

Visión panorámica sobre la fibrosis endomiocárdica (enfermedad endomiocárdica), otra entidad nosológica cardiovascular presente en el medio venezolano

Dr. Juan J. Puigbó

Individuo de Número

La fibrosis endomiocárdica (FEM) constituye el prototipo de las miocardiopatías del tipo restrictivo y la forma de presentación relativamente frecuente en escala mundial, aun cuando no se conocen con exactitud las cifras de prevalencia de la afección (1). Presenta un conjunto de rasgos característicos patológicos, hemodinámicos, angiocardiográficos y clínicos.

Desde el punto de vista patológico el rasgo fundamental consiste en una afectación del endocardio caracterizada por el engrosamiento fibrótico con obliteración del ápex y del tracto de entrada de uno o ambos ventrículos y compromiso de los aparatos valvulares aurículo-ventriculares respectivos (mitral/tricuspídea) (Figura 1).

Desde el punto de vista funcional cursa con un patrón fisiológico restrictivo al llenado ventricular (disfunción diastólica), disminución de la distensibilidad e insuficiencia atrioventricular con alteraciones muy características del ventriculograma, función sistólica normal, depresión y platillo en la curva de presión intraventricular. Las manifestaciones clínicas corresponden a las de insuficiencia cardíaca en relación con disfunción diastólica, hipertensión pulmonar eventual e insuficiencia de las válvulas aurículo-ventriculares; hipereosinofilia.

La enfermedad fue descrita inicialmente en Uganda, África por Davies (2,3).

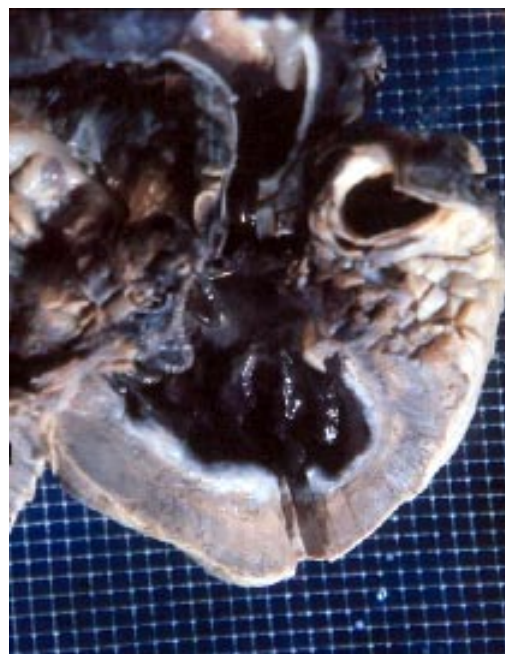


Figura 1. Fibrosis endomiocárdica. Espesamiento fibroso del endocardio (Instituto AP. Suárez).

Se describieron inicialmente dos formas en relación con su distribución geográfica. La primera es la fibrosis endomiocárdica prevalente en los países tropicales de África, América Central, Sur América y Asia (en las regiones del sur de la India). La segunda es la encontrada en los países de clima templado (EE.UU y varios países europeos) y la cual es designada con el nombre de “endocarditis parietalis fibroplástica de “Löffler” (4) o síndrome hipereosinofílico, ya que otra diferencia consiste en la asociación frecuente de eosinofilia en esta segunda

variedad. Estas dos entidades se consideran en la actualidad, de acuerdo con la denominada "hipótesis unitaria" como pertenecientes a una sola entidad patológica que cursa con un "spectrum" amplio de manifestaciones clínicas y patológicas que abarca, la FEM (etapas intermedias y avanzadas) y la endocarditis de Löffler (etapas iniciales) y la cual se ha denominado como "Enfermedad Endomiocárdica" (5,6).

El reconocimiento de la enfermedad se fundamenta en la presencia de un cuadro clínico sugestivo, asociado con imágenes muy características en el ventriculograma (7) y hallazgos muy definidos a la necropsia (2,3,8). En la actualidad ha sido de gran utilidad para el diagnóstico el empleo de la ecocardiografía bidimensional (9-16) y el de la biopsia endomiocárdica (17-19).

El objetivo del siguiente trabajo es presentar una visión panorámica sobre la fibrosis endomiocárdica en Venezuela la cual abarca desde la descripción inicial hecha en nuestro medio (20,21) hasta el presente y sobre sus implicaciones en el diagnóstico y la terapéutica. Otro propósito es discutir especialmente la importancia que tiene en la evaluación de la fibrosis endomiocárdica las técnicas no invasivas, en especial la ecocardiografía y entre las técnicas invasivas el aporte de la biopsia endomiocárdica, así como señalar la presencia de eosinofilia, asociada a esta patología en nuestro medio.

PACIENTES

Se han estudiado un total de cuarenta y un pacientes en tres series sucesivas.

La primera serie

Se encuentra integrada por veinte y tres casos estudiados en el Hospital Universitario de Caracas (1,22). En 18 casos el diagnóstico patológico se estableció por necropsia en 16 y en 2 por biopsia quirúrgica. En los otros cinco casos el ventriculograma mostró las típicas lesiones obliterativas del ápex. Sexo: 13 casos eran del sexo femenino y diez del sexo masculino. La edad promedio fue de 39 años, oscilando entre los trece años y los 65 años. Veinte casos eran de raza mestiza y dos eran caucásicos, los cuales habían vivido en áreas rurales del país por más de 8 años.

La distribución de los pacientes de acuerdo al país de origen fue: procedentes de Venezuela (16

casos), de Colombia (3 casos) y 1 caso de los siguientes países: Guayana, Cuba, España, e Italia. Cuatro de los casos presentaron un cuadro inicial de síndrome hipereosinofílico acompañado de manifestaciones sistémicas (linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia, embolismo, vasculitis).

La segunda serie

Estuvo integrada por 10 pacientes, 9 estudiados en el Hospital Universitario y en el Centro Médico de Caracas y uno en la Universidad de California, San Francisco; 7 eran nativos de Venezuela y 3 eran oriundos de los siguientes países: Colombia, Cuba y Noruega.

La edad osciló entre 15 a 50 años (media 40). Sexo: 6 pertenecían al sexo femenino, 4 al masculino. Raza: 4 eran de raza blanca y 6 mestizos. Cuatro presentaban un síndrome de hipereosinofilia idiopática ($< 1\ 500$ eosinófilos/mm³). Todos los casos de esta serie fueron confirmados por angiocardiografía (en 7 casos) o por los hallazgos patológicos (en 3 casos, 2 necropsia, 1 biopsia). En los cuatro pacientes con síndrome hipereosinofílico este se acompañó de manifestaciones sistémicas diversas (fiebre, sudoración copiosa, erupciones cutáneas, asma, neuritis, episodios isquémicos cerebrales transitorios, dolores musculares, calambres abdominales o infartos pulmonares).

La tercera serie

Comprendió 8 casos. La edad osciló entre 35 y 73 años (media de 52 años). El sexo M 5, F 3. La raza: 5 de raza mestiza y 3 de raza blanca. La nacionalidad venezolana: en los 8 casos.

Los pacientes fueron estudiados en la Unidad de Miocardiopatías del Hospital Universitario de Caracas. Todos los casos fueron confirmados por medio de la angiocardiografía o por el estudio patológico (biopsia endomiocárdica o quirúrgica 5 casos) o por necropsia en 2 casos.

El síndrome de hipereosinofilia estuvo presente durante un año acompañado de manifestaciones sistémicas diversas y luego se pusieron de manifiesto las típicas lesiones obliterativas en ambos ventrículos.

En esta serie se utilizó con mayor frecuencia la biopsia endomiocárdica (4 casos), y en una de estos, los hallazgos de la necropsia fueron concordantes con los resultados de la biopsia.

MÉTODOS

Los pacientes de la primera serie fueron estudiados desde el punto de vista clínico, radiológico, electrocardiográfico, fonocardiográfico, ecocardiográfico (Modo M, 7 casos; eco bidimensional 5 casos), cateterismo cardíaco (5 casos). La confirmación de la fibrosis endomiocárdica se obtuvo en todos los casos mediante el estudio patológico en 18 casos y por medio de la ventriculografía en 5 casos. En la segunda serie, se practicó ecocardiografía Modo M y bidimensional a todos los pacientes. En cuatro casos se realizó el eco empleando el método del contraste, con la finalidad de obtener una mejor visualización del ápex del ventrículo derecho. Se le brindó particular atención al estudio de la motilidad apical. Se determinaron ecocardiográficamente los volúmenes de las cámaras cardíacas utilizando la vista apical y para el cálculo del volumen se utilizó la fórmula de Dodge del área longitud. Se practicó cineangiocardiograma de rutina y la coronariografía se realizó usando la técnica de Sones. En relación con la eosinofilia se utilizaron los criterios para el recuento de eosinófilos de una cifra de $1,5 \times 10^9/L$, con 5% de vacuolas y ausencia de degranulación.

La tercera serie comprendió 8 casos en los cuales se practicó a todos el estudio clínico, radiológico, electrocardiográfico, Modo M y bidimensional. El cateterismo cardíaco se practicó en 5 de los 8 casos y la biopsia endomiocárdica confirmó el diagnóstico de fibrosis endomiocárdica en 3 casos del grupo de miocardiopatías restrictivas 6/56 (19). El ventriculograma mostró las típicas imágenes obliterativas de los ápex ventriculares excepto en 1 caso con confirmación necrópsica de forma valvular aislada.

RESULTADOS

Presentación clínica

La presentación clínica más frecuente (34/41) fue la relacionada con la insuficiencia cardíaca, constituyendo la disnea la expresión más frecuente de la forma izquierda o de la biventricular. Se acompaña de un choque apexiano anormal, de un soplo sistólico de insuficiencia mitral, de un tercer ruido precoz e intenso (el cual guarda relación con la distensión brusca de la cavidad ventricular durante la protodiástole) y de un aumento de intensidad del componente pulmonar del segundo ruido debido a la

hipertensión pulmonar y a un latido paraesternal izquierdo el cual se relaciona con hipertrofia ventricular derecha. La forma derecha o biventricular se manifiesta por una onda "a" prominente o gigante en el pulso venoso yugular la cual sugiere una restricción de la cavidad del ventrículo derecho o hipertensión pulmonar.

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 se agranda en forma progresiva y a veces adquiere una dimensión gigantesca y puede sobrevenir fibrilación auricular, pero en esta serie fue rara (4/41 casos). La hepatomegalia y la ascitis fueron como se ha descrito en otras series (23) muy acentuadas, y la ascitis es de mayor magnitud que el edema de los miembros inferiores. La manifestación sistémica más frecuente, después de la insuficiencia cardíaca fue la eosinofilia (14/41); se encontró un síndrome de hipereosinofilia idiopática como manifestación inicial en 9/41 casos.

El derrame pericárdico no fue frecuente (6/41). En uno de los casos en los cuales se practicó la pericardiocentesis para aliviar el taponamiento, el neumopericardio producido durante el procedimiento permitió poner de relieve un pericardio delgado y una silueta cardiovascular de tamaño normal (Figura 1). El embolismo cerebral o periférico fue menos frecuente en esta serie. En el Cuadro 1 se presentan los datos clínicos más relevantes.

Radiología

El crecimiento del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda junto con la evidencia radiológica de hipertensión pulmonar venocapilar constituyen los hallazgos radiológicos encontrados con mayor frecuencia. En pocos pacientes se observó una silueta cardíaca aumentada globalmente. En un caso se encontró una calcificación endocárdica (Figura 2) y en otro un derrame pericárdico (Figura 3).

FIBROSIS ENDOMIOCÁRDICA

Cuadro 1

Fibrosis endomiocárdica
Resultados del examen clínico

Total: 3 Series (41 casos)		
Examen clínico	Casos	%
Choque apexiano anormal	23	56
Soplo sistólico mitral	28	68
Tercer ruido	26	63
Latido paraesternal izquierdo	16	39
Onda "a" gigante (P. V. Y.)	10	24
Onda "v" sistólica (P. V. Y.)	7	17
Componente pulmonar 2º ruido aumentado	9	22
4º ruido	5	-
Soplo sistólico tricuspídeo	9	22
Frote pericárdico	4	-

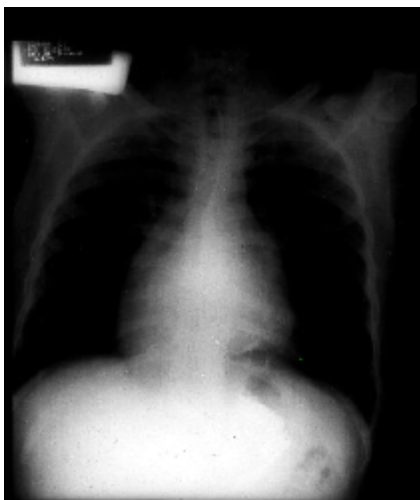


Figura 2. Rayos X. FEM. Calcificación intracardíaca.



Figura 3. FEM. Rayos X. Hidroneumopericardio.

Fonocardiografía

Se estudiaron con este procedimiento 8 casos de la primera serie de 23, siendo los hallazgos más frecuentes: el tiempo de eyección acortado (8 casos), el componente pulmonar del segundo ruido aumentado (6 casos), el tercer ruido precoz (6 casos), el soplo mitral pansistólico (6 casos), la onda "a" prominente en el pulso venoso yugular (6 casos), y la fase sistólica sostenida en el precordiograma derecha (6 casos).

Electrocardiograma

En el Cuadro 2 se exponen en forma conjunta los resultados electrocardiográficos de la serie completa (41 casos).

Cuadro 2

Fibrosis endomiocárdica. Resultados electrocardiográficos

Total: 3 Series (41 casos)		
	Casos	%
*Hipertrofia ventricular		
- Derecha	9	22
- Izquierda	16	39
*Crecimiento auricular		
- Derecho	16	39
- Izquierdo	17	41
*Trastornos inespecíficos de la repolarización ventricular	13	32
*Trastornos de conducción		
-BARD	7	-
-BARI	5	-
-HAI	1	-
-BARD + HAI	1	-
-Bloqueo AV 1º grado	2	-
*Bajo voltaje	5	-
*Ondas "Q" patológicas	8	19
*Fibrilación auricular	4	-

Ecocardiografía

Los hallazgos más significativos se exponen a continuación.

La obliteración apical. Se estudiaron mediante ecocardiografía un total de 23 casos constituyendo la obliteración apical del ventrículo izquierdo (22/23) y del ventrículo derecho (19/23) el hallazgo más frecuente y característico. Esta imagen se designa

habitualmente como la de “amputación del ápex ventricular”. Se observa un aumento de la reflectancia de la superficie obliterativa. El movimiento apical del ventrículo izquierdo es centrípeto, es decir hacia el interior de la cavidad. El proceso de obliteración afecta a los tractos de entrada de uno o de ambos ventrículos, pero respeta el tracto de salida.

La afectación valvular. Las válvulas aurículo-ventriculares se encuentran afectadas con frecuencia por la adherencia de la valva posterior de la válvula mitral a la pared posterobasal ventricular, la cual queda englobada dentro de una imagen densamente ecogénica (10/23) o puede visualizarse una imagen de “hamaca” sistólica (7/23). También se puede constatar en ocasiones el engrosamiento de la válvula posterior de la tricúspide (4/23).

El patrón integrado por “pequeños ventrículos - grandes aurículas”. La vista de cuatro cámaras constituye la mejor proyección para visualizar este patrón característico pero no específico de “pequeños ventrículos-grandes aurículas” (Figura 4).

El resultado del cálculo de los volúmenes de las cavidades cardíacas ha sido reportada previamente (10). La aurícula izquierda se consideró como aumentada o “gigante” en 10/23 de los casos y la aurícula derecha en 9/23.

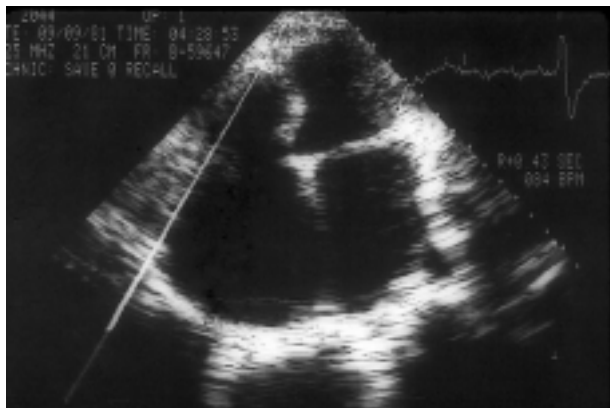


Figura 4. FEM. Ecocardiograma. Síndrome de ventrículos pequeños-grandes aurículas.

La función ventricular. La estimación de la función ventricular por la fracción de eyección o la tasa de acortamiento porcentual se encuentra normal o aumentada en la mayoría de los casos estudiados (20/23). Sólo en pocos casos (3/41) presentaron depresión de la función ventricular izquierda. La disfunción del ventrículo derecho pudo establecerse en algunos casos, por la falta de disminución inspiratoria de la vena cava inferior.

Otros hallazgos. En pocos casos de esta serie se constató la presencia de un derrame pericárdico (2/23). En 1 caso de forma ventricular izquierda se observó la existencia de una trombosis a nivel de la aurícula izquierda. El trombo se encontraba adherido al septum interauricular dentro de la cavidad de una aurícula izquierda gigante, el cual había provocado su presentación clínica por un episodio de embolismo periférico. Este caso fue también notable por la ausencia de la obliteración cavitaria característica tanto en el ecocardiograma bidimensional como en el ventriculograma de contraste.

Cateterismo cardíaco

Se practicó cateterismo cardíaco y angiografía en un grupo de 15/41 casos pertenecientes a las tres series estudiadas. El hallazgo más característico lo constituyó la obliteración apical de ambos ventrículos (10 casos), o la obliteración aislada del ventrículo izquierdo (4 casos) o en forma excepcional, la obliteración aislada del ventrículo derecho. Otros hallazgos dignos de señalar por su frecuencia son: 1. La elevación de la presión diastólica final de ambos ventrículos (13/15 casos). 2. El trazo de presión intraventricular del tipo “depresión y platillo” o en “raíz cuadrada” (13/15 casos). 3. La insuficiencia valvular mitral, semicuantificada como de grado moderado a severa con ondas “v” elevadas en el trazo de presión intraauricular izquierda y la insuficiencia valvular tricuspídea (9/15 casos). 4. La hipertensión pulmonar severa ($P_m > 50$ mmHg 5/15 casos) la cual se encuentra presente en las formas izquierda y biventricular. 5. Las arterias coronarias se encontraron de regla normales (Figuras 5, 6).

Estudio patológico

Los resultados del estudio patológico, el cual fue practicado en veinticinco casos (25/41) permitieron establecer el diagnóstico de fibrosis endomiocárdica, sobre un total de 17 651 autopsias consecutivas que

fueron realizadas en el Instituto Anatomopatológico, en casos provenientes del Hospital Universitario de Caracas y también basado en el material procedente de tres casos operados de esta afección. Estos datos han sido previamente reportados (20,24) y en la tesis "Patología cardiovascular adquirida de las principales enfermedades en nuestro medio", de la Dra. Claudia de Suárez (Documento no publicado).

En la última serie se utilizó también la biopsia endomiocárdica en cinco casos (19).

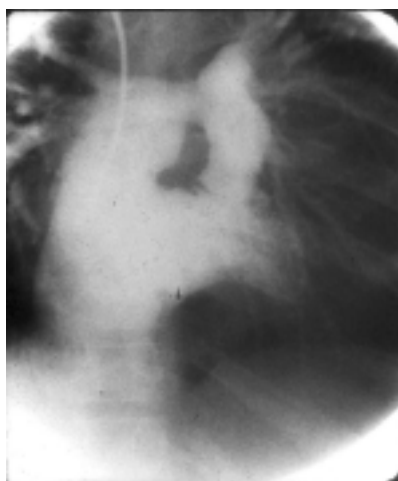


Figura 5. FEM. Ventriculograma derecho. Restricción de la cavidad del ventrículo derecho.

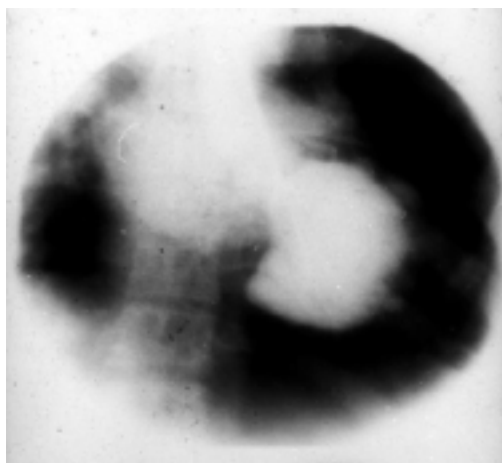


Figura 6. FEM. Ventriculograma izquierdo. Obliteración apical del ventrículo izquierdo.

A. El aspecto macroscópico.

El peso del corazón se encuentra en general normal o aumentado, y sólo en raras ocasiones sobrepasa la cifras de la hipertrofia crítica (500 g) (24). También se describen las formas de fibrosis endomiocárdica encontradas: FEM izquierda en 12 casos, FEM mixta en 11 casos y FEM derecha en 2 casos. El aspecto exterior experimenta un cambio de morfología debido al crecimiento importante de las aurículas con ventrículos normales o pequeños. En las formas derechas se encuentra una escotadura en el borde derecho que se corresponde con la retracción que experimenta el ventrículo derecho (8). El aspecto macroscópico interior muestra la lesión característica de la FEM, constituida por una placa de fibrosis endocárdica de un espesor variable que generalmente fluctúa entre 2 a 5 mm, de color blanco nacarado con o sin trombosis, asociada, fibrosis localizada principalmente en la región apical y en los tractos de entrada de los ventrículos con afectación frecuente de los músculos papilares posteriores y de las cuerdas tendinosas, lo cual ocasiona con frecuencia una insuficiencia valvular aurículo-ventricular mitral o tricuspídea. El proceso fibrótico se extiende al miocardio subendocárdico. Las dimensiones internas del ventrículo o ventrículos afectados se encuentran disminuidas lo que origina un cuadro de restricción de la cavidad ventricular, de filiación endocárdica, la cual limita el volumen del llenado ventricular (Figura 1).

La clasificación. Antes de exponer los resultados de las lesiones encontradas en Venezuela es necesario detallar la clasificación registrada previamente de acuerdo con el aspecto macroscópico de la lesión endocárdica. Así Shaper (8,23) en los casos de FEM encontrada en África había descrito cinco tipos: Tipo I: es el de localización apical aislada. El tipo II: es la localización apico-valvular continua con extensión hacia la pared anteroseptal en forma de "herradura" pero respetando el tercio superior del tracto de salida del ventrículo izquierdo. El tipo III: está constituido por la localización valvular aislada. El tipo IV: en el cual la lesión es de localización apical y valvular discontinua, es decir, dejando una zona endomiocárdica respetada entre las dos. El tipo V: se caracteriza por parches ubicados en áreas diferentes a la región apical o valvular. En nuestro medio, Suárez C. ha encontrado que los tipos más frecuentes son: el tipo apical aislado, el tipo apico-valvular continuo y el tipo apico-valvular discontinuo. Además ha encontrado además de las

formas típicas apico-valvulares continuas del lado izquierdo y del lado derecho, formas atípicas en el lado izquierdo, y en casos de forma mixta, la lesión del lado derecho puede llegar hasta obliterar la totalidad de la cavidad ventricular.

La aurículas correspondientes al ventrículo afectado se encuentran dilatadas con paredes hipertróficas, el endocardio engrosado en forma difusa con o sin trombosis asociada.

El aparato valvular. Las válvulas no se encuentran afectadas por el proceso fibrótico, pero pueden ofrecer cierto grado de rigidez, especialmente en casos que cursaron con insuficiencia mitral importante en donde se puede encontrar una lesión de "chorro" en el borde libre (fibrosis y enrollamiento). En los tipos valvular y apico-valvular tanto el músculo papilar como las cuerdas tendinosas pueden quedar englobadas dentro del proceso fibrótico.

El pericardio. En pocos casos (2/23) se observó derrame pericárdico, pero el pericardio salvo por discreta fibrosis de distribución irregular se encontró normal.

Las coronarias. Las arterias epicárdicas se encontraron en general, libres de lesiones obstructivas.

Hallazgos extracardíacos. En la necropsia se encuentran infartos en diversos órganos: cerebro, bazo, riñón y pulmón.

B. La histopatología

A partir de la clásica descripción hecha por Davies (2,3) se conoce que la lesión endomiocárdica se presenta con una característica estratificación: el endocardio engrosado en tres capas que como se expone en la discusión, es más evidente en la fase intermedia de la enfermedad (24). La capa interna o sea la superficie endocárdica ventricular, está constituida por trombos parcialmente organizados o por depósito de fibrina. La capa media es la más amplia. Constituida por tejido conjuntivo, denso, hialino con escasas células. Puede presentar focos de calcificación o a veces calcificación masiva u osificación. Pueden observarse pequeños focos de células inflamatorias, linfocitos, macrófagos y plasmocitos. La capa subendomiocárdica, está integrada por una zona de tejido de granulación rico en vasos sanguíneos dilatados y en mucopolisacáridos ácidos. Esta capa envía tractos de tejidos de granulación o de fibrosis al tercio interno del miocardio.

Las fibras miocárdicas se encuentran alineadas en forma normal, pero muestran evidencia de hipertrofia. En ocasiones puede observarse degeneración hidrópica, necrosis o miocitolisis.

En los casos de endocarditis parietal o en la fase intermedia, el infiltrado inflamatorio puede estar constituido por eosinófilos, lo cual pudo observarse en 1 caso de la primera serie, en el cual se realizó una biopsia quirúrgica del miocardio durante el acto del reemplazo valvular.

Los vasos intramiocárdicos pueden presentar diversas alteraciones: hiperplasia de la íntima, reduplicación de las fibras elásticas de la capa interna o endoarteritis, endoarteriolitis obliterante o necrotizante.

Biopsia endomiocárdica. Se practicó biopsia endomiocárdica en cinco casos de la última serie (5/8), y en 3 de los casos de las series previas se practicó el estudio histológico mediante el material que fue resecado durante la intervención quirúrgica. Las alteraciones encontradas en la BEM son muy sugestivas de la enfermedad. El hallazgo más importante lo constituye el engrosamiento focal del endocardio por tejido fibroso hialino acelular el cual se prolonga con frecuencia en el miocardio adyacente. Se pueden encontrar células cardíacas o musculares lisas atrapadas en la capa fibrosa. En algunos casos que se encuentran en la fase intermedia se puede observar tejido de granulación y más raramente infiltrados por eosinófilos. En el miocardio hay siempre hipertrofia celular con escasa fibrosis intersticial. Las fibras elásticas están presentes en el tejido conjuntivo, fragmentadas y no constituyen una capa como se observa en la fibroelastosis primaria. (Figura 7)

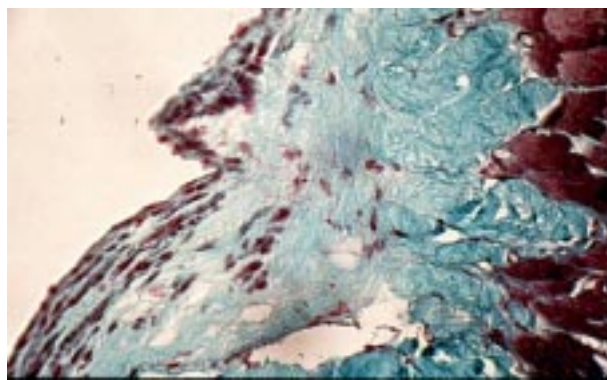


Figura 7. Biopsia endomiocárdica. Espesamiento del endocardio. Instituto AP. C. Suárez.

Eosinofilia. Se encontró presente en un 32% de los casos. Un síndrome hipereosinofílico se encontró en 9 casos: 4 casos de la primera serie, 4 de la segunda serie y 1 de la tercera, los cuales evolucionarían después de varios años hacia una forma obliterativa biventricular.

DISCUSIÓN

La fibrosis endomiocárdica había sido señalada inicialmente por Bedford y Konstam (1946) como una de las causas de la insuficiencia cardíaca en Nigeria (25), pero se le debe a Davies (1948) (2,3) la descripción pionera de esta entidad con la definición de sus rasgos patológicos característicos; fue realizada en Uganda, país del África oriental.

En Europa, una comunicación clásica había sido hecha por Löffler en el año (1936) (4) en la cual describe la asociación de lo que denominó "Endocarditis parietalis fibroplástica con eosinofilia". En los dos pacientes reportados el dato macroscópico más resaltante lo constituía el engrosamiento del endocardio. Después han sido publicadas numerosas series sobre este padecimiento. En 1973, Brockington y Olsen (5) mostraron que la enfermedad endomiocárdica de Löffler y la fibrosis endomiocárdica eran indiferenciables desde el punto de vista patológico, pudiendo postularse la tesis de que se trataba de un mismo proceso patológico en diferentes estadios evolutivos y se propuso el término de "Enfermedad Endomiocárdica" para englobar ambos cuadros (WHO, 1984) (1).

En Venezuela el primer caso de FEM (o EEM) estudiado desde el punto de vista patológico fue el publicado en 1967 (Suárez y Suárez) (20), y el primer caso reportado desde el punto de vista clínico se debió a Tortoledo R. y Domínguez I. en 1969 (21). La enfermedad había sido descrita previamente en países vecinos, Colombia (26) y Brasil (27).

La serie de 41 casos que es objeto de esta presentación es la más numerosa que se ha reunido en el país hasta el presente. El estudio de la ocurrencia racial ha mostrado que la mayoría de los casos que se presentaron son de raza mestiza y pacientes nativos de Venezuela (31/41 casos). 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, fenómeno que también había sido reportado en África. La etiología de la afección es desconocida

aun cuando se han propuesto diversas hipótesis tales como la desnutrición, viral, filariasis (Nigeria), serotonina (consumo de plátano), inmunopatológica y eosinofilia (23). La eosinofilia se encontró presente en el 32% de los casos de esta serie y en 9 de ellos se presentó un síndrome de hipereosinofilia como ya había sido descrito en otras series publicadas (28,29). De modo que en Venezuela se encuentran presentes las formas con y sin eosinofilia.

Este comportamiento pone de manifiesto que en el medio venezolano existen casos que se encuentran todavía en un estadio evolutivo temprano de la afección en los cuales se halla todavía presente la eosinofilia y en cambio en otros que probablemente se encuentran en etapas más avanzadas ya no es posible encontrarla. Las lesiones patológicas en ambos subgrupos son sin embargo indiferenciables en esos dos estadios. Esta característica brinda una base de sustentación a la teoría unitaria.

El diagnóstico del síndrome de hipereosinofilia idiopático se estableció sobre los siguientes criterios (30): 1. Una eosinofilia persistente de 1 500 eosinófilos por mm³ por lo menos durante 6 meses o hasta la muerte cuando ésta acaece antes de los 6 meses. 2. La falta de evidencia de causas reconocidas de eosinofilia, tales como las enfermedades mieloproliferativa con eosinofilia, la leucemia aguda eosinofílica, las vasculitis con eosinofilia, las enfermedades parasitarias o infecciosas con eosinofilia o las enfermedades malignas que cursan con eosinofilia y 3. Manifestaciones clínicas de afectación orgánica, en especial relativas al corazón y al sistema nervioso central.

La eosinofilia asociada con las etapas tempranas de la enfermedad sugirió la importancia que puede tener la participación de los eosinófilos en la patogenia de las lesiones endocárdicas (31,32). La presencia de eosinofilia o de un síndrome de hipereosinofilia que antecede en varios años a la aparición de la obliteración de la cavidad (en 9 casos de esta serie), refuerza la hipótesis de la intervención del eosinófilo en el determinismo de las lesiones endocárdicas y muestra la similitud etiopatogénica de un grupo de los casos observados en Venezuela, con los que han sido reportados en Europa y en otros países de clima templado.

El papel del eosinófilo también ha sido destacado por Oakley y Olsen, 1977 (33) en la génesis de las lesiones endocárdicas y endoteliales. El mecanismo de la acción citotóxica ligada a los eosinófilos no se encuentra todavía totalmente esclarecido. Los

estudios hasta el presente han establecido que los eosinófilos pueden aumentar su capacidad para ligarse a las IgG por aumento de los receptores Fc (31). Esto podría inducir en el eosinófilo la secreción de sus constituyentes y determinar la respuesta citotóxica.

El potencial cardiotóxico podría estar en relación con la liberación de radicales oxigenados o de proteínas catiónicas. Los eosinófilos experimentan un proceso de vacuolización y de degranulación (31,32). Spry y Olsen (34), han insistido sobre el hecho de que encontrar la evidencia de degranulación es importante, aun en la ausencia de eosinofilia franca. En dos de los pacientes de la segunda serie (10) se encontró degranulación de los eosinófilos.

La presentación clínica más frecuente fue la insuficiencia cardíaca, la cual como en otras formas de miocardiopatías restrictiva obedece a un mecanismo diferente ya que la anormalidad primaria consiste en una disfunción diastólica debida a una disminución de la distensibilidad con una función sistólica (contráctil) normal o sensiblemente normal, con dimensiones internas disminuidas o en algunos casos sensiblemente normales (30). El rasgo fundamental anormal es una elevación de las presiones intracavitarias con una curva de presión intraventricular que presenta una depresión protodiastólica y un platillo telediastólico.

La forma clínica de presentación está relacionada con:

- a. El tipo de afectación: ventricular izquierda, biventricular o derecha. En nuestro medio las formas dominantes en frecuencia son las dos primeras constituyendo la derecha aislada una forma excepcional.
- b. La afectación valvular, la cual da origen a los soplos de insuficiencia mitral o tricuspídea y a los signos de regurgitación valvular, las cuales son puestas de manifiesto y objeto de semi-cuantificación por el estudio ecocardiográfico o mediante la evaluación hemodinámica o angiográfica.
- c. El tipo intraventricular de fibrosis. En un solo caso de esta serie el compromiso de la válvula mitral se encontró aislado sin asociarse con la típica imagen de obliteración cavitaria. La necropsia demostró la afectación de la mitral y la fibrosis característica del endocardio.

La forma izquierda, se manifiesta en la clínica

como una insuficiencia de la válvula mitral con ciertas particularidades que tomadas en conjunto pueden ser sugestivas del diagnóstico: el choque apexiano se encuentra ligeramente desplazado pero es hipoquinético en lugar de ser hiperquinético como en la insuficiencia mitral reumática; el hecho de acompañarse de hipertensión pulmonar asociada a la insuficiencia mitral, lo cual es infrecuente en la forma de etiología reumática. La hipertensión pulmonar ocasiona que se pueda constatar el latido paraesternal bajo, indicativo de un crecimiento del ventrículo derecho asociado. El 3° ruido acompañante es intenso y precoz, lo cual obedece a la distensión brusca de la cavidad ventricular durante la protodiástole, y puede visualizarse coincidiendo con el resalte protodiastólico observado en el Modo M (35), al cual se le puede aplicar la designación de golpe endocárdico o "endocardial knock".

La forma derecha: se caracteriza por el hallazgo de un crecimiento acentuado de la aurícula derecha en el estudio radiológico, por las alteraciones en la morfología del pulso venoso: onda "a" prominente y en fases avanzadas una onda "v" como expresión de insuficiencia tricuspídea. La obliteración del ápex del ventrículo derecho la cual se acompaña de invasión valvular por la fibrosis de las cuerdas tendinosas y del pilar de la válvula tricúspide, provoca la disminución de la distensibilidad con aumento de la contracción auricular (expresada por la onda "a" gigante) y después por la insuficiencia tricúspide que se expresa por un soplo pansistólico tricuspídeo que en la medida que se hace importante origina una onda "v" prominente en el pulso venoso yugular. La parte del ventrículo derecho que no se encuentra afectada por la fibrosis corresponde al tracto de salida del ventrículo derecho, lo cual origina un latido paraesternal izquierdo alto. Este signo se ha considerado como muy característico de la forma derecha (8,23). El gigantismo de la aurícula derecha puede conducir a la presentación de fibrilación auricular. El cuadro clínico se acompaña de manifestaciones de severa hipertensión venosa sistémica, ascitis, hepatoesplenomegalia con edema periférico comparativamente discreto que contrasta con una ascitis voluminosa. Los signos auscultatorios en esta forma son además del soplo tricuspídeo mencionado, el 3° ruido intenso y precoz audible sobre el borde esternal izquierdo bajo.

En los casos de derrame pericárdico encontrados en esta serie sólo en dos casos fue necesario practicar pericardiocentesis por presentar signos de

taponamiento cardíaco. El pericardio no presenta evidencias de secuelas (engrosamiento).

En la forma biventricular también es dable observar una onda “a” gigante en el pulso venoso yugular lo cual guarda relación bien sea con la disminución de la distensibilidad producida por la obliteración de la cavidad ventricular derecha o por la hipertensión pulmonar asociada la cual puede ser determinada por ambas causas.

Desde el punto de vista electrocardiográfico los cambios son inespecíficos. El dato observado con mayor frecuencia es el crecimiento del ventrículo izquierdo (Cuadro 2) presente en las formas izquierda y biventricular.

Dentro de las manifestaciones clínicas 5 pacientes refirieron dolor torácico que fue típico de isquemia (3 casos) y atípico en (2 casos). Es de señalar la presencia de ondas “Q” patológicas (8 casos, 19%) en el electrocardiograma. Este hallazgo estuvo asociado a un cuadro clínico de vasculitis (3 casos) y en los datos de necropsia se ha señalado la existencia de lesiones de la microvasculatura según la doctora Suárez (documento no publicado). Aun cuando estos datos sugieren la posibilidad de una explicación isquémica para el dolor, hay que señalar que no se ha estudiado la función endotelial en la FEM la cual se ha encontrado alterada en otras afecciones miocárdicas (36). El crecimiento biauricular se encuentra documentado con frecuencia en el electrocardiograma. La imagen radiológica puede sugerir una lesión mitral o tricuspídea de naturaleza reumática. La imagen correspondió (en 6 casos) a una pericarditis con derrame, que evoluciona sin dejar secuelas de engrosamiento pericárdico. La calcificación endocárdica es muy característica pero fue excepcional en esta serie.

Entre los procedimientos no invasivos de diagnóstico, la ecocardiografía bidimensional se mostró como el método más adecuado para llegar a un diagnóstico preciso. Los hallazgos más importantes son: la obliteración apical de uno o de ambos ventrículos, la afectación de las válvulas aurículo-ventriculares, el patrón de “ventrículos-pequeños con grandes-aurículas”. Este conjunto de datos se asocia a una función ventricular en general normal. En la fibrosis endomiocárdica se han descrito diversas anormalidades puestas de manifiesto en el estudio Doppler (13-15). En la fase avanzada de la enfermedad, el flujo mitral y tricuspídeo en el Doppler pulsado muestra un aumento de la velocidad del pico precoz E de ingreso,

un tiempo de desaceleración acortado y una relación E/A aumentada a través de las válvulas mitral y tricúspide. También se han puesto de manifiesto otras anormalidades sugestivas de restricción mediante el uso de Doppler pulsado a nivel de la vena hepática. Además la insuficiencia valvular puede ponerse de manifiesto y estimarse su severidad mediante técnicas de Doppler incluyendo el diseño del flujo a color.

La ecocardiografía permite el seguimiento clínico de los pacientes y contribuye con la evaluación preoperatoria. La correlación de los datos ecocardiográficos con la ventriculografía de contraste y con los hallazgos de necropsia fue excelente.

Los hallazgos patológicos presentes en 25 casos han sido rigurosamente estudiados y permiten establecer que la forma izquierda (12 casos) y la forma biventricular (11 casos) son las más frecuentes, siendo la forma derecha aislada (2 casos) rara en nuestro medio. También se han precisado los tipos patológicos encontrados tomando como base la clasificación de Shaper (8,23). Tanto los hallazgos macroscópicos como los histopatológicos son característicos de la FEM (24,8). La biopsia endomiocárdica ha resultado ser un procedimiento muy valioso para asentar el diagnóstico de FEM o establecer el de otro tipo de miocardiopatía restrictiva (19).

El diagnóstico diferencial se ha planteado con otras formas de miocardiopatías del grupo restrictivo (Cuadro 3). La miocardiopatía restrictiva idiopática se caracteriza por un cuadro clínico y hemodinámico de fisiología restrictiva, pero no se encuentra una etiología definida y el estudio histopatológico sólo muestra una fibrosis intersticial discreta (37,19). En el material estudiado en la Unidad de Miocardiopatías el dato más importante es una imagen de pequeños ventrículos y grandes aurículas pero sin la obliteración cavitaria de FEM y los hallazgos histopatológicos encontrados son diferentes.

En el grupo de las miocardiopatías restrictivas, la enfermedad amiloide del corazón se confirmó en dos casos mediante la biopsia endomiocárdica, la cual reveló los característicos depósitos amiloideos.

También el ecocardiograma bidimensional ha sido de gran ayuda en el diagnóstico de la enfermedad amiloide al mostrar: el engrosamiento del septum interauricular y de los músculos papilares y en

Cuadro 3

Clasificación de las miocardiopatías restrictivas

Endomiocárdicas
*Enfermedad endomiocárdica
*Carcinoide
*Metástasis maligna
*Radiación
*Toxicidad por antraciclina
Miocárdicas
*No infiltrativas
Idiopática
Esclerodermia
*Infiltrativas
Amiloide
Sarcoide
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Hurler
*Enfermedad de almacenamiento
Hemocromatosis
Enfermedad de Fabry
Enfermedades de almacenamiento del glucógeno

Modificado de Child JS, Perloff JK (30).

ocasiones el engrosamiento de las válvulas aurículo-ventriculares y una apariencia especial que presentan las paredes engrosadas que ha sido denominada como “el chispeado granuloso” presumiblemente relacionada con los depósitos amiloides (38) pero este signo no ha resultado ser específico.

Otro de los diagnósticos diferenciales que se plantea con frecuencia es con la pericarditis constrictiva crónica ya que puede presentarse con un cuadro clínico y hemodinámico similar. Un dato importante lo constituye la presencia de las típicas calcificaciones pericárdicas, evidenciables en el estudio radiológico simple, en el eco por la presencia de ecos pericárdicos, pero sobre todo han sido muy útiles para demostrar el engrosamiento del pericardio, la tomografía axial computada y la resonancia magnética, sobre todo en casos en los cuales el pericardio se encuentra engrosado pero no calcificado. Hay sin embargo casos de muy difícil diferenciación y hay que apelar para resolverlos al estudio hemodinámico y a la biopsia endomiocárdica (39).

A la fibrosis endomiocárdica no se le puede ofrecer en el presente, sino un tratamiento médico paliativo. La fibrosis endomiocárdica en la

actualidad se considera como una enfermedad que amerita indicación quirúrgica cuando, se encuentra en la fase de insuficiencia cardíaca irreductible o de insuficiencia valvular progresiva e importante. Se ha planteado como solución quirúrgica, la resección del endocardio fibroso y el reemplazo valvular (40-44). En nuestra serie sólo tres casos fueron operados, uno fallecido y en dos se ha logrado una sobrevida hasta el presente de varios años.

En resumen, en este trabajo se exponen los resultados obtenidos en el estudio de la fibrosis endomiocárdica en Venezuela.

Se presenta:

1. Una serie constituida por 41 casos de pacientes afectados de fibrosis endomiocárdica (FEM) o de enfermedad endomiocárdica eosinofílica (EEE), la cual constituye la casuística más numerosa registrada hasta el presente en Venezuela.
2. Se desconoce la prevalencia de esta afección tanto a nivel mundial como en Venezuela. Es también desconocida la etiología. En el mecanismo patogénico el eosinófilo se encuentra involucrado en la producción de las lesiones endocárdicas.
3. El estudio abarca el perfil clínico, patológico y funcional de esta afección en el medio venezolano.
4. El diagnóstico diferencial planteado con mayor frecuencia es con la cardiopatía mitral de origen reumático y con otros síndromes restrictivos.
5. La ecocardiografía ha permitido un extraordinario avance en el diagnóstico, en el seguimiento y en la indicación quirúrgica. Permite evidenciar en la mayoría de los casos la característica obliteración apical.
6. La biopsia endomiocárdica ha resultado ser un procedimiento muy valioso para el diagnóstico de las diferentes afecciones del miocardio y en la diferenciación de las diferentes formas de miocardiopatía restrictiva.
7. Existen otras formas de miocardiopatías restrictivas en nuestro medio tales como la idiopática y la cardiopatía amiloide entre otras, con las cuales es necesario establecer un diagnóstico diferencial.
8. La eosinofilia se encontró asociada en nuestro medio en un número significativo de casos de esta miocardiopatía restrictiva.

Agradecimientos

El autor desea expresar su agradecimiento a los integrantes de la Unidad de Miocardiopatías del Hospital Universitario de Caracas, doctores H. Giordano., H. Acquatella., C. Suárez., J. A. Suárez., I. Combellas., H. Casal., por sus valiosas contribuciones que permitieron realizar este trabajo. También a la secretaria de la Unidad de Miocardiopatías Srta. Ronny Lander por su excelente trabajo de mecanografía.

REFERENCIAS

1. WHO Espert Committee Technical Report (series 697). Cardiomyopathies. Ginebra: WHO; 1984.
2. Davies JNP. Endocardial fibrosis in Africans. *East African M J* 1948;25:10-14.
3. Davies JNP, Ball JD. Pathology of endomyocardial fibrosis in Uganda. *Br Heart J* 1955;17:337-359.
4. Löffler W. Endocarditis parietalis fibroplástica mi Blut eosinophilie. Ein Eigenartiges Krankheitsbild. *Schweizerische medizinische wochenschrift* 1936;18:817-820.
5. Brockington IF, Olsen E GJ.: Löffler's endocarditis and Davies' endomyocardial fibrosis. *Amer Heart J* 1973;85:308-314.
6. Roberts WC, Buja LM, Ferrans VJ. Löffler's fibroplastic parietal endocarditis, eosinophilic leukemia, and Davies' endomyocardial fibrosis. The same disease at different stages? *Pathol Microbiol* 1970;35:90-95
7. Cockshott WP, Saric S, Ikeme AC. Radiological findings in endomyocardial fibrosis. *Circulation*, 1967;35:913-920.
8. Shaper AG, Hutt MSR, Coles RM. Necropsy study of endomyocardial fibrosis in Uganda 1950-1965. *Br Heart J* 1968;30:391-401.
9. Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Combellas I, Giordano H, Casal H, et al. Fibrosis endomiocárdica. Valor de los métodos incruentos. En: Acquatella H, Pulido P, editores. *Miocardiopatías*. Barcelona: Salvat SA; 1982.p.159-165.
10. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Gómez Mancebo JR, Suárez C, Acquatella G. Value of two-dimensional echocardiography in endomyocardial disease with and without eosinophilia. A clinical and pathologic study. *Circulation*, 1983;67(6):1219-1226.
11. Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Combellas I, Marsiglia I, Casal H, Suárez JA. Endomyocardial disease in South America. Report on 23 cases in Venezuela. *Post-graduate Med J* 1983;59:162-168.
12. Acquatella H, Rodríguez L, Puigbó JJ, Gómez Mancebo JR, Casanova M, Combellas I, Giordano H. 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.
13. Acquatella H, Schiller NB. Echocardiographic recognition of Chagas' disease and endomyocardial Fibrosis. *J Am Soc Echo* 1988;1:60-68.
14. Acquatella H, Rodríguez LA, Gómez JR. Echocardiography in dilated and restrictive cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 1990;8(2):349-367.
15. Acquatella H. Echocardiographic overview of Chagas' disease and endomyocardial fibrosis: Diagnostic implications for nontropical countries. *Echocardiography* 1989;6(2):137-157.
16. Hernández-Pieretti O. Echocardiographic diagnosis and evaluation of cardiomyopathies: Idiopathic hypertrophic sub-aortic stenosis, Chagas' heart disease and endomyocardial fibrosis. *Postgrad Med J* 1977; 53:533-539.
17. Somers K, Hutt MSR, Patel AK, D'Arbelo PG. Endomyocardial biopsy in diagnosis of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1971;33:822-842.
18. Olsen EGJ. Endomyocardial biopsy. *Br Heart J* 1978;40:95-98.
19. Suárez C, Casal H, Puigbó JJ, Giordano H, Acquatella H. Biopsia endomiocárdica. Estudio histopatológico. *Rev Fac Med* 1994;17(1):57-65.
20. Suárez JA, Suárez C. Fibrosis endomiocárdica del ventrículo derecho: estudio anatomopatológico del primer caso venezolano. *Acta Cient* 1967;18:98-105.
21. Tortoledo R, Domínguez I. Presentación de un caso de fibrosis endomiocárdica. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1969;29:529-532.
22. Puigbó JJ, Salazar A, Marsiglia I, Combellas I, Suárez JA, Giordano H, et al. Endomyocardial fibrosis in Venezuela. *Memorias del VIII Congreso Mundial de Cardiología*. 1978 Sept 17-23; Tokio, Japón. Tokio: edición del Congreso; 1978.
23. Shaper AG. Introduction to the cardiomyopathies. *Cardiología* 1968;52(1-2):20-32.
24. Suárez C, Chapetón DV, Merheb JC. Fibrosis endomiocárdica: patrones morfológicos ventriculares. *Bol Hosp Univers Caracas* 1993;23:14-23.
25. Bedford DE, Konstam GLS. Heart failure of unknown aetiology in Africans. *Br Heart J* 1946;8:236-240.
26. Correa P, Restrepo C, García C, Quiroz AC. Pathology of heart disease of undetermined aetiology which occur

- in Cali, Colombia. *Am Heart J* 1963;66:584-590.
27. Andrade ZA, Guimaraes AC. Endomyocardial fibrosis in Bahia, Brazil. *Am Heart J* 1964;26:813-820.
 28. Chushid MJ, Dale DC, West BC, Wolffe SM. The hipereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975;54:1-27.
 29. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjournson BH. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78.
 30. Child JS, Perloff JK. The restrictive cardiomyopathies. *Cardiology clinics* 1988;6(2):289-316.
 31. Spry CIF, Tai PC. Studies in blood eosinophils. II Patients with Löffler's cardiomyopathy. *Clin Exp Immunol* 1976;24:423-428.
 32. Olsen EGJ, Spry CIF. The pathogenesis of Löffler endomyocardial disease and its relationship to endomyocardial fibrosis. En: Yu PN, Goodwin JF, editores. *Progress in Cardiology*. Vol. 8. Filadelfia: Lea-Febiger; 1979.p.281-303.
 33. Oakley CM, Olsen EGJ. Eosinophilia an heart disease. *Br Heart J* 1977;39:233-240.
 34. Olsen EGJ, Spry CJ. Relation between eosinophilia and endomyocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 241-254.
 35. Acquatella H, Puigbó JJ, Suárez JA, Mendoza I. Sudden early diastolic anterior movement of the septum in endomyocardial fibrosis (letter). *Circulation* 1979;59:847-848.
 36. Torres FW, Acquatella H, Condado J, Dinsmore R, Palacios I. Endothelium dependent coronary vasomotion is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;43:157-164.
 37. Siegel RJ, Shah PK, Fisbeir McM: Idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1984;70:165-169.
 38. Cueto-García L, Reeder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: Spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:737-740.
 39. Schoenfeld MH, Supple EW, Dec GW. Jr., Fallon JT, Palacios IF. Restrictive cardiomyopathy versus constrictive pericarditis. Role of endomyocardial biopsy in avoiding unnecessary thoracotomy. *Circulation* 1987;75:1012-1017.
 40. Dubost C, Prigent C, Gerbaux A, Maurice P, Passelécq J, Rulliere R, et al. Surgical treatment of constrictive fibrosis endocarditis J. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1981; 82: 585 – 593.
 41. Hess OM, Turina M, Senning A, Soebel NH, Scholer Y, Krayenbuehl HP, et al. Pre and postoperative findings in patients with endomyocardial fibrosis. *Br. Heart J*. 1978;40:406-415.
 42. Metras D, Coulibay AO, Ouattara K. The surgical treatment of endomyocardial fibrosis: Results in 55 patients. *Circulation* 1985;72 (Suppl II):274-281.
 43. Valiathan MS, Balakrishamn KG, Sankarkumar R, Kartha CC. Surgical treatment of endomyocardial fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1987;43:68-75.
 44. Moraes CR, Búfalo E, Lira V, Escobar M, Rodríguez J, Saraiva L, et al. Surgical treatment of endomyocardial fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983:738-745.