezuela. Una de ellas, se basaba en la similitud de las condiciones ambientales y tropicales de estos dos países, como observaba el Dr. Puigbó, entre los lagos Victoria y el nuestro de Valencia en el Edo. Carabobo. Una de las acciones que tomó a su regreso a Venezuela, fue instruir al Patólogo cardiovascular, sobre esta entidad y gráficamente explicarle los elementos anatómicos del corazón afectados (Comunicación personal). En un Mitin sobre Miocardiopatías (OMS) realizado en la ciudad de Kingston, Jamaica en noviembre de 1967, el Patólogo, Dr. José Ángel Suárez Rengifo, pudo apreciar en físico, los aspectos de la FEM de las piezas que exponía el Dr. Ikeme de Ibadán (14,15).

Proyecto de investigación clínico-patológica:

Inmediatamente en 1966, se planificó la investigación a través de la División de Enfermedades Cardiovasculares del MSAS, basada en las siguientes variables: Procedencia epidemiológica del paciente; presencia de eosinofilia sanguínea; ICC; Soplos de las válvulas aurículo-ventriculares mitral y/o tricuspídea; patrón electrocardiográfico de dilatación de la aurícula derecha y de su orejuela de Sodi Pallares,

descrito en esta enfermedad por el Dr. Puigbó (Comunicación personal).

Identificación del primer caso de FEM descrito en Venezuela (1967)

El primer caso de FEM descubierto y descrito en nuestro país, fue una forma derecha. El caso era de una joven de 17 años con gran ascitis y edema en miembros inferiores diagnosticada por un cardiólogo como valvulopatía reumática. Presentó muerte súbita y fue autopsiada en la Medicatura Forense de Caracas donde se diagnosticó su enfermedad cardíaca, como "Enfermedad de Ebstein", la cual posteriormente, fue reconocida como FEM, por el Dr. José Ángel Suárez Rengifo y col (16) (Figura 1).

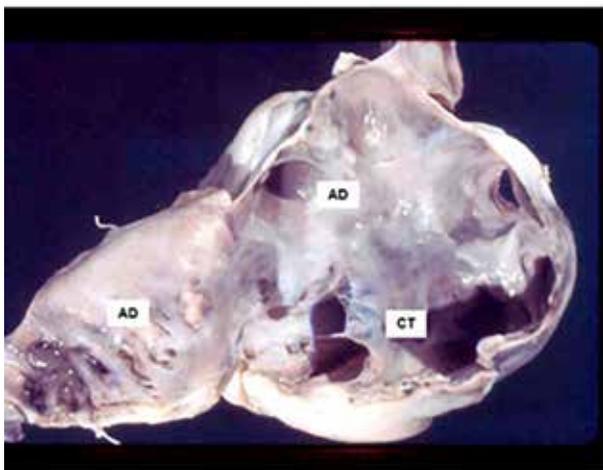


Figura 1. Primer caso de FEM (Forma derecha), publicado en Venezuela. Vista superior de la gran aurícula derecha (AD) con ventrículo derecho casi ausente. Obsérvense las cuerdas tendinosas (CT) insertadas sobre la placa fibrosa del endomiocardio del ventrículo derecho. Fotografía: Cortesía Dr. José Ángel Suárez.

Presentación clínica

La expresión clínica de la FEM basada en nuestra experiencia, nos demostró que depende de la localización de las lesiones endomiocárdicas y de las fases evolutivas de la enfermedad. En las fases iniciales de la enfermedad, el paciente puede presentar un cuadro febril acompañado

de manifestaciones de toque alérgico (urticaria, hinchazón facial), pancarditis y toque neurológico. Durante este curso clínico agudo o subagudo puede haber inflamación del endomiocardio con trombosis reciente superpuesta y fenómenos tromboembólicos. La mayoría de los pacientes sobreviven, progresan a la fase subaguda seguida por los cambios crónicos cicatriciales. En las últimas fases de la enfermedad, la sintomatología dependerá de la localización de la lesión: derecha, mixta (biventricular) o izquierda, siendo estas dos últimas, las más frecuentes. Dos casos autopsiados de nuestra serie, correspondían a la Fase trombótica. Uno de ellos presentaba cuadro asmático con hipereosinofilia y complicaciones sistémicas por la endocarditis trombótica endocárdica del ventrículo izquierdo. La expresión más frecuente de las **formas izquierda y de la biventricular**, es la disnea por la insuficiencia cardíaca. Se manifiesta en la clínica como una insuficiencia de la válvula mitral con el choque apexiano anormal, ligeramente desplazado e hipoquinético, soplo sistólico y un tercer ruido intenso y precoz, lo cual obedece a la distensión brusca de la cavidad ventricular durante la protodiástole. La hipertensión pulmonar ocasiona un aumento del componente pulmonar del segundo ruido y latido paraesternal bajo, indicativo del crecimiento del ventrículo derecho asociado. La **forma derecha o biventricular** se manifiesta por una onda "a" prominente o gigante en el pulso venoso yugular. La morfología del pulso venoso puede cambiar de patrón, apareciendo una onda "v" sistólica que se acompaña de un soplo de insuficiencia tricuspídea, en aquellos casos de evolución prolongada, con marcada elevación de la presión venosa sistémica. El latido paraesternal izquierdo en la forma derecha puede percibirse en posición alta (2° y 3° EII) debido a la dilatación del tracto de salida del ventrículo derecho. La aurícula derecha así como la orejuela, se agrandan en forma progresiva y a veces adquieren una dimensión gigantesca y puede sobrevenir fibrilación auricular. La hepatoesplenomegalia y la ascitis es de mayor magnitud que el edema periférico de los miembros inferiores. La manifestación sistémica más frecuente, después de la insuficiencia cardíaca es la eosinofilia que hemos observado hasta un 50,0 % de los casos.

Hipereosinofilia

El diagnóstico del síndrome de hipereosinofilia idiopático se estableció sobre los siguientes criterios 1. Una eosinofilia persistente de 1 500 eosinófilos por mm³ por lo menos durante 6 meses o hasta la muerte, cuando esta acaece antes de los 6 meses. 2. La falta de evidencia de causas reconocidas de eosinofilia, tales como las enfermedades mieloproliferativas, la leucemia aguda eosinofílica, las vasculitis, las enfermedades parasitarias o infecciosas o las enfermedades malignas que cursan con eosinofilia. 3. Manifestaciones clínicas de afectación orgánica, en especial relativas al corazón y al sistema nervioso central (17).

Métodos de diagnóstico paraclínicos

Electrocardiograma

Los principales cambios patológicos observados entre otros menos frecuentes fueron: La hipertrofia ventricular especialmente del ventrículo izquierdo; el crecimiento auricular derecho e izquierdo; los trastornos inespecíficos de la repolarización; los trastornos de conducción como bloqueos de ramas derecha e izquierdas del Haz de His, Ondas Q patológicas, Fibrilación auricular y bajo voltaje de QRS.

Estudios imagenológicos no invasivos

Radiología: Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron: El crecimiento del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda junto con la evidencia radiológica de hipertensión pulmonar venocapilar, así como el derrame pericárdico ocasional (Figura 2A).

Ecocardiografía y Doppler

En los estudios realizados con ecocardiograma institucional, se consideró que el patrón integrado se caracteriza por “pequeños ventrículos”, “grandes aurículas. Los hallazgos más significativos fueron: obliteración apical o “amputación del ápex ventricular” con afectación de los tractos de entrada; aumento de la reluctancia



Figura 2. **A.** Rx de tórax de un caso con FEM biventricular. Evidencias de hipertensión pulmonar y crecimiento auricular. Se observa hidroneumotórax. **B.** Ecocardiografía de cuatro cámaras de un caso con FEM biventricular con ICC avanzada. Se observan grandes aurículas y ventrículos pequeños, con obliteración de ambos ápex ventriculares por el proceso patológico. Fotografías: Cortesía del Dr. Harry Acquatella.

de la superficie obliterativa; movimiento apical del ventrículo izquierdo centrípeto (respecto al tracto de salida); afectación valvular imagen de “hamaca” sistólica y eventualmente trombosis apical. En las formas derechas de FEM, la reducción de la cavidad ventricular es muy pronunciada con obliteración de la porción trabecular. Generalmente hay derrame pericárdico (18,19) (Figura 2B). Desde el año 2008, se dispone de los criterios ecocardiográficos elaborados por Mocumbi para determinar el grado de severidad de las lesiones, sobre todo en pacientes asintomáticos en los primeros estadios o fases de la Enfermedad. El diagnóstico se realiza con dos criterios mayores o uno mayor y dos menores (20). Aunque el ecocardiograma tiene ventajas por no ser invasivo y de más bajo

costo, los datos imagenológicos que proporciona, son limitados. Según Melgarejo y col., la ecocardiografía Doppler es de gran valor ya que se encuentran parámetros restrictivos, anomalías en la distensibilidad ventricular, un tiempo de relajación isovolumétrica disminuido, ondas E altas y tiempos cortos de desaceleración. Estos hallazgos permiten la diferenciación con la pericarditis constrictiva, hallazgos también descritos por Acquattella en nuestro país (21,22).

Actualmente, son muy importantes métodos más sensibles y específicos como: la Resonancia Magnética Cardíaca (RMNC), la Tomografía Computarizada Cardíaca (TCC) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la cual tiene una alta resolución espacial y análisis cuantitativo con la ventaja que el paciente está sometido a poca radiación. También la Tomografía Computarizada por Emisión de un Simple Protón (SPECT) es utilizada actualmente entre todos los métodos imagenológicos aplicados a las miocardiopatías restrictivas (23).

La RMNC o cardiorresonancia, es el examen ideal para realizar un diagnóstico certero de FEM, debido a la información detallada de

la anatomía y hemodinamia que proporciona. Es muy útil en el seguimiento clínico y post cirugía. La RMNC es una herramienta poderosa utilizada no solo para caracterizar las patologías del miocardio, sino también para determinar el grado de fibrosis miocárdica y distinguir la FEM de otras miocardiopatías restrictivas. Con el gadolinio se evidencia un patrón de fibrosis subendocárdica anormal típica con obliteración apexiana y en algunas ocasiones trombosis superpuesta. Conjuntamente con la biopsia endomiocárdica, ambos constituyen la **regla de “oro”** para el diagnóstico de FEM. Las imágenes con RMNC con RT, eje de 2 y 4 cámaras de la FEM forma izquierda, revelan ventrículo izquierdo de volumen normal y dilatación auricular izquierda y fibrosis subendocárdica en todo el casquete apical. (24-26) (Figura 3).

Métodos de diagnóstico invasivos: Cateterismo cardíaco

Según Puigbó, con este método invasivo también se comprueba la obliteración apical ventricular con elevación de la presión diastólica

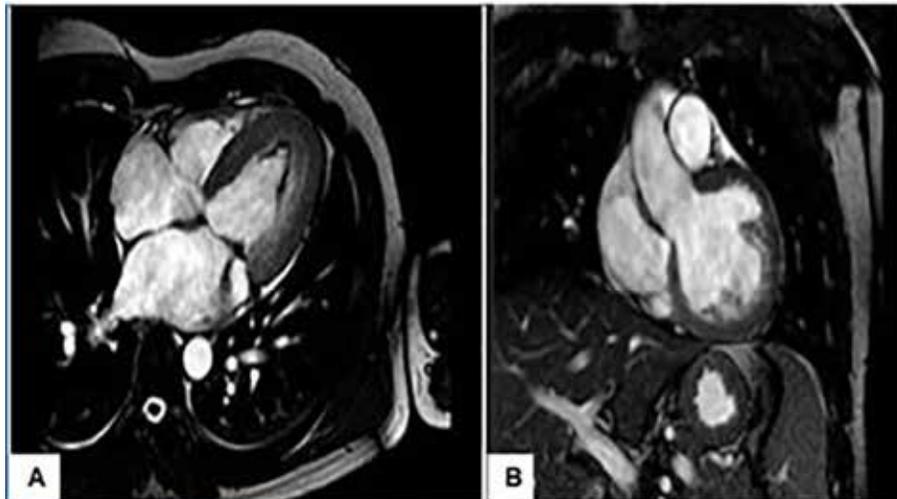


Figura 3. **A.** Resonancia magnética nuclear cardíaca con realce tardío, eje de 4 cámaras en donde pueden observarse cavidades ventriculares con volúmenes normales y dilatación biauricular. Se observa una gruesa capa de fibrosis subendocárdica en todo el casquete apical. **B.** Resonancia magnética nuclear cardíaca con realce tardío, eje 2 cámaras en donde se observa el ventrículo izquierdo con volumen normal y dilatación auricular izquierda. Puede observarse la fibrosis subendocárdica en todo el casquete apical. Fotografías: Cortesía del Dr. Jorge Curotto Grasiosi. Con permiso de los autores del trabajo Fibrosis endomiocárdica (26).

final; el trazo de presión intraventricular tipo “Depresión y platillo” o en “Raíz cuadrada”; la insuficiencia valvular mitral, moderada a severa con ondas “Y” elevadas en el trazo de presión intraauricular izquierda e insuficiencia valvular tricuspídea (27). (Figura 4).

Diagnóstico clínico

Actualmente (2015), el conjunto de datos clínicos y paraclínicos fueron agrupados por Dato, para constituir nuevos criterios ecocardiográficos de diagnóstico y de evaluación de la severidad de la FEM (28) (Cuadro 1).

Anatomía patológica de la Fibrosis endomiocárdica de Davies

(FEM)/Endocarditis fibroplástica de Loeffler.

Los cambios estructurales primarios cardíacos de esta miocardiopatía, se presentan casi exclusivamente en el endomiocardio apexiano ventricular, con extensión variable a tractos de entrada y salida de uno o de ambos ventrículos.

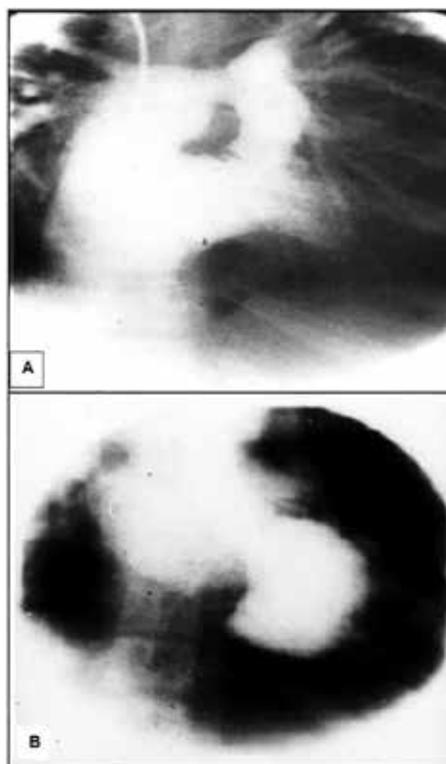


Figura 4. A. Ventriculograma derecho. Se observa restricción de la cavidad del ventrículo derecho. B. Ventriculograma izquierdo. Obliteración del ápex del ventrículo izquierdo y regurgitación mitral. Fotografías: Cortesía Dr. JJ Puigbó.

Cuadro 1

Criterios ecocardiográficos diagnósticos de FEM	Puntaje
Criterios mayores	
• Placas >2 mm de espesor en el endomiocardio	2
• Parches menores 1 mm en el endomiocardio, afectando más de una pared del ventrículo	3
• Obliteración del ápex ventricular	4
• Trombo espontáneo o eco contraste sin presencia de disfunción ventricular	4
• Retracción del ápex del ventrículo derecho	4
• Disfunción de válvula AV por adhesión del aparato subvalvular a la pared del ventrículo	1-4
• De acuerdo al grado de insuficiencia valvular se da el puntaje	
Criterios menores	
• Parches delgados de endomiocardio localizados en una pared ventricular	
• Patrón restrictivo a través de las válvulas aurículoventriculares	2
• Apertura diastólica de la válvula pulmonar	2
• Engrosamiento difuso de la valva anterior mitral	1
• Crecimiento de aurícula con ventrículos normales	2
• Realce en la densidad de la banda moderada o de las trabéculas	1
• En modo M movimiento del septum interventricular y la pared posterior	1

Para el diagnóstico definitivo de FEM, se requiere la presencia de 2 criterios mayores o un criterio mayor más 2 criterios menores. Un score total menor a 8 indica FEM leve, de 8 a 15 enfermedad moderada y mayor a 15 enfermedad severa- El movimiento M del septum interventricular se refiere a un patrón de movimiento observado en el modo M de ecocardiografía que es debido a la obliteración o restricción del ápice ventricular izquierdo en combinación con la regurgitación por insuficiencia mitral (26).

Tanto el fenotipo macroscópico como el histopatológico, dependen de la evolución de la enfermedad. Internamente, las cavidades cardíacas ventriculares presentan lesiones del endomiocardio propias de las tres Fases evolutivas de la enfermedad: **Fase necrótica**, **Fase trombótica** y **Fase fibrótica**.

La primera **Fase necrótica**, es de miocarditis eosinofílica; cursa con intenso infiltrado inflamatorio miocárdico a predominio de polimorfonucleares eosinófilos, necrosis celular y arteritis focal severa

En la **segunda Fase trombótica**, la miocarditis en evolución, pierde su carácter necrótico, disminuyen los infiltrados inflamatorios polimorfonucleares y se forma un tejido de granulación con aumento de la matriz extracelular que separa y engloba fibras endomiocárdicas atróficas y o/hipertróficas. Estos cambios se presentan a los 10 meses del inicio del proceso inflamatorio.

En ambas Fases, las capas más superficiales del endocardio están alteradas con deslucimiento

y desaparición del endotelio y puede haber trombosis superpuesta.

En la **tercera Fase fibrótica**, existe una cicatrización del proceso inflamatorio con proliferación de fibras de colágeno I y III y fibras elásticas con o sin trombosis organizada y reciente. En algunos casos, persiste debajo de la capa fibro-elástica, focos inflamatorios activos. Esta última fase corresponde a la denominada FEM propiamente dicha. Es la forma más frecuentemente estudiada y la que ofrece rasgos clínicos y patológicos típicos de esta miocardiopatía (Figura 5).

Fenotipo macroscópico de la Fase trombótica en autopsias

Según Olsen, la endocarditis fibroplástica de Loeffler es la segunda fase de esta miocardiopatía/endocardiopatía y es la forma cardíaca, más raramente observada por los anatomopatólogos. La lesión principal se caracteriza por el engrosamiento del endomiocardio apexiano y eventualmente del tracto de entrada del ventrículo izquierdo debido a la presencia de

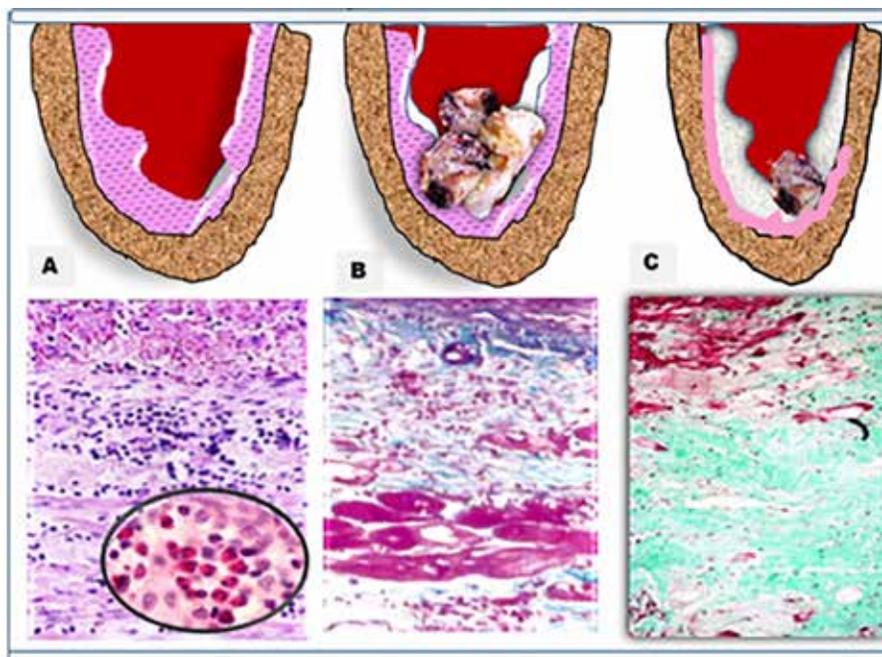


Figura 5. Esquemas que representan las Fases de la formación de la lesión básica de la FEM o Fases evolutivas de la FEM en región apexiana. **A.** Fase de miocarditis eosinofílica o endocarditis de Loeffler. **B.** Fase de miocarditis en evolución — trombótica. **C.** Fase cicatricial o FEM de Davies con o sin trombosis, con o sin focos de actividad inflamatoria. Coloración tricrómica de Gomori para fibras colágenas (verdes). Esquemas: C de Suárez.

tejido de granulación con abundantes trombos recientes y en vías de organización (Figura 6). En otros corazones, la capa fibrosa del endocardio ventricular, es muy delgada, se observa como una opacidad del endocardio apexiano, aspecto que Edington (1963), denominó como “lesiones tempranas”, que preceden la lesión final de la FEM (29).

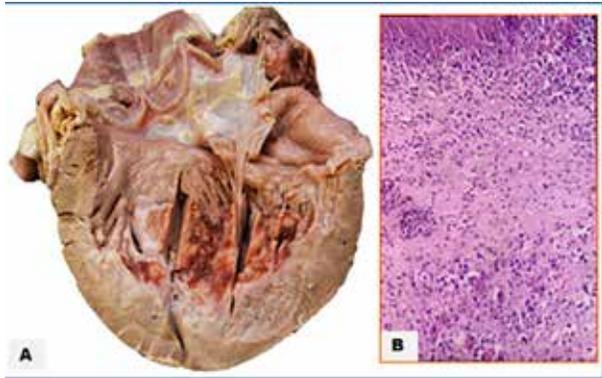


Figura 6. **A.** Caso autopsiado de endocarditis fibroplástica de Löffler. Aspecto del ventrículo izquierdo con cambios endocárdicos típicos de la Fase trombótica de la FEM. La placa del endocardio no es muy gruesa ni fibrótica. Predominan las trombos parietal recientes y en vías de organización. **B.** Histopatología de la lesión apexiana. Tejido de granulación. Infiltrado inflamatorio severo trombos periférica. Coloración de Hematoxilina-eosina 100X. Fotografías: Dra. C Suárez. IAP-UCV.

Fenotipo macroscópico de la Fase cicatricial o FEM

Los corazones con FEM, presentan pesos moderadamente aumentados (promedio de 394,5 y 449,6 g), debido a diversos grados de hipertrofia y dilatación de las cavidades cardíacas, especialmente de las aurículas, incluyendo las orejuelas, así como los tractos de salida de ambos ventrículos. La lesión típica de la enfermedad, se caracteriza por una **gruesa capa endocárdica y subendocárdica de tejido fibroelástico (mm), la cual invariablemente afecta el ápex y los tractos de entrada de los ventrículos, con retracción fibrótica y coalescencia de las paredes ventriculares.** La reducción de la cavidad ventricular es variable, ocasionada por las diferentes formas de extensión de la fibrosis

del endomiocardio. La obstrucción cavitaria, puede agravarse con la presencia de trombos establecidos sobre el endocardio, hasta en el 64,0 % de los casos. Las medidas de los tractos de entrada y de salida de ambos ventrículos están alterados de acuerdo al tipo de lesión fibrótica. El endocardio auricular puede estar engrosado con o sin trombos. Las trombos del endocardio mural pueden ser aisladas en ambas aurículas, ventrículo derecho y más frecuentemente en el ventrículo izquierdo. Cuando son múltiples pueden afectar la aurícula derecha y el ventrículo izquierdo; ambas cavidades derechas y excepcionalmente ambos ventrículos y la aurícula derecha. El pericardio puede presentar fibrosis en parches, especialmente en la cara anteroseptal del corazón. En la mayoría de los casos reportados, las coronarias cardíacas son normales. El ventrículo derecho, por poseer una geometría cavitaria virtual, con tractos de entrada y de salida en dos planos diferentes, ofrece aspectos particulares: La obliteración fibrótica con retracción del ápex derecho, unida a una extensión variable de la fibrosis subvalvular que engloba los músculos papilares, causa un desplazamiento aparente del anillo y de las valvas del aparato valvular tricuspídeo, parecido a la enfermedad congénita de Ebstein, con reducción del tracto de entrada y dilatación del cono de la pulmonar. La aurícula derecha está enormemente dilatada forma parte del ventrículo derecho (Atrialización del ventrículo derecho) (30-31) (ver Figura 1).

Clasificación macroscópica

De acuerdo a las cavidades cardíacas ventriculares implicadas en el proceso patológico, los casos de FEM se pueden agrupar y/o clasificar, en tres formas macroscópicas: **1.** FEM derechas o del ventrículo derecho (8,0 %). **2.** FEM izquierdas o del ventrículo izquierdo (48,0 %). **3.** FEM mixtas, es decir, en ambos ventrículos cardíacos (Forma biventricular) (44,0 %).

Subclasificaciones: Tipos y patrones ventriculares

De acuerdo a la extensión de la fibrosis endocárdica y subendocárdica y a los elementos anatómicos involucrados en ella; los casos se

pueden a su vez **subclasificar** en dos tipos según Shaper (**Tipos I y II**), los cuales son más evidenciables en el ventrículo izquierdo. La clasificación macroscópica se basa en la extensión de la fibrosis ventricular en la región apical y subvalvular, tomando como referencia la línea o plano que pasa por el ápex del músculo papilar posteromedial del ventrículo izquierdo y por el músculo papilar anterior del ventrículo derecho. En los casos **Tipo I**, la fibrosis endocárdica no sobrepasa esta línea. En los casos de **Tipo II**, la lesión es más extensa en el tracto de entrada sin alcanzar el anillo de inserción de las valvas mitrales (32) (Figura 7A y 7B).

Se describen **tres clases de inserción de las cuerdas tendinosas** de los aparatos valvulares mitral y tricuspídeo, de acuerdo al sitio de

inserción: normal en el músculo papilar o en la capa fibrótica del endocardio ventricular. En las clases 2 y 3, la insuficiencia valvular está presente (Figura 7C).

Patrones atípicos

Las formas o patrones atípicos de la enfermedad son aquellos casos en los cuales la localización, aspecto y extensión de la capa fibrosa no corresponde a los grupos I y II de Shaper. En algunos corazones de este tipo, la fibrosis se extiende en el tercio medio del tracto de salida y en otros, la fibrosis es parecida a la cicatriz de un infarto subendocárdico masivo. En estos casos, el estudio de las coronarias descarta la etiología isquémica.

B. Fenotipo histopatológico (Microscopio de luz)

El estudio histológico se realiza en los casos de autopsia, y en las biopsias endomiocárdicas (BEM).

Metodología para el estudio de las biopsias endomiocárdicas

Los fragmentos de endomiocardio obtenidos en las autopsias en los cortes del corazón o con bioptomo (BEM), son procesados según los procedimientos indicados anteriormente por nosotros, de acuerdo con los lineamientos internacionales. Las secciones se tiñen con coloraciones de rutina Hematoxilina&eosina y con las coloraciones especiales para identificar fibras colágenas con los tricrómicos de Van Giesson, Gomori, Masson y coloración de Verhoeff para evidenciar las fibras elásticas. Siendo los eosinófilos importantes actores en la FEM, es conveniente, teñirlos con la coloración especial de May-Grunwald-Giemsa. La fibrosis endocárdica observados con el menor aumento de 4X y con coloraciones especiales, se ha clasificado en grados; leve menor de 1 mm; moderado, con grosor entre 1 y 2 mm e intenso, cuando la capa alcanzó un grosor mayor de 2 mm (33-37).

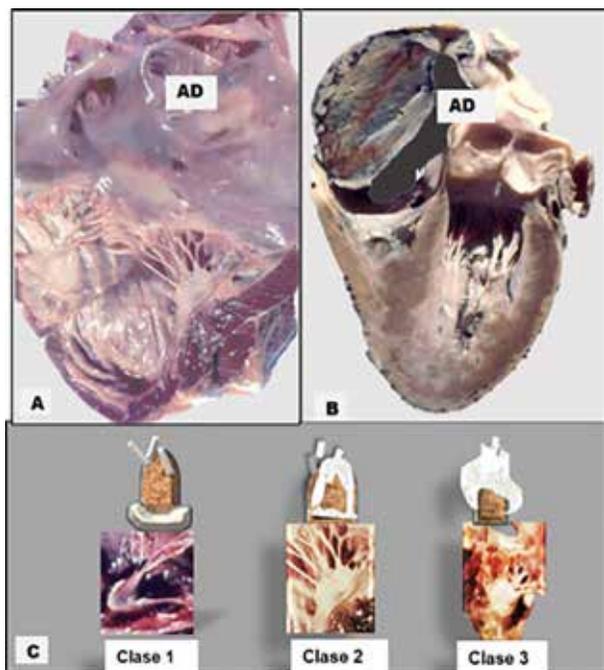


Figura 7. **A.** FEM, forma izquierda de Tipo II. Se observa una gran aurícula derecha (AD), y la gruesa capa de fibrosis que cubre la región apexiana y el tracto de entrada del VI, englobando ambos músculos papilares. **B.** Corte frontal de un corazón o FEM biventricular, fijado en formol, donde se observan las dos cavidades ventriculares pequeñas debido a las capas fibróticas del endomiocardio. La aurícula derecha está notablemente dilatada con un gran trombo organizado. **C.** Esquema que muestra los tres tipos de inserción de las cuerdas tendinosas de acuerdo a su gravedad. Piezas anatómicas. Sección de Patología Cardiovascular. IAP-UCV.

Inmunohistoquímica

Las técnicas inmunohistoquímicas se aplican para identificar los elementos que forman parte de la placa endomiocárdica patológica como: el tipo de fibras colágenas I, III y IV, con anticuerpos anti-colágeno tipo I y III y IV; fibras musculares lisas (anti actina músculo liso) y la identificación de células endoteliales (CD 31, CD34), sobre todo de las células del endotelio linfático, podoplanina (D2-40). De la misma manera, para identificar los tipos de células inflamatorias linfocitos T y B y macrófagos con los antígenos: CD3, CD20 y CD68, respectivamente. La investigación de agentes infecciosos se realiza con la reacción de la cadena de polimerasa y la reacción de transcripción reversa de la cadena de polimerasa (PCR y RT-PCR) para el *T. gondii* y la demostración de la presencia o no, del genoma de virus cardiotróficos, tales como: los enterovirus, adenovirus, influenza A y B, parvovirus B19 y herpes simple (38).

B1. Fenotipo histopatológico (autopsias)

La lesión más importante de la FEM, es la desorganización del endocardio y subendocardio en capas monomórficas o estratificadas, de acuerdo a la evolución en fases del proceso inflamatorio y con la presencia ocasional de focos de calcificación y de metaplasia ósea. En general se distinguen dos capas.

1. Una capa superficial formada por tejido fibroso acelular, denso, hialino, debido a la proliferación desordenada de sus elementos constitutivos especialmente de los fibroblastos y células musculares lisas con aumento de la producción de tejido colágeno de tipo I, III, fibras reticulares o colágeno IV en las membranas basales de los vasos sanguíneos y focos de células inflamatorias mononucleares y polimorfonucleares a predominio de eosinófilos alrededor de los vasos sanguíneos intra-placa.
- 2 La capa más profunda, formada por tejido de granulación se caracteriza por neovascularización, células inflamatorias mononucleares como linfocitos T y B y macrófagos CD68, algunos cargados de hemosiderina. En algunos casos,

pueden observarse islotes de tejido adiposo y proliferación de vasos sanguíneos subendocárdicos, especialmente linfáticos. Las fibras elásticas se disponen irregularmente variando de densidad de un sitio a otro. En los sitios más densos forman haces que separan el miocardio de la zona de granulación, indicando el sitio de la presunta localización del endocardio original. En algunas zonas, la separación de la lesión y el miocardio es neta y en otras áreas, se puede observar la presencia de tractos de tejido fibroso que penetran en el miocardio, bordeando los vasos de Tebesio dilatados. Se han descrito lesiones de la microvasculatura como: engrosamiento de la pared de arteriolas por hipertrofia de las células musculares lisas, trombosis recanalizadas, proliferación de venas de endomiocardio con penetración en las zonas más profundas de la lesión fibrosa (Figura 8. A, B, C y D).

Histología del miocardio ventricular subendocárdico

El miocardio ventricular presenta cierto grado de hipertrofia celular y fibrosis endomisial. El miocardio subendomiocárdico atrapado en los tractos fibrosos que salen del endocardio engrosado, presentan diversos grados de degeneración hidrópica, fragmentación y atrofia.

B2. Fenotipo histopatológico (Biopsias endomiocárdicas): el aspecto histopatológico de los fragmentos pequeños de endomiocardio, depende del sitio donde el biopsiador tomó el material del septum ventricular y del tipo de BEM practicada por vía derecha o izquierda. Las BEM más profundas pueden incluir tejido denso fibro-elástico en "banda" que separa haces de fibras de miocardio distorsionadas, fragmentadas, algunas atroficas, otras hipertróficas y algunas con degeneración hidrópica sin signos de necrosis. En las biopsias superficiales, el material puede ser insuficiente o inadecuado para emitir un diagnóstico tal como, solo tejido muscular, o material trombótico. Es frecuente, observar signos de pinzamiento (Figura 8E y 8H) (39).

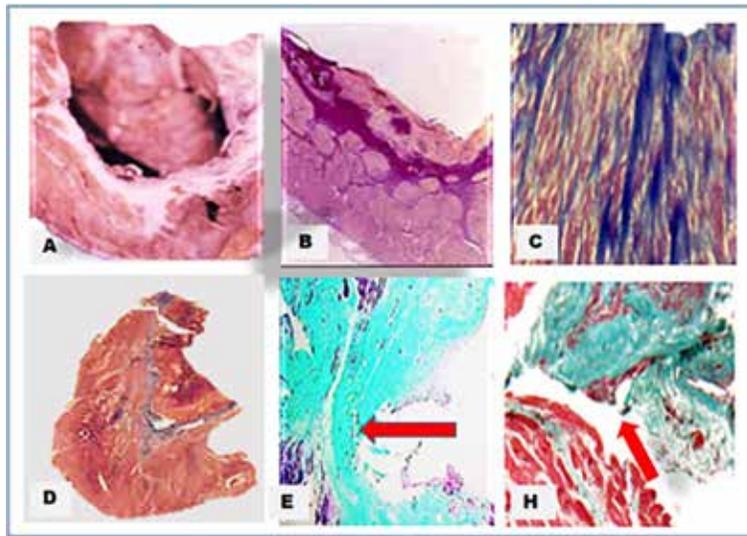


Figura 8. Aspectos histopatológicos de casos de FEM. **A.** Fragmento macroscópico de una capa fibrótica de un caso de FEM, forma izquierda. **B y C.** Secciones histológicas de la región apexiana con fibrosis severa endomiocárdica. **B.** Proliferación de fibras elásticas en la capa fibrótica. Coloración para fibras elásticas. **C.** Tractos de fibras colágenas que penetran en el miocardio subyacente a la placa fibrótica. Coloración de Masson. **D.** Sección histológica de un fragmento de endomiocardio con trombosis. **F y H.** Secciones histológicas de dos casos diagnosticados como FEM mediante biopsia endomiocárdica. Las flechas indican signos de pinzamiento. Coloración de Gomori (verde) para fibras colágenas. Fotografías: IAP-UCV.

Etiopatogenia: Antecedentes históricos

1. La historia de patogenia de la FEM se remonta a 1936 cuando Loeffler anatomopatólogo de la Universidad de Zurich, Suiza, describe la “Endocarditis parietal fibroplástica eosinofílica” en las autopsias de dos adultos que habían presentado una importante eosinofilia. El endomiocardio en ambos casos estaba involucrado en el proceso inflamatorio y clínicamente, el cuadro era de una pericarditis constrictiva. Loeffler sugirió que la eosinofilia era un hallazgo invariable durante los estadios activos de la enfermedad. Diez años, después el mismo confirmaba sus aseveraciones acerca de la presencia o ausencia de una significativa eosinofilia, la cual dependía del estadio de la endocarditis parietal, durante el cual, el paciente era examinado (40). La primera descripción de Loeffler, tuvo una repercusión impactante entre los investigadores y anatomopatólogos suizos, alemanes y posteriormente norteamericanos. Fueron apareciendo nuevas publicaciones sobre esta patología. Mc Kusicks y Cochran citan a:

Mumme (1940), Fossel (1942) Smith y Farth (1943) y por primera vez en Estados Unidos (Himelfarb, 1943) (41,42). En Suiza: Egger (1944), Jucker (1946) y Berblinger (1948) (43). Este último hace la revisión de 10 casos con esta patología y emite una teoría etiológica eosinofílica. Varios autores anteriores, habían relacionado la enfermedad con “Un complejo sintomático reumático”. Sin embargo, ninguno de los casos descritos tenían características clínicas ni Anatomopatológicas de reumatismo articular agudo. Era evidente que el involucramiento de los aparatos valvulares era secundario a la lesión del endocardio.

2. Simultáneamente, en el continente africano, en 1938, el anatomopatólogo Sir Arthur Williams en la Universidad de Makerere de Kampala, Uganda, describió dos casos autopsiados con insuficiencia mitral y grandes parches de fibrosis de las paredes ventriculares. Posteriormente, en la misma Uganda, en 1946 y 1948, se describieron las características Anatomopatológicas de esta enfermedad en casos de autopsias recibiendo el

nombre de fibrosis endomiocárdica. Desde un primer momento, Davies pensó en la etiología epigenética: la influencia de las condiciones climáticas, sociales (raza) y económicas (pobreza y malnutrición) que predominaban en ese país (44). Los autores de la década del 50 al 70, propusieron causas de varias naturalezas (45,46).

Cuadro 2

Causas de Fibrosis endomiocárdica, propuestas

<ul style="list-style-type: none"> • Desnutrición • Enfermedades tóxicas <ul style="list-style-type: none"> Sustancias tóxicas Metisergide, ergotaminas Serotoninas, Busulfan Agentes mercuriales • Parasitarias • Víricas • Inmunológicas • Inflamatorias • Reumáticas

3. Hipótesis de la toxicidad 5-hidroxitriptamina

Una de las hipótesis más difundidas, fue la que proponía que el alto consumo de serotonina contenida en plantas o el plátano, tenía un efecto tóxico sobre el miocardio, así como los glucósidos cianógenos, la vitamina D y el Cerio, contenidos en la tapioca (fécula de la yuca). Los esfuerzos de los investigadores en este sentido, culminaron con dos Simposio Internacionales para analizar estos factores (47,48). La demostración que los niveles del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, metabolito principal de la serotonina) altos en la orina de africanos del Oeste y Este, animaron a MacKinney y Crawford a reproducir la FEM experimentalmente, con dietas altas en serotoninas administradas a cochinos, ratas y otros animales. Los investigadores no pudieron reproducir las lesiones típicas de la FEM (49,50). Por otra parte, en Nigeria, los investigadores demostraron que los niveles de 5-hidroxitriptamina, no eran elevados en pacientes con FEM, quienes además, tenían una dieta rica en plátanos. Con estas investigaciones, está hipótesis no se sostuvo más a partir de 1970 (51).

4. Hipótesis de la infestación por Filariasis como causante de eosinofilia

En 1960, un grupo de investigadores reportaron casos de enfermedad eosinofílica endomiocárdica en Europeos visitantes de regiones tropicales. Los trabajos de IVE y Brockington en Nigeria fueron contundentes al demostrar la relación de la oncocercoriosis o Loasis en pacientes con FEM (52,53). La hipótesis de que esta infestación inducía a la eosinofilia, condujeron a pensar que esta enfermedad era una variante de la conocida enfermedad de Löeffler, que no solo afectaba a los nativos sino también a los visitantes del África sub-Sahariana. Esta hipótesis se mantiene hasta nuestros días (54-55).

5. Hipótesis: Relación de la enfermedad de Löeffler con la FEM tipo Uganda. 1963-1980

Según Oakley y Olsen, desde los trabajos de Brink y Weber en 1963 hasta los de Bell y col., en 1976, ocho investigaciones se centraron sobre la relación entre eosinofilia y enfermedades cardíacas (56). El Epónimo de Löeffler era y es aún muy utilizado especialmente cuando existe hipereosinofilia de causa desconocida. En 1969, Roberts y col. anatomopatólogos cardiovasculares norteamericanos, retoman las ideas de Löeffler, acerca de la relación entre la hipereosinofilia y la FEM (57). Sin embargo, ante la diversidad de manifestaciones clínicas y patológicas, siempre se planteó la pregunta:” ¿Son realmente procesos diferentes o son meramente variantes de un mismo desorden básico? En 1970, describieron dos casos de leucemia eosinofílica con esclerosis mural del endocardio y trombosis superpuesta con involucramiento de las válvulas. La similitud con la endocarditis fibroplástica, los hizo suponer que esta patología era una etapa que pasaba para convertirse en la FEM tipo Uganda (Teoría Unitaria) (58). Sin embargo, otros investigadores seguían afirmando que las dos entidades eran diferentes patologías (Teoría dualista) (59). En los años siguientes, los hallazgos de los trabajos anatomopatológicos de Brockington y Olsen, dos patólogos británicos, proveyeron contundentes argumentos que apoyaron la hipótesis de la hipereosinofilia. Compararon corazones con endocarditis trombótica de Löeffler de casos no tropicales con corazones con FEM procedentes de Nigeria, Uganda y Brasil. Demostraron que ambas entidades eran indistinguibles desde

el punto de vista anatomopatológico (60,61). Consideraron de que se trataba de un mismo proceso patológico y propusieron el término de “enfermedad endomiocárdica” para englobar ambos cuadros. Esta denominación fue aceptada por el Comité de Expertos en Cardiomiopatías de la OMS. (WHO, 1984) (62). De tal manera que en la década del 50-90, quedó aceptada la teoría unitaria de ambas enfermedades.

Los eosinófilos

Confirmada la hipótesis de la hipereosinofilia, el polimorfonuclear eosinófilo (PE) citopatógeno, constituye un factor clave en la patogenia de la FEM, la cual es la consecuencia de una agresión del endocardio por los eosinófilos, activados a su vez, por factores patógenos de diversa índole. Estas células polivalentes, omniscientes y antihelmínticas, tienen una actividad autocrina/paracrina importante, la cual ejercen mediante citoquinas del tipo Th2, IL-3, IL-5, GM-CSF, IL-1B, TNF- α , leucotrieno B4 y D4, óxido nítrico, histaminasa, neurotoxina y las inhibitorias del sistema inmune, como las IL-10 y el TGF- β . Todas estas citoquinas inducen a la fibrosis, angiogénesis, descamación y metaplasia epitelial

a la hipertrofia celular y vasodilatación capilar supletoria, siendo el Factor de crecimiento neural (NGF) y las IL-1 B e IL-6, las más importantes en las fases iniciales de la enfermedad (63). Según Alonso (2016), los eosinófilos son importantes actores en la inmunidad innata, en la adquirida y en la regulación entre ambas inmunidades (64). Durante el proceso patológico, los eosinófilos activados entran en degranulación, liberando los constituyentes del Internum de los gránulos, como: la proteína catiónica eosinofílica, la neurotoxina y la proteína básica mayor, las cuales actúan sobre el endocardio causando una disfunción endotelial con cambios severos estructurales. Estas proteínas tienen predilección por el tejido endocárdico, lo que explicaría la localización preferencial de la lesión más importante de la FEM (65,66). Spry y Olsen, le dieron una gran importancia a la evidencia de la degranulación tisular, aun en la ausencia de eosinofilia franca (67). En el proceso de degranulación, también interviene, un grupo grande de enzimas contenidas en el externum del gránulo eosinofílico. La trombosis parietal, no solo se debe a la lesión endotelial inflamatoria sino también a la inhibición de la trombomodulina la cual interactúa extracelularmente en forma electrostática con las proteínas catiónicas de los

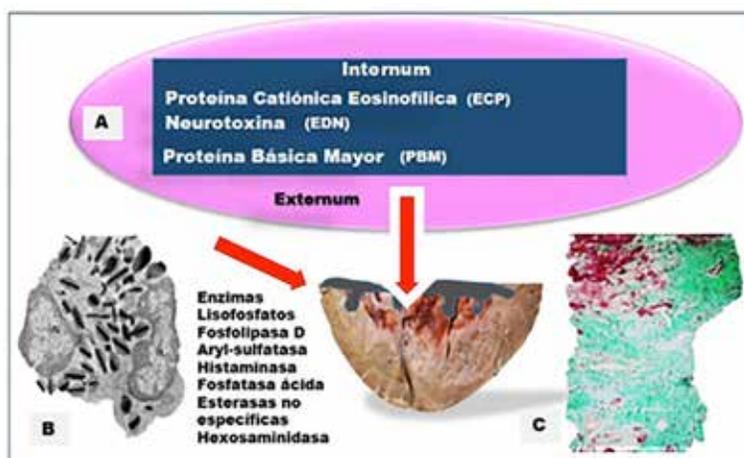


Figura 9. Esquema explicativo sobre la etiopatogenia de la FEM. **A.** Esquema de un gránulo eosinofílico o específico de los eosinófilos y de sus productos que actúan sobre el endocardio. **B.** Ultraestructura de un eosinófilo con sus gránulos de dos tipos. **C.** Fragmento de la región apexiana de un corazón con FEM y trombosis. Al lado, una sección histológica de la placa fibrótica densa (color verde) con una zona de trombosis reciente. Coloración Tricrómico de Gomori. Fotografías: IAP-UCV.

gránulos eosinofílicos. También, los eosinófilos pueden aumentar su capacidad para ligarse a las IgG por aumento de los receptores y por poseer moléculas del CMH de clases I y II, pueden ser presentadores de antígenos a través del CD80/86 y de los Ligando Notch. Por las funciones múltiples de los eosinófilos, su intervención es básica en la dinámica de la matriz extracelular de la placa fibrótica. Por otra parte, el proceso inflamatorio crónico es mantenido por la microvasculatura importante rica en vasos linfáticos provenientes del endomiocardio (Figura 9).

Eosinofilia en la FEM

En los estadios activos de la FEM, de endocarditis fibroplástica trombótica la hipereosinofilia está presente como indicador de la actividad del proceso inflamatorio (68). En la mayoría de los casos de FEM, el número de eosinófilos en sangre, es normal o ligeramente elevado, lo que ocurre, cuando se hace un diagnóstico tardío y cuando la actividad inflamatoria eosinógena ha pasado o está en tránsito hacia la cicatrización final. Este hecho se observa en niños, adolescentes o adultos jóvenes, quienes fueron portadores de Helminthiasis antiguas como Schistosomiasis y Filariosis, o son asintomáticos. Los casos de FEM sin eosinofilia, estarían asociados a otros factores etiológicos, como alimentación contaminada con Cerio, factores inmunológicos donde se ha descrito la presencia de anticuerpo contra las proteínas del miocardio. En poblaciones del África (Uganda y Mozambique), se ha observado cierta asociación de la FEM con los factores ambientales y una susceptibilidad genética sugiriendo que el complejo HLA interviene en este proceso (69).

Fibrosis endomiocárdica en Venezuela

En Venezuela, el primer caso de FEM estudiado desde el punto de vista patológico, fue el publicado en 1967 y el primero desde el punto de vista clínico, en 1969 (70). En cuanto a la ocurrencia racial y ambiental de los casos estudiados por nosotros, se demostró que la mayoría de los pacientes afectados por esta miocardiopatía, son de raza mestiza, nativos de nuestro país. También se presentaron algunos casos en pacientes provenientes de países

circunvecinos y en sujetos de raza blanca, que habían vivido por largo tiempo en el país, como el único caso de endocarditis fibroplástica de un hombre de origen italiano. La eosinofilia se encontró presente en el 32,0 % de nuestros casos y en 9 de ellos se presentó un síndrome de hipereosinofilia. Este comportamiento pone de manifiesto que en el medio venezolano, existen casos que se encuentran todavía en el estadio evolutivo temprano de la afección. Esta característica ofrece una base de sustentación a la teoría unitaria de Olsen y col., actualmente aceptada por la mayoría de los autores (71).

El diagnóstico diferencial se estableció con las valvulopatías de etiología reumática, con la enfermedad congénita de Ebstein y con otras miocardiopatías restrictivas como la amiloidosis cardíaca (72).

Tratamiento

El tratamiento de la FEM es un gran desafío para la medicina actual. En general, el tratamiento es paliativo sintomático y eventualmente puede reducir la progresión de los cambios irreversibles hepáticos y pulmonares.

En la Fase de cicatrización, se pueden presentar la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca refractaria y los fenómenos embólicos periféricos en los casos que cursan con trombosis de la placa fibrosa endomiocárdica.

El único tratamiento en los pacientes sintomáticos para la remisión definitiva de esta miocardiopatía es la endocardiectomía y el reemplazo valvular, con lo cual mejora la restricción cavitaria ventricular y la insuficiencia valvular aurículo-ventricular (73,74). Según Mocambi, la mortalidad operatoria oscila entre un 15 % a 30,0 % sobre todo el pronóstico es peor cuando la resección de la placa fibrosa es extensa y cuando se reemplaza el aparato valvular tricuspídeo (75).

También, se implementaron procedimientos quirúrgicos de reparación de ambas válvulas con éxito en algunos casos. También se hicieron valvuloplastias colocando parches de ampliación y modificaciones del anillo mitral y la reparación mitral llamada "Borde con borde".

CONCLUSIONES

Según algunos autores, el interés por la FEM ha declinado después de la década del 80, lo que se refleja en la disminución de trabajos publicados sobre esta materia. La FEM, aún se considera como una entidad misteriosa y no totalmente dilucidada. En Venezuela, este hecho es una realidad y por esta razón hacemos una revisión de esta enfermedad como recordatorio de su existencia en nuestro medio. El desconocimiento de la enfermedad es casi universal. No se piensa en ella y por esta razón aún en nuestra época, la FEM se confunde con: la miocardiopatía restrictiva idiopática, la enfermedad valvular reumática y la pericarditis constrictiva, entre otros diagnósticos, a pesar de haberse establecido los criterios bien definidos de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch Ch, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-1816.
2. Loeffler W. Endocarditis parietalis fibroplastica mi Blut eosinophilie. Ein Eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz erische medizinische wochens chrift* 1936;18:817-820.
3. Bedford DE, Konstam GLS. Heart failure of unknown aetiology in Africans. *Br Heart J*. 1946;8:236-240.
4. Davies JNP. Endocardial fibrosis in Africans. *East African M J*. 1948;25:10-14.
5. Olsen EGJ. Morphological overview and pathogenic mechanism in EMF associated with eosinophilia. En: Olsen EGJ, Sekiguchi M, editores. *Cardiomyopathy update 3*. Tokyo: University of Tokyo Press; 1990.p.21.
6. Olsen EGJ, Spry CIF. The pathogenesis of Loeffler endomyocardial disease and its relationship to endomyocardial fibrosis. En: Yu PN, Goodwin JF, editores. *Progress in Cardiology*. Filadelfia: Lea-Febriger; 1979.p.281-303.
7. Sen T, Gungor O, Akpınar I, Cetin M, Tufekcioglu O, Golbasi Z. Cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2009;36:628-629.
8. Bukhman G, Ziegler J, Parry E. Endomyocardial Fibrosis: Still a Mystery after 60 Years. *PLoS Negl Trop*. 2008;2(2):e97.
9. Tobar M, Basante R, Guerrero M. Fibrosis endomiocárdica crónica, reporte de caso en área no endémica. *Rev Chil Cariol*. 2017;36:127-131.
10. Villamil-Munévar A, Barbosa C, Ternera-Barrios A, Pinedo JL, Olaya A. Fibrosis endomiocárdica. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24:59.e1-59e6.
11. Correa P, Restrepo C, García C, Quiroz AC. Pathology of heart disease of undetermined etiology, which occur in Cali, Colombia. *Am Heart J*. 1963;66:584-590.
12. Andrade ZA, Guimaraes AC. Endomyocardial fibrosis in Bahia, Brazil. *Am Heart J*. 1964;26:813-820.
13. Rutakingirwa M, Ziegler JL, Newton R, Freers J. Poverty and eosinophilia are risk factors for endomyocardial fibrosis (EMF) in Uganda. *Trop Med Int Health*. 1999;4:229-235.
14. Comunicación personal.
15. Ikeme AC. The diagnosis of Endomyocardial Fibrosis. *Afr J Med Sci*. 1972;3(4):327-333.
16. Suárez JA, Suárez C. Fibrosis endomiocárdica del ventrículo derecho: estudio anatomopatológico del primer caso venezolano. *Acta Cient*. 1967;18:98-105.
17. Chushid MJ, Dale DC, West BC, Wolffe SM. The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine*. 1975;54:1-27.
18. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Gómez Mancebo JR, Suárez C, Acquatella G. Value of two-dimensional echocardiography en endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1983;67(6):1219-1226.
19. Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Combellas I, Marsiglia I, Casal H, et al. Endomyocardial disease in South America. Report on 23 cases in Venezuela. *Postgraduate Med J*. 1983;59:162-168.
20. Mocumbi AO, Ferreira MB, Sidi D, Yacoub MH. A population study of Endomyocardial Fibrosis in a rural area of Mozambique. *N Engl J Med*. 2008;359:43-49.
21. Melgarejo I, Mendoza F, Roa C, Rodríguez J, Londoño E, Cuenca G. Fibrosis Endomiocárdica: ¿Es Suficiente la Ecocardiografía Doppler para establecer el diagnóstico? *Rev Colomb Cardiol*. 1997;6:23-30.
22. Acquatella H, Rodríguez L, Puigbó JJ, Gómez Mancebo JR, Casanova M, Combellas I, et al. Echocardiographic recognition and Doppler abnormalities in eosinophilic endomyocardial disease and Endomyocardial fibrosis. En: Olsen EGJ, Sekiguchi M, editores. *Restrictive cardiopathy and arrhythmias*. Tokyo: University Press; 1990.p.35-47.
23. Habib G, Bucciarelli-Ducci Ch, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: A European association of cardiovascular imaging expert consensus document in collaboration with the “Working group on

- myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology endorsed by the Indian Academy of Echocardiography. *J Ind Acad Ecoc Cardiovasc Img.* 2018;2:19-44.
24. Parquet C, Curotto-Grasiosi J, Machado R, Peressotti B, Padilla MB. Fibrosis endomiocárdica asociada a síndrome antifosfolípídico. Revisión a propósito de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55:247-251.
 25. Salemi V, Rochitte CE, Shiozaki AA, Andrade JM, Parga JA, Avila LF, et al. Late Gadolinium enhancement magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of endomyocardial fibrosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:304-311.
 26. Estornell J, Lopez MP, Dicenta F, Igual B, Martinez V, Sonlleve A. Usefulness of magnetic resonance imaging in the assessment of endomyocardial fibrosis. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(3):321-324.
 27. Puigbó JJ. Visión panorámica sobre la fibrosis endomiocárdica (enfermedad endomiocárdica) otra entidad nosológica cardiovascular presente en el medio venezolano. *Gac Méd Caracas.* 2002;110:41-53.
 28. Dato I. How to recognize endomyocardial fibrosis? *J Cardiovasc Med.* 2015;16:547-551.
 29. Edington GM, Jackson JG. The pathology of heart muscle disease and endomyocardial fibrosis in Nigeria. *J Pathol Bacteriol.* 1963;86. Disponible en : <https://doi.org/10.1002/path.1700860209>
 30. Suárez JA, Suárez C. Fibrosis endomiocárdica. Estudio anatomopatológico de 10 casos. *Act Med Ven.* 1976;23:55-66.
 31. Suárez C, Chapetón DV, Merheb JC. Fibrosis endomiocárdica: patrones morfológicos ventriculares. *Bol Hosp Univers Caracas.* 1993;23:14-23.
 32. Shaper AG, Hutt MSR, Coles RM. Necropsy study of endomyocardial fibrosis in Uganda 1950-1965. *Br Heart J.* 1968;30:391-401.
 33. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Shumway EN. Percutaneous Transvenous endomyocardial biopsy in human hearts recipients: Experience with a new technique, indications and results. *Ann Thorac Surg.* 1973;16:332-336.
 34. Burke AP, Farb A, Robinowitz M, Virmani R. Serial sectioning and multiple level examination of endomyocardial biopsies for the diagnosis of myocarditis. *Mod Pathol.* 1991;4:690-691.
 35. Suárez C, Casal H, Puigbó JJ, Giordano H, Acquatella H. Biopsia endomiocárdica. Estudio histopatológico. *Rev Fac Med.* 1994;XVII(1):57-65.
 36. Suárez C, Mota GJ. Biopsia endomiocárdica derecha septal: indicaciones, diagnósticos y utilidad. *Acta Pathol Ven.* 1997;1:12-16.
 37. Becker JC, Suárez C, Mota JD. La biopsia endomiocárdica en el estudio de las enfermedades miocárdicas infanto-juveniles. *Arch Ven Pueri Ped.* 1998;61(4):170-178.
 38. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. A Scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Cardiol.* 2007;50:1914-1931.
 39. Suárez C, Zavala M, García M, Milano M, Puigbó JJ. Miocardiopatía restrictiva: diagnóstico mediante la biopsia endomiocárdica. *Gac Méd Caracas.* 2001;109:189-1999.
 40. Loeffler W. Endocarditis parietalis fibroplástica mi Blut eosinophilie. Ein Eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz erische medizinische wochenschrift.* 1936;18:817-820.
 41. McKusick VA, Cochran TH. Constrictive endocarditis. Report of a case. *Bull J Hopk Hosp.* 1952;91:90-97.
 42. Mumme C. Zur klinik und pathologie der Endokarditis und aortitis fibroplástica sowie tromboendarteritis obliterans mit hochgradiger eosinophilie in blut, knock enmark und in den organen. *ZKlin Med.* 1940;138:22.
 43. Lennox B. Acute parietal endocarditis in a case of status asthmaticus: A possible early stage of Löffler’s endocarditis parietalis fibroplastica with eosinophilia. *J Pathol Bacteriol.* 1948;60:621-628.
 44. Davies J. N. P. Some considerations regarding obscure diseases affecting the mural endocardium. *Am Heart J.* 1960;59:600-631.
 45. Parry EHO, Abrahams DG. The natural history of endomyocardial fibrosis. *Q J Med.* 1965;34(4):383-408.
 46. Connor DH, Somers K, Hutt MSR, Manion WC, D’Arbela PG. Endomyocardial fibrosis in Uganda (Davies’ disease). Part I: An epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Am Heart J.* 1967;74:687-709.
 47. Crawford MA. Excretion of 5-hydroxyindolylacetic acid in East Africans. *Lancet.* 1962;1:352-353.
 48. Foy JM, Parrat JR. Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid in West Africans. *Lancet.* 1962;1:942-943.
 49. McKinney B, Crawford MA. Fibrosis in guinea pig heart produced by plantain diet. *Lancet.* 1965;2:880-882.
 50. Crawford MA. Endomyocardial fibrosis and carcinoidosis. A common Denominator? *Am Heart J.* 1963;66:273-276.
 51. Shaper AG. Plantain diets, serotonin, and endomyocardial fibrosis. *Am Heart J.* 1967; 73:432-434
 52. Ive FA, Willis AJ, Ikeme AC, Brockington IF.

- Endomyocardial fibrosis and filariasis. *Q J Med.* 1967;36:495-516.
53. Brockington IF, Olsen EG, Goodwin JF. Endomyocardial fibrosis in Europeans resident in tropical Africa. *Lancet.* 1967;1:583-588.
 54. Nutman TB, Miller KD, Mulligan M, Ottesen EA. Loa loa infection in temporary residents of endemic regions: Recognition on a hyperresponsive syndrome with characteristic clinical manifestations. *J Infect Dis.* 1986;154:10-18.
 55. Berenguer A, Plancha E, Muñoz Gil J. Right ventricular endomyocardial fibrosis and microfilaris infection. *Int J Cardiol.* 2003;87:287-289.
 56. Oakley CM, Olsen EGJ. Eosinofilia and heart disease. *Brit Heart J.* 1977;39:233-237.
 57. Roberts WC, Liegler DG, Carbone P. Endomyocardial disease and eosinophilia. A clinical anatomopathologic spectrum. *Am J Med.* 1969;46:28-42.
 58. Roberts WC, Buja LM, Ferrans VJ. Loeffler's fibroplastic parietal endocarditis, eosinophylic leukemia, and Davies' endomyocardial fibrosis. The same disease at different stages? *Pathol Microbiol.* 1970;35:90-95.
 59. Patel AK, D'Arbela PG, Sommers K. Endomyocardial fibrosis and eosinophilia. *British Heart J.* 1977;39:238-241.
 60. Brockington I F, Olsen E G J. Eosinophilia and endomyocardial fibrosis. *Postgrad Med J.* 1972;48:740-741.
 61. Brockington I F, Olsen E G J. Loeffler's endocarditis and Davies' endomyocardial fibrosis. *Am Heart J.* 1973;85:308-315.
 62. WHO Expert Committee Technical Report (series 697). *Cardiomyopathies.* Ginebra: WHO; 1984. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27:241-254.
 63. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry M, Schleimer RP, Lee NA. Les eosinophiles sont-ils menteurs? The "Liar" hypothesis. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:563-575.
 64. Alonso A. Los eosinófilos: ¿Sólo parasitosis y alergia?. *Rev AOs Méd Argentina.* 2016;129:35-39.
 65. Acharya RK, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: Form and function. *J Biol Chem.* 2014;289:17406-17415.
 66. Lee JJ, Lee NA. Eosinophil degranulation: An evolutionary vestige or a universally destructive effector function?. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:986-994.
 67. Spry CIF, Tai PC. Studies in blood eosinophils. II Patients with Löffler's cardiomyopathy. *Clin Exp Immunol.* 1976;24:423-428.
 68. Kim NK, Kim CH-Y, Kim JH, Jang Yong SE, HWan BAE. A hypereosinophilic syndrome with cardiac involvement from thrombotic stage to fibrotic stage. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;23:100-102.
 69. Beaton A, Sable C, Brown J, Hoffman J, Mungoma M, Mondo C. Genetic susceptibility to endomyocardial fibrosis. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;4:473-481.
 70. Tortoledo R, Domínguez I. Presentación de un caso de fibrosis endomiocárdica. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1969;29:529-532.
 71. Mannelli L, Cherian V, Nayar A, Srichai-Parsia M. Loeffler's endocarditis in hypereosinophilic syndrome. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2012;41:146-148.
 72. Séguéla PE, Iriart X, Acar P, Montaudon M, Roudaut R, Thambo JB. Eosinophilic cardiac disease: Molecular, clinical and imaging aspects. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:258-268.
 73. Dubost C, Prigen C, Gerbaux A, Maurice P, Passeleg J, Rulliere R, et al. Surgical treatment of constrictive fibrous endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;82:585-591.
 74. Cherian KM, Jhon A, Abraham KA. Endomyocardial fibrosis: Clinical profuse and role of surgery in its management. *Am Heart J.* 1983;105:706-709.
 75. Mocambi AO. Right ventricular endomyocardial fibrosis. 2013. (Grover Conference series). *Pulm Circ.* 2014;4(3):363-369.