

- Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-570.
17. Stevenson L, Tillisch, Hamilton M, Luv M, Chelimsky-Fallick, Moriguchi J, Kobashigawa J, Walden J: Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction < 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 60: 1348-1354.
 18. Szlachcic J, Massie B, Kramer B, Topic N, Tubau J: Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1037-1042.
 19. Mac Fate Smith W: Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 3A-8A.
 20. Lee T, Shammash J, Ribeiro J, Hartley H, Sherwood J, Goldman L: Estimation of maximum oxygen uptake from clinical data: performance of the specific activity scale. *Am Heart J* 1988; 115: 203-204.
 21. Ballarino M, Grancelli H, Rudich V, Bortman G, Pensa C, Curiel R, Cagide A, Doval H, Oliveri R: Registro prospectivo de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: comparación y análisis global de dos poblaciones. *Rev Arg Cardiol* 1991; 59: 286 (abstract).
 22. Chon J, Levine T, Olivari M, Garberg V, Lura D, Francis G, Simon A, Rector T: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *New Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
 23. Lee W, Packer M: Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patient with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-267.
 24. Schwarz F, Mall G, Zebe H, Schmitzer E, Manthey J, Scheurlen H, Kubler W: Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics. *Circulation* 1984; 70: 923-928.
 25. Maskin C, Siskind S, Lejemtel T: High prevalence of non-sustained ventricular tachycardia in severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1984; 107: 896-901.
 26. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W et al: Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 902-907.
 27. Holmes J, Kubo Sh, Cody R, Kligfield P: Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol* 1985; 55: 146-151.
 28. Glover D, Littler W: Factors influencing survival and mode of death in severe chronic ischemic cardiac failure. *Br Heart J* 1987; 57: 125-132.
 29. Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Greibel A, Zehender M, Stefon H, Stienen U, Math D, Treese N, Just H: Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 198; 116: 1455-1463.
 30. Huang S, Messer J, Denes P: Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 507-512.
 31. Uon Olshausen K, Schater A, Mehmel HC, Schwartz F, Senges J, Kubler W: Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984; 51: 195-201.
 32. Anderson KP, Freedman RA, Mason JW: Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Int Med* 1987; 107: 104-106.
 33. Packer M: Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation* 1985; 72: 681-685.

Hallazgos histopatológicos en 151 biopsias endomiocárdicas

RICARDO LUIS BEIGELMAN, AMALIA MARIA EMA DESCALZO*, RUBEN STORINO, JOSE MILEI

Cardiopsis, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 8/92. Aceptado: 12/92

Dirección para separatas: Dr. José Milei, Cardiopsis, Tucumán 2163, 4º "B", (1050) Buenos Aires, Argentina

Desde la época del '70 la biopsia endomiocárdica comenzó a desarrollarse progresivamente en cuanto a sus técnicas de extracción y de diagnóstico. Se ha hecho evidente en la evaluación del rechazo en corazones trasplantados, en el seguimiento de pacientes con miocarditis aguda, en miocardiopatías restrictivas, dilatadas, etc. La realización de una biopsia implica satisfacer los requisitos de ejecución con baja morbilidad y prácticamente ninguna mortalidad. En este trabajo se estudiaron 151 biopsias endomiocárdicas, 149 de ventrículo derecho y dos de ventrículo izquierdo, obtenidas entre 1978 y 1992. Los diagnósticos fueron: 1) miocardiopatía dilatada (n: 46), 30,4%; 2) miocarditis (n: 34), 22,4%; 3) miocardiopatía hipertrófica (n: 4), 2,7%; 4) miocardiopatía chagásica crónica (n: 32), 21,1%; 5) dilatación más hipertrofia (n: 11), 7,3%; 6) dilatación más fibrosis (n: 4), 2,7%; 7) misceláneas (n: 10), 6,7%; 8) trombos y muestra insuficiente (n: 10), 6,7%. La miocardiopatía dilatada se caracterizó por aumento del diámetro del miocito, halo perinuclear, núcleos bizarros (hipertrofia), atenuación, engrosamiento subendocárdico y fibrosis entre 0% y 37%; no hubo correlación entre fracción de eyección del ventrículo izquierdo y fibrosis del ventrículo derecho. Las miocarditis mostraron necrosis e infiltrado mononuclear (≥ 5 células anticuerpo común leucocitario positivos por 400 X). Miocardiopatía chagásica crónica: inflamación crónica y necrosis, marcada esclerosis subendocárdica, fibrosis evidente (8,2-48%), > 5 células po-

sitivas para anticuerpo común leucocitario por 400 X, linfocitos T 32 %, linfocitos B 13 %, mastocitos y eosinófilos < 1 por 400 X. El hallazgo más importante fue el engrosamiento de las membranas basales en la microscopía electrónica. La biopsia endomiocárdica auxiliada por los diferentes recursos (inmuno-histoquímica, microscopía electrónica, etc.), debería ser incorporada definitivamente a los métodos cardiológicos, como un aporte más al conocimiento de ciertas enfermedades en pro de orientar una conducta terapéutica que beneficie al paciente.

Con Forssman¹ se inició en 1920 una nueva era en las técnicas de diagnóstico e investigación con la incorporación de estudios endocavitarios.

La biopsia miocárdica se introdujo como método para el estudio de las cardiopatías en 1956,² mediante el uso de agujas de punción transtorácica similares a las utilizadas en la punción hepática, obteniéndose material de pared libre de ventrículo izquierdo (VI). Sakakibara y Konno³ lograron en 1962, mediante un nuevo biótomo, muestras endomiocárdicas, reduciendo los riesgos que implicaba la otra metodología. Desde entonces hubo variaciones de la técnica original, tales como el catéter Olympus, la punción transtorácica con aguja de Menghini y otras,⁴⁻¹⁰ a fin de conseguir muestras de tejido cardíaco útiles para brindar una orientación diagnóstica. Numerosos trabajos y revisiones se publicaron respecto del valor de los cambios morfológicos hallados en las biopsias.¹¹⁻¹⁴ Dado que son pocas las patologías diagnosticables con certeza, últimamente se trata de restringir su uso a indicaciones más o menos precisas en la práctica asistencial. La disminución de la incidencia de complicaciones importantes como la perforación,¹⁵ debido al perfeccionamiento de las técnicas de obtención de las biopsias endomiocárdicas (BEM), hizo que últimamente se incrementaran los centros donde se practican. Asimismo, el uso de introductores aventó el peligro de embolias gaseosas, al evitar un espacio aéreo entre la vena yugular y el biótomo. Además, la experiencia adquirida con el tiempo disminuyó no sólo el número de fracasos en la toma de la muestra sino la cantidad y magnitud de las complicaciones,¹⁶ a tal punto que Leatherbury y colaboradores¹⁷ destacan su utilidad en niños y adolescentes portadores de miocardiopatías dilatadas, hipertróficas y miocardiitis. Considerando los hallazgos y la precisión diagnóstica de la BEM y teniendo en cuenta la experiencia de los diversos investigadores,¹⁸⁻⁴³ Mason y O'Connell⁴⁴ proponen una clasificación de las indicaciones en: a) definitivas; b) posibles, y c) dudosas. Nosotros comenzamos desde 1978 con la realización sistematizada de BEM utilizando diferentes técnicas en distintas patologías.⁴⁵⁻⁵² El objetivo de este trabajo es

comunicar nuestra experiencia y los hallazgos histopatológicos en 151 BEM, haciendo hincapié en los diferentes métodos que hemos utilizado.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron retrospectivamente 151 BEM, 149 de VD y dos de VI en igual número de pacientes. Las mismas se obtuvieron desde 1978 hasta febrero de 1992 en diferentes centros asistenciales: Fundación H. Pombo, Hospitales Churrucá, Español, Francés, Pirovano, Israelita, Fernández, Sanatorio San Camilo, Clínica La Sagrada Familia, IMECC, Sanatorio La Esperanza y una BEM procedente de Montevideo. Las BEM fueron tomadas bajo control fluoroscópico en su mayoría por ecocardiografía bidimensional, siempre con monitoreo cardíaco continuo. Se practicó anestesia local en la zona correspondiente a la vena yugular interna derecha, punzándose luego la misma para introducir en casi todos los casos un catéter percutáneo Usci-Descilets Hoffman 9 French. A continuación, a través del mismo se introdujo un biótomo de Caves-Schulz o de Stanford-Caves hasta llegar al septum interventricular (SIV) del VD. Se efectuaron luego entre tres y cinco tomas del SIV derecho, de aproximadamente 2 a 3 mm de lado, fijándose las en formol tamponado pH 7,0 para estudios histológicos convencionales e inmuno-histoquímicos y en glutaraldehído 3% para microscopía electrónica e inmunohistoquímica ultraestructural. Cada una de las BEM, fijada en formol, se incluyeron en parafina para posteriormente cortarse mediante un micrótomato en secciones de 4 a 6 micrones de espesor, las que se montaron sobre portaobjetos. Estas secciones se destinaron a tinciones de hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y Barbeito López, PAS, metenamina argéntica, técnica para fibras elásticas, Giemsa para cuantificación de eosinófilos, alcian blue pH 2,5 para mastocitos y técnicas para estudio inmunohistoquímico. En este caso, los cortes se procesaron con el complejo avidina-biotina peroxidasa y técnica inmunoenzimática de la extravidina-peroxidasa. Se estudiaron los siguientes marcadores fenotípicos linfocitarios: a) antígeno común leucocitario (ACL); b) linfocitos B: cadenas pesadas y cadenas livianas

kappa y lambda, y c) antígeno linfocitario T activado. Estas técnicas han sido evaluadas recientemente por nosotros.⁵¹

Metodología de la evaluación

Se determinó en primer lugar si la toma biopsica era "buena", "razonable" o "mala". La primera categorización correspondió a aquellas que presentaban endocardio más suficiente cantidad de miocardio evaluable para diagnóstico; la segunda se aplicó para las muestras que carecían de endocardio pero que poseían buena calidad de tejido miocárdico evaluable; la última correspondió a aquellas en las cuales había escaso tejido cardíaco para estudio, o con artificios de la toma o presencia de trombo y/o coágulos. Se cuantificó el diámetro de las fibras miocárdicas mediante un micrómetro ocular. Se midieron los diámetros transversos a nivel del núcleo a 400 X. Se determinó el diámetro promedio en un mínimo de veinte células. Se evaluó también la hipertrofia celular, las anormalidades nucleares específicas, incluyendo agrandamiento, hiperromaticidad e irregularidad (núcleo bizarro) y la elongación de los miocitos (o atenuación), es decir, disminución de su diámetro transversal y ondulación celular (típico pero no patognomónico de la dilatación miocárdica). Para la evaluación cuantitativa se utilizó una escala de 0 a +++. Se consideró normal 0; levemente anormal +; moderadamente anormal ++ y severamente anormal +++. Por otra parte, el daño celular se cuantificó de la siguiente manera: 0: sin daño; +: menor de un foco por campo de 400 X; ++: uno a dos focos por campo; +++: tres a cinco focos por campo; ++++: más de cinco focos por campo. También el daño celular se clasificó histológicamente en fases "aguda" y "en curación". La injuria celular aguda se definió como "miocitolisis" o "necrosis celular franca" asociada a un infiltrado inflamatorio consistente en células polimorfonucleares (PMN) y mononucleares (MN). El daño celular "en curación" fue definido como una pérdida de miocitos y su reemplazo por tejido de granulación asociado a infiltrado MN. Se consideró daño celular curado cuando se observó fibrosis focal sin infiltrado inflamatorio. Tanto el infiltrado MN (linfocitario o no) como el PMN fueron cuantificados de la siguiente manera: 0: sin infiltrado; +: leve aumento del número de células intersticiales; ++: moderado aumento, y +++: marcada presencia de ellas. Esto fue categorizado independientemente de su marcación con ACL. El tricómico de Masson se utilizó especialmente para el estudio de la fibrosis, sus

características, su cuantificación en porcentaje (% F) y su disposición (intersticial, perivascular y de sustitución). Con esta técnica, la fibrosis se tiñó en color azul mientras que los miocitos lo hicieron en color rojo. Los tres tipos de disposición fueron cuantificados con la siguiente escala: 0: sin fibrosis; +: leve aumento del tejido conectivo; ++: moderada deposición de tejido fibroso, y +++: fibrosis intensa. Esta categorización fue realizada independientemente del % F. Este fue cuantificado utilizando una grilla consistente en líneas entrecruzadas perpendicularmente, once horizontales y once verticales, conformando un número de 121 puntos de cruce. El aumento utilizado fue de 400 X. Se contaron los puntos que caían sobre la fibrosis y sobre los miocitos, no contabilizándose aquellos que lo hacían en zonas ópticamente negativas. Sobre la suma total de puntos analizados se obtuvo el porcentaje correspondiente. Por otra parte, el tricómico permitió, mediante un micrómetro ocular, medir con más precisión el espesor endocárdico y subendocárdico. En cada parámetro histológico se asignó un punto por cada cruz obtenida de su análisis. Esto permitió asignar un valor numérico promedio que, cuanto mayor era, significaba mayor gravedad. Con respecto a la inmunohistoquímica, se determinó el número de células ACL positivas (marcadas) por campo de 400 X correspondientes a linfocitos. Se consideró < 5 por 400 X su número normal acorde con estudios previos.⁵³⁻⁵⁴ Un número igual o mayor, y especialmente asociado a zonas de daño celular, inclinó el diagnóstico hacia una miocarditis activa; aunque éste es un criterio no generalizado, en nuestra experiencia dio resultados satisfactorios.⁵¹ Por otra parte, en las muestras de pacientes chagásicos se clasificó la relación linfocitos B/mononucleares y linfocitos T/mononucleares sobre la base de las células marcadas en cada fenotipo sobre las no teñidas en la misma sección histológica a 400 X. En este caso se evaluó un mínimo de tres campos, obteniéndose luego la suma total y el promedio correspondiente. Cabe destacar que nueve pacientes con diagnóstico inicial de miocarditis fueron rebiopsiados, ocho de ellos en una oportunidad y el restante en dos. En estos casos, así como en aquellas miocarditis que no fueron rebiopsiadas, se utilizó la clasificación de Dallas:⁵⁵ 1) **primera biopsia:** a) miocarditis con o sin fibrosis; b) no miocarditis; c) miocarditis *borderline* (dudosa, indicación de rebiopsia), y 2) **biopsias subsecuentes:** a) miocarditis persistente; b) en curación, y c) curada. Cada una de ellas con o sin fibrosis.

Finalmente, las BEM se agruparon de acuerdo con el diagnóstico histopatológico, para análisis comparativos. Para estudios estadísticos se utilizó el método del error estándar de la media.

RESULTADOS

Los diagnósticos histopatológicos permitieron dividir las muestras en nueve grupos: 1) miocardiopatía dilatada (n: 46), 30,4%; 2) miocarditis (n: 34), 22,4%, con tres subgrupos: con fibrosis, sin fibrosis y *borderline*; 3) miocardiopatía hipertrófica (n: 4), 2,7%; 4) miocardiopatía chagásica crónica (n: 32), 21,1%; 5) dilatación más hipertrofia miocárdica (n: 11), 7,3%; 6) dilatación más fibrosis (n: 4), 2,7%; 7) miscelánea (n: 10), 6,7%; 8) sólo trombos (n: 6), 4%; y 9) muestra "pobre" (n: 4), 2,7%. Para los fines comparativos se tuvieron en cuenta los seis primeros grupos. Cabe destacar que, obviamente, en los grupos 8 y 9 no se pudo realizar diagnóstico; por lo tanto el 93,4% de las tomas fue de buena calidad técnica y las muestras calificadas como "razonables" o "buenas" (Fig. 1 A). Los valores promedios del diámetro del miocito, hipertrofia miocárdica, atenuación, halo perinuclear, anomalías nucleares, necrosis, espesor del endocardio y porcentaje y disposición

de la fibrosis de todos los grupos se detallan en la Tabla 1.

Miocardiopatía dilatada

Se la diagnosticó en 46 pacientes (30,4%), 39 del sexo masculino. La edad promedio fue de 48 años (rango entre 16 y 70 años) (ver Tabla 1). El infiltrado MN presentó una media de 1,4, constituido en su mayoría por fibroblastos. En 39 casos se realizó la técnica del ACL, siendo los resultados negativos para miocarditis (≤ 5 linfocitos/400 X). Los PMN se observaron sólo en ocho casos, aislados y muy escasos. En cuanto a las arteriolas, presentaron aspecto normal en 41 casos, siendo congestivas en dos y con hipertrofia de la capa media en tres. Respecto de la fibrosis predominó la disposición intersticial sobre la perivascular; ésta a su vez sobre la de sustitución. Al intentar relacionar la fracción de eyección (medida por cámara gamma) del VI con el % F del VD, se observó ausencia de correlación entre ambos. Veinte pacientes tenían diagnóstico clínico presuntivo de miocardiopatía dilatada, siete de miocarditis y uno de tumor de punta de VD. La coincidencia fue del 71,4%. En resumen, el diámetro del miocito, la hipertrofia, el halo perinuclear y los

Tabla 1
Resultados histopatológicos en promedio y rango perteneciente a seis grupos de diagnóstico

| Grupo | Diagnóstico | n = | Miocardio | | | | | Necrosis | Endocardio Espesor (μ m) | Intersticio | | | | % F | |
|-------|----------------------------------|-----|--------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------------|
| | | | Diám. miocito (μ m) | Hiper- tro- fia | Ate- nua- ción | Halo perinu- clear | Anorm. nuclea- res | | | Infiltrado | | | | | |
| | | | | | | | | | MN | ACL | Periv. | Interst. | Sust. | | |
| 1 | Miocardiopatía dilatada | 46 | 17,4 \pm 0,7 (10-27,8) | 1,4 (0-3) | 1,1 (0-3) | 2,3 (0-3) | 1,7 (1-3) | 1,1 (0-3) | 16,6 \pm 1,8 (4,8-40) | 1,4 (0-2) | < 5 | 0,5 (0-2) | 1,2 (0-2) | 0,3 (0-2) | 18,1 \pm 1,8 (0-37,1) |
| 2 | Miocarditis | 34 | 15,8 \pm 0,9 (6-33,8) | 1,2 (0-2) | 1,4 (0-2) | 1,5 (1-2) | 1,6 (1-3) | 2 (0-3) | 14,2 \pm 2,4 (3-65) | 2,5 (2-3) | > 5 | 0,8 (0-1) | 1,4 (1-3) | 0,6 (1-2) | 17,2 \pm 1,5 (5,5-36,6) |
| 3 | Miocardiopatía hipertrófica | 4 | 24,9 \pm 2,8 (18,8-32,5) | 2,5 (2-3) | 0,2 (0-1) | 2,5 (2-5) | 2,5 (2-3) | 0,2 (0-1) | 28,8 \pm 8,6 (16,4-5,2) | 1,2 (1-2) | < 5 | 1,2 (0-2) | 1,5 (1-2) | 1,2 (0-2) | 19,9 \pm 3,1 (12,5-27,8) |
| 4 | Miocardiopatía chagásica crónica | 32 | 20,5 \pm 13 (11,4-40) | 1,3 (0-2) | 1 (0-3) | 1,3 (0-3) | 1,4 (0-3) | 2,2 (0-4) | 25,7 \pm 3,2 (4,8-65) | 2,4 (2-3) | > 5 en 10 casos | 0,8 (0-2) | 2 (1-3) | 0,6 (0-3) | 23,1 \pm 2,4 (8,2-48,7) |
| 5 | Dilat+Hipert. | 11 | 18,1 \pm 1,2 (12,5-25,2) | 1,7 (1-2) | 1,3 (0-2) | 1,8 (1-8) | 1,8 (1-2) | 1,1 (0-3) | 13,7 \pm 30 (3-27) | 1,4 (1-2) | < 5 | 0,5 (0-2) | 1,7 (1-2) | 1 (0-2) | 23,1 \pm 3,3 (4,8-38,4) |
| 6 | Dilatación+ fibrosis | 4 | 19,3 \pm 3,8 (12,5-28,8) | 0,5 (0-1) | 1,2 (1-2) | 1 (0-8) | 1 (0-2) | 1 (0-2) | ** | + | < 5 | 0,5 (0-2) | 1,5 (1-2) | 1,5 (1-2) | (27,8 \pm 3,0 (21-33,8)) |

** Sólo evaluable en un caso (buena toma), 3 μ m (normal).

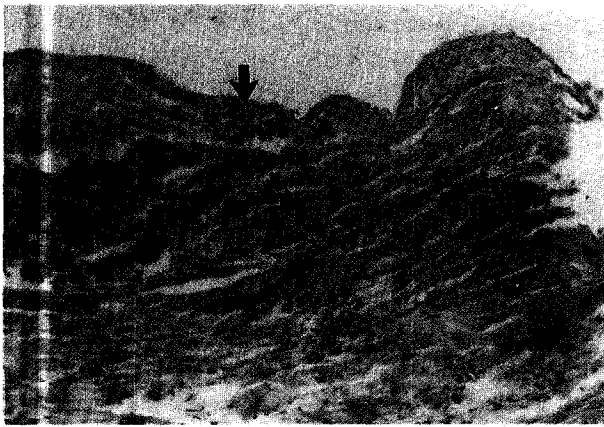


Fig. 1A. Biopsia endomiocárdica: "buena toma". Se observa endocardio, en este caso engrosado (entre flechas) y abundante cantidad de tejido evaluable. Las bandas de contractura se consideran artificios de técnica (flecha pequeña). Tricrómico de Barbeito López 80 X.

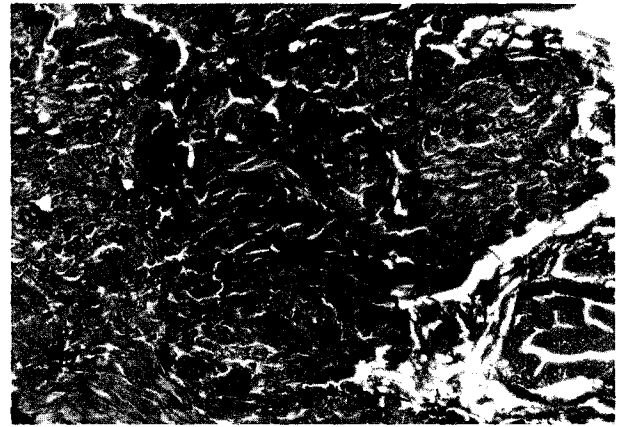


Fig. 1B. Miocardiopatía dilatada. Se observan diferentes diámetros celulares y abundante fibrosis intersticial. En el ángulo superior izquierdo se destaca una arteriola con abundante fibrosis perivascular. Tricrómico de Masson 400 X.

núcleos bizarros estuvieron presentes (¿hipertrofia compensadora?) pese a los diferentes tamaños de las fibras miocárdicas (Fig. 1 B), típico pero no patognomónico de la miocardiopatía dilatada. La necrosis no fue importante. El espesor endocárdico fue normal en sólo seis casos, por lo que el promedio de engrosamiento fue elevado (signo indirecto de aumento de la presión de fin de diástole del VD). En cuanto al infiltrado MN intersticial, se lo observó incrementado en promedio, pero en su mayoría correspondió a fibroblastos y mononucleares ACL negativos (Fig. 2 A), constituyendo un patrón histológico de "intersticio reactivo". Si

bien el % F promedio fue de $18,1 \pm 1,8\%$, cabe destacar que siete casos presentaron más del 30%. La distribución de la misma fue predominantemente intersticial (Fig. 1 B).

Miocarditis

Se la diagnosticó en 34 pacientes (22,4%), 21 hombres, del total de nuestra casuística; y en el 32% de aquellas muestras enviadas como miocardiopatías dilatadas (en total 106). La edad promedio fue de 41,5 años (rango entre 30 y 40) (ver Tabla 1). El infiltrado fue de moderado a severo, constituido en su mayoría por linfocitos agrupados de manera confluyente y/o difusa (ACL positivos $\geq 5 \times 400 \text{ X}$) (Fig. 2 B) y en contacto con células necróticas (Fig. 3). Los PMN se observaron en diez pacientes, disemina-

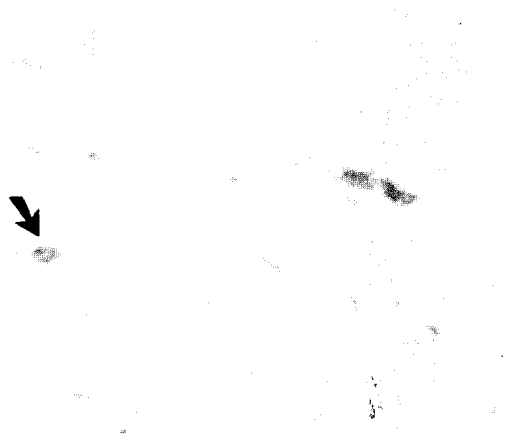


Fig. 2A. Se observan sólo tres linfocitos marcados con antígeno común leucocitario (flecha) por campo de 400 X. Obsérvese que el resto de mononucleares son negativos para linfocitos con esta técnica.

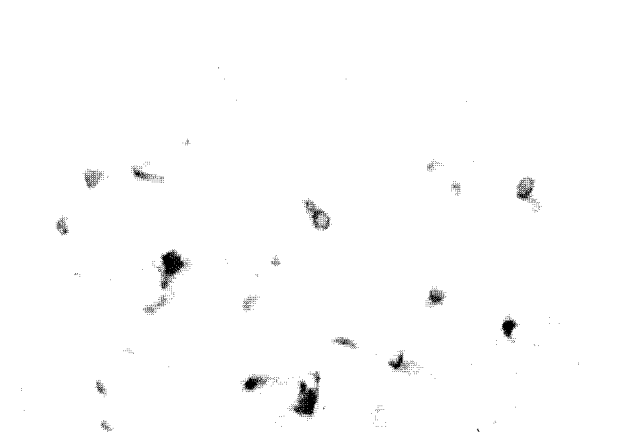


Fig. 2B. Más de cinco linfocitos antígeno común leucocitario positivos por campo de 400 X.

dos y escasos. Las arteriolas presentaron aspecto normal en 26 casos, dilatadas en dos y con hipertrofia de su capa media en seis. La fibrosis merece un comentario aparte, ya que permitió diferenciar a dos subgrupos de miocarditis⁵⁵: con fibrosis (n: 21) y sin fibrosis (n: 9), entre las cuales se diagnosticó miocarditis *borderline* en dos oportunidades y linfoblástica y miopericarditis en una ocasión respectivamente. Evaluado el % F en el primer subgrupo, el rango osciló entre 5,5% y 36,6%, con una media de $17,2 \pm 1,5\%$. Acorde con los resultados predominó la fibrosis intersticial, sobre la perivascular. Al intentar relacionar la fracción de acortamiento del VI con el % F del VD se observó ausencia de correlación entre ambos. Cabe destacar que siete casos fueron rebiopsiados, correspondiendo cinco a "miocarditis persistente", uno a "miocarditis en vías de resolución" y uno a "miocarditis curada". En resumen, el diámetro del miocito promedio se encontró dentro de límites normales. La atenuación, halo perinuclear, anormalidades nucleares y necrosis fueron importantes. El espesor endocárdico fue normal en sólo siete de ellos, por lo que el promedio de engrosamiento fue elevado. El infiltrado MN, constituido en su mayoría por linfocitos, y su contacto con células dañadas, marcaron el diagnóstico (Fig. 3). Si bien el % F fue de 17,8%, cabe destacar que cinco biopsias presentaron más del 30%. La distribución de la misma fue predominantemente intersticial.

Miocardopatía hipertrófica

Correspondió a cuatro pacientes (2,7%), tres del sexo femenino, con una edad promedio de 37 años (rango 25-41). El infiltrado MN en líneas generales fue entre leve y moderado, compuesto en su mayoría por fibroblastos. Las arteriolas eran normales en tres casos, mientras que en el restante se encontraban congestivas y dilatadas. Respecto de la fibrosis, predominó la disposición intersticial sobre la perivascular y la de sustitución. La hipertrofia fue el componente más importante en relación con el diámetro del miocito, halo perinuclear y anormalidades nucleares (Fig. 4). Por otra parte, la fibrosis intersticial predominó sobre los otros subtipos con un porcentaje medio importante ($23,1 \pm 2,4\%$). Cabe destacar que los cuatro pacientes de este grupo fueron remitidos con dicho diagnóstico clínico. Sólo un caso mostró desarreglo muscular (Fig. 4) (típico pero no patognómico de miocardopatía hipertrófica obstructiva), lo cual no descarta que las restantes no tuvieran

dicha patología, ya que el sitio de la biopsia debe haber correspondido a zonas alejadas del desarreglo.

Miocardopatía chagásica crónica

Correspondió a 32 pacientes (21,1%), 19 del sexo masculino. La edad promedio fue de 48,9 años (rango 22-66). Respecto de la procedencia, doce de ellos eran oriundos de Santiago del Estero, tres de Tucumán, tres de Bolivia, dos de La Rioja, uno de San Luis, uno del Paraguay, uno de Corrientes, uno de Catamarca, uno de Chile, uno del Chaco, uno de Formosa, uno de San Juan y uno de Jujuy. Acorde con los resultados predominó la fibrosis intersticial sobre la perivascular y sobre la de sustitución. En general las lesiones miocárdicas consistieron en un proceso inflamatorio crónico progresivo con áreas fibróticas e infiltrados mononucleares variables. Las lesiones adoptaron una disposición microfocal y topografía difusa. Fue común el hallazgo de necrosis de coagulación extensa y/o miocitolisis. Se observó una marcada esclerosis subendocárdica posiblemente debida a una presión de fin de diástole aumentada. El grado de fibrosis en general fue severo por el hecho de que sólo una de las biopsias poseía menos de 10%. No se hallaron nidos de amastigotes en ningún caso. El hallazgo más notable fue la presencia de extensos infiltrados compuestos de macrófagos y células mononucleares ACL positivos (verdaderos linfocitos). Esas células mostraban la mayor intensidad de tinción sobre la membrana plasmática. También se observó una mayor marcación del citoplasma. Cuando se tabuló el total de infiltrados celulares y linfocitos se vio que, aunque se encontró un gran promedio de células mononucleares por campo de 400 X, menos del 40% resultaron ser linfocitos (Tabla 2). La inmunomarcación para cadenas kappa, lambda y antígeno L 26 mostró que pocos linfocitos ACL positivos pertenecían al subtipo B, mientras que se mantuvo normal la relación kappa/lambda (2,5/1). Contrariamente, la gran mayoría de los linfocitos eran T, los cuales se relacionaban con lesiones miocárdicas, necróticas y degenerativas. De doce casos previamente diagnosticados como miocardopatía chagásica crónica (MChCr), diez mostraron ≥ 5 leucocitos ACL + X 400, resultando en una "miocarditis chagásica crónica activa"; a las dos restantes se las clasificó como MChCr. De las diez miocarditis chagásicas crónicas activas, los linfocitos T y B representaron el 32% y el 13% respectivamente del total de los linfocitos mononucleares (Tabla 2). Por otra parte, los mastocitos fueron escasos o au-

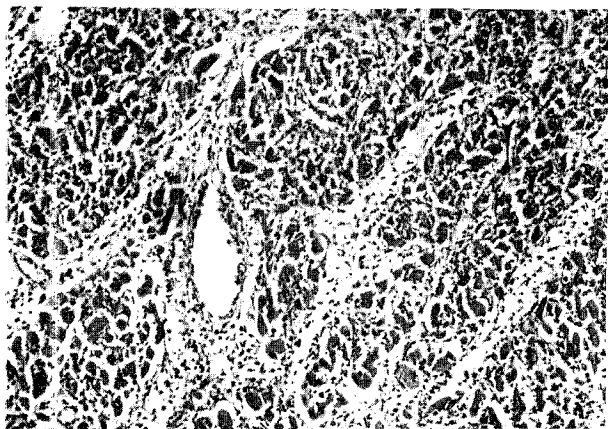


Fig. 3. Miocarditis aguda. Se destacan el daño celular extenso caracterizado por homogeneización citoplasmática y el abundante infiltrado linfocitario difuso. H-E 80 X.

sentas, sin asociación con necrosis miocárdica. Más aún, estaban situados en áreas fibróticas sin contacto con miocitos dañados. Si bien los eosinófilos también fueron aislados, su incidencia fue de 1 por 400 X, pero frecuentemente asociados con áreas necróticas.

Microscopía electrónica: tal como lo habíamos publicado,⁵⁶ se observó un diámetro transversal aumentado de los miocitos con pérdida parcial o total de las miofibrillas, edema mitocondrial, acumulación de gránulos de lipofucsina y áreas de edema intracelular. El hallazgo más importante fue el engrosamiento de la lámina basal de los miocitos y células del músculo liso y membrana basal capilar⁵⁷ (Fig. 5), las cuales



Fig. 4. Miocardiopatía hipertrófica en un joven con antecedentes familiares. Obsérvense el desarreglo muscular, el halo perinuclear (flecha curva) y los núcleos bizarros (flecha). H-E 1.000 X.

Tabla 2

Análisis cuantitativo con anticuerpos monoclonales marcados en el infiltrado intersticial de 12 pacientes con miocardiopatía chagásica crónica

| Caso | Linfocitos totales/total MN (1) | Linfocitos T totales/total MN (2) | Linfocitos B totales/total MN (3) |
|--------------|---------------------------------------|---|---|
| 1 | (> 5) 44/80 | (> 5) 20/56 | (< 5) 2/69 |
| 2 | (> 5) 19/40 | (< 5) 10/37 | (< 5) 9/28 |
| 3 | (> 5) 29/54 | (> 5) 26/62 | (< 5) 8/34 |
| 4 | (> 5) 19/47 | (< 5) 32/60 | (< 5) 4/24 |
| 5 | (> 5) 17/12 | (> 5) 15/45 | (< 5) 6/31 |
| 6 | (< 5) 6/41 | (< 5) 2/32 | (< 5) 2/38 |
| 7 | (> 5) 33/66 | (> 5) 36/100 | (< 5) 0/54 |
| 8 | (> 5) 57/12 | (> 5) 68/164 | (< 5) 5/76 |
| 9 | (> 5) 46/92 | (< 5) 6/26 | (< 5) 3/81 |
| 10 | (> 5) 28/89 | (> 5) 18/64 | (< 5) 0/79 |
| 11 | (> 5) 20/55 | (> 5) 17/51 | (< 5) 7/55 |
| 12 | (< 5) 3/20 | (< 5) 1/12 | (< 5) 5/49 |
| Media ± D.S. | 27 ± 16/69 ± 33 | 21 ± 18/64 ± 39 | 6 ± 3/24 ± 24 |

(1), (2) y (3) corresponden a los números totales de las células. Los mastocitos y eosinófilos siempre fueron ≤ 1 por campo de 400 X y por lo tanto no se tabularon (1) (> 5) o (< 5) linfocitos T o B por campo de 400 X (2). Representa la suma del número de células específicas contadas en tres campos de 400 X (reproducido de J. Milei y colaboradores. *Cardiology* 1992; 80: 424-437.

parecían estructuralmente homogéneas, sin distinción entre lámina lúcida y lámina densa y con densidad electrónica relativamente baja. Con gran aumento, el aspecto era finamente fibrilar, midiendo más de 1 μm de espesor (normal de 300 a 500 Å). Un material similar se encontró en los túbulos T, formando masas irregulares en el intersticio.^{56, 57}

Hipertrofia más dilatación

Correspondió a un grupo de once pacientes (7,3%) con insuficiencia cardíaca debida a patología previa conocida: hipertensión arterial (HTA), coronariopatía, estenosis aórtica y diabetes. El infiltrado fue leve a moderado y constituido en su mayoría por células no linfocitarias. En nueve pacientes las arteriolas presentaron aspecto normal, mientras que en dos se advirtió hipertrofia de la túnica media. La fibrosis intersticial predominó sobre la sustitutiva

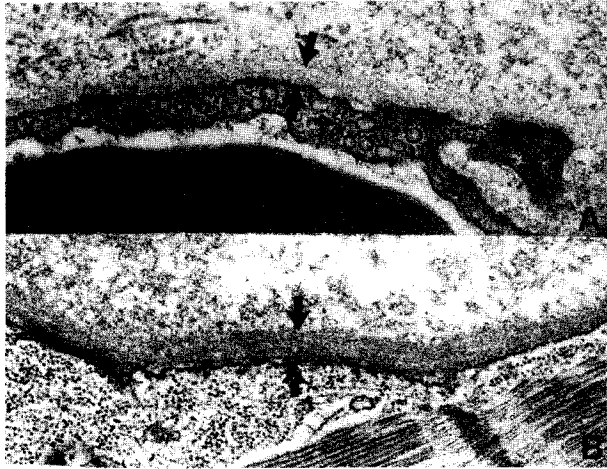


Fig. 5. A: Engrosamiento de la membrana basal de un capilar (entre flechas). Microscopía electrónica de transmisión. B: membrana basal engrosada de un miocito (entre flechas). Microscopía electrónica de transmisión.

y ésta a su vez sobre la perivascular. En cinco casos pudo obtenerse el dato de fracción de eyección, la cual no se correlacionó con el % F del VD. Se observó un diámetro promedio de la fibra miocárdica aumentado, con notables signos histológicos de hipertrofia, escasa necrosis y ausencia de infiltrado inflamatorio. La fibrosis predominó en el sector intersticial con un porcentaje importante.

Dilatación y fibrosis

Correspondió a un grupo de cuatro pacientes (2,7%), con antecedentes previos de tabaquismo, enolismo, HTA o cardiopatía isquémica. El in-

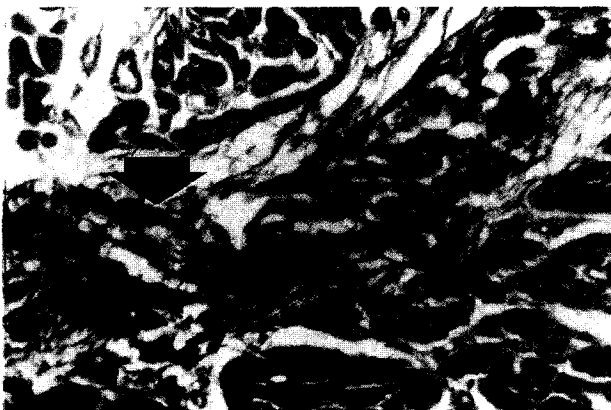


Fig. 6. Fibroelastosis endomiocárdica. Obsérvese la fibrosis con fibras elásticas en pleno miocardio (flecha). Técnica para fibras elásticas 400 X.

filtrado fue escaso, especialmente constituido por fibroblastos y fibrocitos. Los subtipos de fibrosis intersticial y de sustitución prevalecieron sobre el subtipo perivascular. En resumen, los signos histológicos de hipertrofia, salvo el diámetro promedio, no fueron importantes, así como tampoco la necrosis; lo más destacable fue la presencia de un elevado % F del VD a predominio intersticial y de sustitución, así como la atenuación miocárdica.

Diagnósticos varios

Una miscelánea de diagnósticos se halló en diez casos (6,7%). Normales, dos; pericarditis fibrino-leucocitaria, uno; hipertrofia más fibrosis, uno; fibrosis, uno; cambio intersticial reactivo, uno; compatible con cardiopatía isquémica o tóxica, uno; cardiopatía por adriamicina, uno; displasia arritmogénica del VD, uno, y fibroelastosis, uno. Este último correspondió a un varón de 17 años con insuficiencia cardíaca y estudios compatibles con miocardiopatía restrictiva. La BEM del VI mostró tejido fibroelástico en endocardio, extendido a miocardio, correspondiente a una fibroelastosis endomiocárdica (Fig. 6), tal como lo describen otros autores.^{58, 61} Otro caso era el de una mujer de 27 años internada por mareos, lipotimia y arritmia ventricular.⁶² La BEM del VD mostró: áreas de miocitolisis, aumento del espesor endocárdico, fibrosis de sustitución y degeneración lipídica intermiocitaria, lo que indicó el diagnóstico de

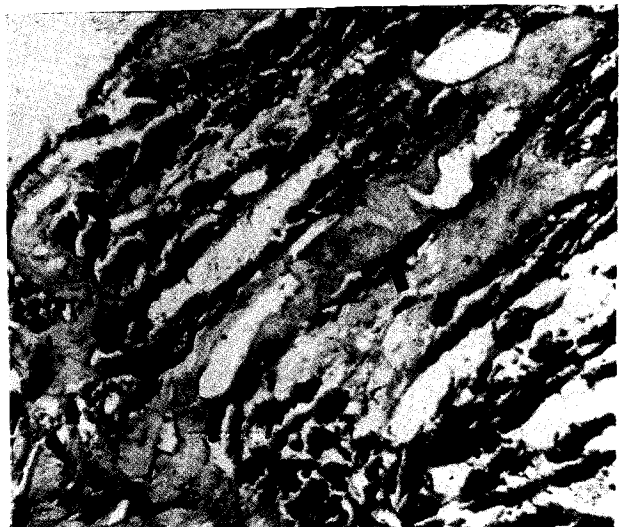


Fig. 7. Displasia arritmogénica de ventrículo derecho. Se observa degeneración lipídica (cabeza de flecha) y fibrosis de sustitución (flecha). H-E 400 X.

displasia arritmogénica del VD (Fig. 7), tal como fuera enfatizado por otros investigadores.⁶³⁻⁶⁵

Rebiopsias (reBEM)

Un total de nueve pacientes con diagnóstico inicial de miocarditis fueron rebiopsiados. Dos de ellos tuvieron diagnóstico inicial de miocarditis sin fibrosis. En la reBEM, el primero mostró "miocarditis persistente" y el segundo "miocarditis en vías de resolución" con $ACL \leq 5$. Este fue rebiopsiado por segunda vez a los 188 días de la primera BEM, diagnosticándose "miocarditis curada con fibrosis". En otros dos pacientes, la primera BEM mostró miocardiopatía dilatada más miocarditis sin fibrosis y miocarditis con fibrosis respectivamente; en estos casos se sugirió investigar reacciones para Chagas debido a la procedencia y a las características histopatológicas. En ambos casos la serología fue positiva. Las respectivas reBEM tomadas varios días después de las primeras mostraron $ACL > 5$ con persistencia del daño celular y por lo tanto se las interpretó como "miocarditis chagásica crónica activa".

Los cinco casos restantes fueron inicialmente diagnosticados como miocarditis con fibrosis. Tres de ellos presentaron menos de cinco linfocitos por campo de 400 X, pero el hecho de que se asociaran a daño celular contribuyó al diagnóstico. Las respectivas reBEM mostraron "miocarditis persistente", dos de ellas con $ACL > 5$ y una < 5 , pero siempre con linfocitos asociados a áreas de células dañadas. En los dos pacientes restantes, con miocarditis con fibrosis y $ACL > 5$, en la reBEM persistió dicho cuadro.

Finalmente, al comparar los hallazgos histopatológicos entre los diferentes grupos, se observaron las siguientes tendencias (Tabla 1):

- a) **Diámetro de la fibra miocárdica:** fue mayor en la miocardiopatía hipertrófica; también se encontró aumentado pero en menor grado en las MChCr, grupo dilatación más fibrosis y grupo dilatación más hipertrofia. El menor promedio correspondió a miocarditis (daño celular).
- b) **Signos de hipertrofia propiamente dicha:** fueron mucho más notables en la miocardiopatía hipertrófica, luego en el grupo dilatación más hipertrofia y menos evidente en el grupo dilatación más fibrosis.
- c) **Atenuación:** los miocitos elongados se observaron mayoritariamente en el grupo miocarditis con poca diferencia con respecto a los grupos dilatación más hipertrofia y dilatación más fibrosis, mientras que fue escasa en el grupo miocardiopatía hipertrófica.

d) **Anormalidades nucleares o núcleos bizarros:** se destacaron predominantemente en la miocardiopatía hipertrófica.

e) **Necrosis:** presentaron una notable tendencia a la misma los grupos miocarditis y MChCr. Por el contrario, fue escasa en el grupo miocardiopatía hipertrófica.

f) **Espesor endocárdico:** los promedios mayores se observaron en los grupos MChCr y miocardiopatía hipertrófica.

g) **Infiltrado mononuclear:** fue más importante en los grupos miocarditis y MChCr.

h) **Fibrosis:** en todos los grupos la disposición intersticial predominó sobre los otros tipos, excepto en el grupo dilatación más fibrosis, en el que fue igual que la sustitutiva. El % F no permitió evaluar tendencias lógicas.

DISCUSION

Las 149 BEM de VD fueron realizadas por vía de la vena yugular interna derecha. En nuestro país, D'Ortencio⁶⁶ explica las razones para utilizar la yugular interna derecha como vía de acceso, las cuales serían: a) por ser el trayecto más recto hacia la aurícula derecha; b) porque la cúpula pleural izquierda está más elevada con el consiguiente riesgo de dañarla; c) debido a que la vía subclavia implica más riesgo de neumotórax; d) considerando que en los pacientes de edad la prominencia ósea clavicular puede interferir la entrada del catéter; e) teniendo en cuenta que los puntos de referencia externos son más definidos; f) dado que se puede usar tanto el biótomo corto como el largo 9 F. Por otra parte es evidente que la cantidad de trabajos publicados referidos a BEM tratan de mejorar todos los detalles que hacen a la misma en cuanto a técnica y diagnóstico, inclusive hasta cómo determinar si el material extraído corresponde al sitio de una BEM previa,⁶⁷ en la cual se observaría trombo mural, tejido de granulación y fibrosis subendocárdica extensa.

En nuestro trabajo se realizan aportes respecto de los hallazgos anatomopatológicos, haciendo hincapié en las técnicas especiales y en las perspectivas que ofrece la BEM para el diagnóstico de las enfermedades cardíacas.

Cabe destacar que Mason y O'Connell⁴⁴ proponen una clasificación de indicaciones de la BEM en: definitivas, posibles y dudosas (Tabla 3).

Miocardiopatía dilatada

Se caracteriza por dilatación y falla cardíaca sin causa aparente. Por lo tanto el diagnóstico se realiza por descarte de otras patologías. Macroscópicamente se observa en el corazón una

dilatación de las cuatro cavidades (aunque en ocasiones pueden estar comprometidas sólo las izquierdas), con o sin hipertrofia ventricular. Si ésta existe, el espesor de la pared puede ser normal por la presencia de dilatación. En el endocardio y miocardio se observan trayectos blancos nacarados correspondientes a fibrosis con o sin trombos murales. Es infrecuente la presencia de obstrucciones coronarias. Se puede acompañar de insuficiencia tricuspídea por dilatación del anillo e insuficiencia mitral debida a la alteración en la arquitectura del VI con pérdida de la alineación de sus pilares y cuerdas más que por dilatación del anillo. Microscópicamente es importante la suma de los hallazgos para efectuar el diagnóstico, ya que en forma separada ninguno de ellos es patognomónico. Puede observarse hipertrofia de miocitos con aumento de sus diámetros transversales, halo perinuclear y núcleo bizarro. Estos dos últimos, si se asocian a elongación (atenuación) citoplasmática, configuran el cuadro histológico inespecífico de hipertrofia y dilatación miocárdica. El intersticio puede ser acelular o bien presentar infiltrados mononucleares difusos, fibroblastos, células mesenquimales, pericitos, etc.⁶⁸ Al ser el corte muchas veces transversal puede hacer confundir a los mismos con linfocitos y así llegar a un falso diagnóstico de miocarditis (ver luego). Matsubara y colaboradores⁶⁹ observaron varios focos pequeños de cambios isquémicos tempranos, sugiriendo que el daño arteriolar podría contribuir a la injuria miocárdica y que su severidad parecía estar relacionada con los cambios fibrosos en cada zona de miocardio. Los cambios arteriulares intramurales más frecuentes e importantes fueron: a) fibrosis de la pared; b) retracción de la membrana elástica interna; c) pérdida focal y difusa de las células musculares lisas. Menos frecuentes fueron la retracción, la hialinosis de la pared arteriolar y la fibrosis perivascular. De acuerdo con nuestros resultados no se han observado estas lesiones pero sí hipertrofia de la capa media en tres casos.

Con respecto a las anomalías inmunológicas aún no se determinó su rol e importancia. Se postuló que una infección viral puede perpetuarse mediante mecanismos inmunológicos, habiéndose determinado títulos altos sin aislamiento de partículas virales en el miocardio.⁷⁰ La función de los linfocitos T pareció ser importante en la determinación del desenlace a largo plazo de estas infecciones; ya fue señalada en trabajos anteriores la hipersensibilidad tipo IV hacia antígeno cardíaco en algunos pacientes con miocardiopatía. En efecto, Lowry y cola-

Tabla 3
Indicaciones de la BEM según Mason y O'Connell⁴⁴

DEFINITIVAS

- Monitoreo del trasplante cardíaco.
- Monitoreo de la cardiotoxicidad por antraciclinas.

POSIBLES

- Detección y monitoreo de miocarditis.
- Diagnóstico de miocardiopatías secundarias.
- Diferenciación entre cardiopatías restrictivas y constrictivas.

DUDOSAS

- Taquiarritmias ventriculares sin diagnóstico preciso y de difícil tratamiento.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- Formulación de un pronóstico en las miocardiopatías dilatadas idiopáticas.

boradores⁷¹ detectaron la presencia de este tipo de hipersensibilidad hacia antígeno cardíaco, particularmente en la miocardiopatía dilatada en 10 sobre 26 pacientes. Aquellos que presentaron positividad tuvieron peores parámetros hemodinámicos y un curso más rápido y maligno que el resto del grupo.

Nuestros resultados muestran que el intersticio se encuentra infiltrado por células mononucleares compuestas en su mayoría por fibroblastos y que la escasa cantidad de linfocitos marcados con ACL corresponde al tipo B, por lo que no coincidimos con estos trabajos previos.^{70, 71} Por otra parte, los hallazgos histológicos de la miocardiopatía dilatada son los mismos tanto en la BEM como en la autopsia, pero la primera puede sufrir artificios de técnica, en particular bandas de contractura, degeneración citoplasmática y separación de las fibras entre sí, simulando edema intersticial.⁶⁸ Es importante distinguir correctamente entre artificio y daño verdadero, ya que la disminución de elementos contráctiles (determinada por morfometría semicuantitativa) puede correlacionarse con el pronóstico.⁷² En cambio, el grado de hipertrofia y fibrosis no parece relacionarse directamente con el pronóstico.⁶⁸ Si este tipo de miocardiopatía es debido a miocarditis, se encontrará daño celular e infiltrado linfocitario, todo acorde con la etapa evolutiva de la misma (ver luego miocarditis). Distintos trabajos tratan de relacionar la extensión de la fibrosis, medida en porcentaje (en BEM de VD, VI o en autopsia), con los parámetros hemodinámicos.^{47, 73, 74} Los resultados demuestran que la correlación entre ambos parámetros es pobre o inexistente. Nosotros intentamos relacionar la fracción de acortamiento del VI con el porcentaje de fibrosis del VD. Los méto-

dos estadísticos revelaron también que no existe correlación entre ambos.

Si bien para medir el porcentaje de fibrosis en las BEM hemos utilizado una grilla ocular, cabe destacar que en piezas de autopsias es mejor determinarlo por el modelo estereológico de Weibel.⁷⁵ J. Schaper y colaboradores,⁷⁶ en un estudio realizado sobre miocardio de ocho corazones con dilatación idiopática sometidas a trasplante, describieron hipertrofia, atrofia de miocitos y elevada cantidad de fibrosis. La ultraestructura mostró agrandamiento y polimorfismo nuclear, mitocondrias pequeñas, proliferación de túbulos T y acumulación de vacuolas con glucógeno, pero la alteración más importante fue la disminución o ausencia de miofilamentos. Por otra parte, por inmunocitoquímica se comprobaron alteraciones en el citoesqueleto caracterizadas por aumento de sus componentes (tubulina, vinculina y vimentina). Estas formarían una densa red intracelular que asociada a la pérdida de miofilamentos impedirían una correcta contracción celular. Por todo esto concluyen que los hallazgos se correlacionan con una función miocárdica disminuida en la insuficiencia cardíaca crónica. Unverferth y colaboradores⁷⁷ hallaron un promedio de $20 \pm 4\%$ de fibrosis, en contraste con el grupo control que fue de $4,1 \pm 1\%$. La fibrosis se produce como respuesta a la atrofia y/o necrosis de los miocitos. La deposición de colágeno se relaciona con la hipertrofia, tal como fue demostrado en trabajos experimentales.⁷⁸ Nuestros resultados arrojan un porcentaje de fibrosis promedio de $18,1 \pm 1,8\%$, con una disposición preferentemente intersticial. Esto coincide con Buccino,⁷⁸ Roberts y Ferrans⁷⁹ y Rossi.⁸⁰ Figulla y colaboradores,⁸¹ en otro trabajo, encontraron una buena correlación entre la fracción de volumen de las miofibrillas (por BEM) y el curso hemodinámico de los pacientes (no con los parámetros hemodinámicos), considerando que sería el único dato histopatológico capaz de evaluar un pronóstico. Parrillo y colaboradores⁸² realizaron reBEM en 60 sobre 102 casos a fin de constatar si la prednisona era eficaz en el tratamiento de la miocardiopatía dilatada, llegando a comprobar que posee efectos benéficos mínimos y no sostenidos (en cuanto a la fracción de eyección) y excesivos efectos colaterales, por lo que no la recomiendan en una terapia de rutina. Cabe destacar, por otra parte, que nuestros resultados histológicos son concordantes con las descripciones habituales de esta miocardiopatía y también que la presunción clínica de la misma fue significativa (71,4%).

Miocarditis

Indiscutiblemente la causa más frecuente de miocarditis es viral. Sobre la base de esta afirmación se han realizado numerosas investigaciones al respecto en cuanto a etiología, anticuerpos, susceptibilidad, reacciones celulares, microscopía electrónica, etc.^{83,84} Es sabido que éstas pueden conducir a la muerte súbita, a la miocardiopatía dilatada,^{85,86} con insuficiencia o cursar en forma subclínica.⁸⁷ Por ello, el diagnóstico debe ser hecho con certeza para adoptar un tratamiento adecuado y poder evaluar sus resultados. Pero no siempre el diagnóstico clínico de miocarditis es sencillo, por las diferencias en su presentación, así como tampoco lo es histológicamente. Esto último se debe no sólo a los artificios de técnica, sino también por la diversa celularidad presente normalmente en el intersticio (pericitos, fibroblastos, células mesenquimáticas, células endoteliales, macrófagos, células musculares lisas y mastocitos),^{53,54} las cuales, de acuerdo con la incidencia en que son cortadas por el micrótopo (ejemplo, a través de sus ejes menores), pueden semejar linfocitos y llevar a un diagnóstico erróneo de miocarditis. Esto explicaría la importante variabilidad interobservador en su diagnóstico.⁸⁸ Numerosos siguen siendo los intentos para obtener criterios cuantitativos y cualitativos para el diagnóstico de miocarditis por BEM, así como son muchos los ensayos que se realizan con el deseo de demostrar la utilidad del seguimiento por reBEM, a fin de evaluar la progresión o la curación de dicha enfermedad y su preciso diagnóstico en las *borderline*.^{55,89} Por otra parte existen diversos intentos de clasificación de miocarditis.^{55,90-92} Daly y colaboradores⁸⁵ estudiaron doce pacientes con diagnóstico clínico y por BEM de miocarditis que fueron tratados con inmunosupresores, solos o combinados con tratamiento antiinflamatorio. Los autores enfatizaron la utilidad de las reBEM en la evaluación del estado inflamatorio miocárdico y por consiguiente del efecto del tratamiento.⁹³ Por otra parte, al evaluar la fibrosis intersticial observaron que ésta se encontraba presente en mayor porcentaje en aquellos pacientes que habían progresado a una miocardiopatía dilatada. Mason y colaboradores¹³ biopsiaron a diez pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis, siendo tratados con inmunosupresores. Nueve fueron sometidos a una o más reBEM. De los siete casos que presentaron inflamación en la primera BEM, seis mostraron desaparición de los infiltrados después del tratamiento. En dos pacientes los signos y síntomas de miocarditis

remitieron tras la suspensión del tratamiento; en éstos la reBEM confirmó una nueva inflamación, la cual mejoró con la reinstauración del tratamiento inmunosupresor. Por ello dedujeron que la BEM es útil para el diagnóstico de miocarditis y para evaluar los resultados de la terapia. Edwards y colaboradores,⁵³ en un trabajo cuantitativo estudiaron 170 BEM, llegando a la conclusión de que el número normal de linfocitos es menor de cinco por campo microscópico de 400 X y que números mayores indicarían miocarditis linfocítica activa. Por otra parte, citan el caso de diez pacientes diagnosticados como miocarditis, de los cuales cuatro se sometieron a reBEM. Estos mostraron disminución del número de linfocitos (tres fueron tratados con diferentes dosis de prednisona). Cassling y colaboradores⁹⁴ realizaron 80 BEM por diferentes razones, no sólo por sospecha clínica de miocarditis; únicamente dos fueron sometidos a reBEM (entre cinco y seis semanas de la inicial). Lo más destacable es el hecho de que estos autores utilizaron el método inmunoenzimático para determinación de linfocitos en general y linfocitos T y B separados, concluyendo que aquél provee un método rápido y seguro para la caracterización de dichas estirpes celulares. Otras experiencias, inclusive una nuestra, coinciden con esta última afirmación.^{54, 95, 96} En efecto, nosotros⁵¹ demostramos la necesidad de las técnicas inmunohistoquímicas para facilitar la subclasificación y cuantificar los diferentes grupos de células inflamatorias para ayudar a orientar una terapia adecuada y las implicaciones pronósticas, evitando así la variabilidad interobservador. Hosenpud y colaboradores,⁹⁷ en un intento por demostrar si el tratamiento con azathioprina y prednisona era eficaz, rebiopsiaron a seis pacientes con diagnóstico clínico y por BEM de miocarditis a los tres meses de iniciado el tratamiento, comprobando que no solamente no habían mejorado sino que, por el contrario, los efectos adversos de las drogas se presentaron con una alta incidencia. Chow y colaboradores⁹⁸ estudiaron las muestras endomiocárdicas de 14 pacientes con diagnóstico de miocarditis. Estas fueron extraídas de doce corazones de autopsias y doce nativos en el momento de trasplante. Efectuaron numerosas tomas del SIV derecho, cerca del ápex, y del SIV no apical cerca de la banda moderadora. Al analizar las BEM por región, la sensibilidad para el diagnóstico de miocarditis fue del 43% y del 57%, lo que aumentó al 64% cuando se estudiaron todas las muestras de ambas regiones en el mismo paciente para un

promedio de 8,4 y 8,8 tomas respectivamente. Con este método diagnosticaron miocarditis en 11 de 14 casos (sensibilidad 78,6%). Debido a esto concluyen que debería repetirse la BEM para aumentar el número de material en los casos en que el diagnóstico clínico sea altamente sospechoso de miocarditis, y la histología no lo confirme. Cabe destacar que en dicho trabajo no se utilizó el sistema inmunoenzimático y que se incurrió en errores metodológicos y en contradicciones, también criticados por Billingham.⁹⁹ Esta autora destaca la utilidad de las reBEM para: a) investigar el efecto del tratamiento y b) evaluar la evolución luego de su recuperación con el fin de averiguar si se desarrolla una miocardiopatía dilatada. Por otra parte, se han propuesto las BEM seriadas, ya que se ha demostrado que la función ventricular puede normalizarse pese a la persistencia de la inflamación miocárdica.^{100, 101} Okabe y colaboradores¹⁰² describieron tres casos de pacientes con insuficiencia cardíaca progresiva y fatal. La anatomía patológica de una BEM y dos autopsias, mostraron miocarditis caracterizada por la disposición especial de los linfocitos en grupos o racimos, abundante fibrosis y focos de daño celular diseminado, por lo cual consideraron que se trataba de "miocarditis crónicas activas". Los resultados nuestros en reBEM no permiten evaluar una correlación clínico-anatomopatológica, ya que las BEM fueron extraídas en los diferentes centros sin un esquema fijo seriado, y porque tanto los datos clínicos como de tratamiento no siempre fueron bien detallados. Los hallazgos histopatológicos mostraron predominio de necrosis e infiltrado mononuclear ACL positivo para linfocitos (Fig. 2 B).

Un problema actual es establecer si la inmunosupresión mejora el curso de los pacientes portadores de miocarditis. Los numerosos trabajos al respecto no han sido capaces hasta el momento de documentar resultados realmente significativos.

Un estudio, aplicando el sistema de metanálisis respecto de BEM, tratamiento inmunosupresor y miocardiopatía dilatada,¹⁰³ trata de responder a diferentes interrogantes, llegando a la conclusión, entre otras, de que no hay diferencia significativa en la supervivencia de pacientes tratados con inmunosupresores en comparación con los no tratados y que los que presentan actividad inflamatoria no muestran mortalidad diferente de aquellos que no la tienen. Si bien consideramos que es muy tentador realizar un metanálisis de temas tan controvertidos, hacemos referencia a Boden,¹⁰⁴ quien en un reciente

artículo pone en evidencia las fallas de este método, concluyendo que debería evitarse su uso indiscriminado para formular recomendaciones terapéuticas definitivas. Es evidente que habrá que esperar los resultados del *Myocarditis Treatment Trial* (NIH), en el que se compara a un grupo de pacientes tratados con ciclosporina y prednisona con otro que recibe tratamiento convencional para insuficiencia cardíaca.

Otro tema de actualidad es la biología molecular aplicada a la BEM. Algunos trabajos la han utilizado para determinar el posible papel que jugarían los virus en el mantenimiento de las alteraciones miocárdicas en la miocardiopatía dilatada.¹⁰⁵ El uso de la hibridización del ácido ribonucleico *in vitro* y de la reacción de la cadena de polimerasa en la detección de partículas de enterovirus ha mostrado resultados contradictorios.^{106, 107}

Si bien es cierto que la frecuencia de miocarditis en nuestra casuística (22,4%) podría parecer excesiva, ya que el total de miocarditis en autopsias de rutina oscila entre el 4% y el 10%,^{108, 109} debe considerarse que la gran mayoría de las muestras provenía de miocardiopatías dilatadas (n: 106), y que si tomamos en cuenta la miocarditis sobre el total de las miocardiopatías dilatadas exclusivamente, dicho porcentaje fue mayor (32%), cifras que se incluyen dentro de la amplia dispersión de la literatura (0% al 89%).^{18, 28, 86, 110-114} Debe recordarse que cuanto más temprano se obtengan las muestras desde el inicio de los síntomas, mayor es la posibilidad de encontrar infiltrados inflamatorios y necrosis.

Miocardiopatía hipertrófica

Se caracteriza macroscópicamente por engrosamiento hipertrófico asimétrico del SIV.¹¹⁵⁻¹¹⁶ El peso del corazón puede duplicar o triplicar el valor normal. El espesor del septum puede ser mayor que el de la pared libre, pudiendo la hipertrofia extenderse a ésta. El espesamiento septal puede localizarse y comprometer primitivamente la región basal (o subaórtica), el área medioventricular o el ápice. Microscópicamente, presenta:¹¹⁷

1) a) Fibra miocárdica, que puede medir más de 40 μm o inclusive más de 90 μm ;¹¹⁸ b) núcleos bizarros (hipercromáticos y agrandados).⁷⁸ La hipercromacia nuclear representa una manifestación de poliploidismo del ADN; y finalmente, c) halos perinucleares grandes que poseen contenido de glucógeno en el 71,3% de los casos.^{118, 119}

2) Focos de desarreglo muscular, bandas de miocitos, miocitos individuales y de los elementos contráctiles dentro de ellos. El desarreglo muscular se definió como áreas de fibras musculares que se disponen perpendicularmente o en forma oblicua con respecto a las adyacentes (Fig. 4). Cabe destacar que pueden observarse áreas de desarreglo "normales" en corazones sanos. Maron y Roberts¹²⁰ señalaron en qué sitio del corazón pueden encontrarse dichos desarreglos aunque no exista patología. Dichos autores demostraron por métodos cuantitativos, en secciones transversales del SIV, desarreglos musculares en el 94% de las autopsias correspondientes a 54 pacientes que padecían miocardiopatía hipertrófica. Por el contrario, en 144 autopsias de pacientes con otras enfermedades cardíacas o corazones sanos (tomadas como controles) sólo encontraron desarreglo en el 26% (siempre en el septum interventricular). Por otra parte, pueden encontrarse en la pared libre del VI. Milei y colaboradores¹²¹ encontraron en 30 corazones de autopsias (29 muertos por infarto de miocardio y uno por miocarditis supurada) un 27% con desarreglo muscular, pero este desarreglo estaba confinado prácticamente en la pared septal posterior, que era la más afectada, siendo el músculo bulbo-espinal profundo el más comprometido, por lo que concluyen que en las zonas donde el músculo se divide (un haz que forma parte del tabique y otro de la pared posterior del VD) existe normalmente desarreglo muscular, al igual que en otros sectores del músculo cardíaco.

3) Grado variable de fibrosis: en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva la fibrosis rodea los miocitos, separándolos de las estructuras vecinas. Se considera que es debido a la necrosis miocárdica consecutiva a la obstrucción de las arteriolas intramurales,¹²² producto del engrosamiento intimal y de la media por tejido conectivo, fibras elásticas, células musculares lisas y fibrosis adventicial. Estos hallazgos se observan preferentemente en el septum, pero según James y colaboradores¹²³ en sólo el 40% de los casos de miocardiopatía hipertrófica.

4) Trayecto corto: consiste en la interrupción de los miocitos por tejido conectivo, en un corte longitudinal.

5) Alteraciones en la arquitectura de las arteriolas coronarias intramurales. En esta entidad existe mayor frecuencia de daño arteriolar, aunque la fibrosis sea menor (en comparación con la miocardiopatía dilatada), no habiendo significación estadística en cuanto a la relación fibrosis intersticial-daño arteriolar.⁶⁹ En cuanto

a las BEM, los hallazgos son los descritos anteriormente. Se ha hecho evidente que el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica por BEM no puede hacerse teniendo en cuenta únicamente el desarreglo; hay que considerar también las causas de éste, que son la miocardiopatía dilatada, la alcohólica, la cardiopatía coronaria e hipertrófica, el corazón pulmonar y varias cardiopatías congénitas.¹¹⁹ A esto se agrega que el mismo es más evidente en el tercio medio del septum y tanto la biopsia como las piezas operatorias llegan sólo al tercio inicial del septum (partiendo, por lógica, desde la cavidad). Debido a que los hallazgos no son patognomónicos y que el diagnóstico de esta miocardiopatía puede ser realizado por métodos incruentos, consideramos que en este caso la BEM sería útil sólo para descartar otras patologías que pueden remedar esta enfermedad (por ejemplo: amiloidosis).

En nuestro trabajo no hemos encontrado alteraciones arteriolares. Por otra parte, el diámetro promedio del miocito no fue tan elevado ($24,9 \pm 2,8 \mu\text{m}$), siendo el mayor de ellos de $32,5 \mu\text{m}$, y los focos de desarreglo fueron escasos. Todo esto puede haberse debido a que el sitio de la toma en VD resultó lejano al foco principal de hipertrofia.

Miocardiopatía chagásica crónica

Cossio y colaboradores¹²⁴ describieron hallazgos inmunopatológicos y morfológicos en BEM de pacientes chagásicos. Por otra parte, en Venezuela, Carrasco y colaboradores¹²⁵⁻¹³² realizaron BEM en 79 pacientes chagásicos crónicos. Los estudios ultraestructurales, histoquímicos e inmunológicos demostraron daño miocárdico en: 1) el 60% de los casos, sin otra evidencia de miocardiopatía chagásica; 2) el 90% de los pacientes con alteraciones incipientes de la contractilidad segmentaria en el ventriculograma izquierdo; 3) el 95% de los pacientes con ECG anormal pero sin IC; 4) el 100% de los enfermos con ECG anormal y signos de descompensación hemodinámica. Las alteraciones consistieron en: a) daño ultraestructural de organoides subcelulares y membranas celulares con incremento progresivo del daño celular en los diferentes grupos clínicos, sugiriendo una evolutividad de la enfermedad. La BEM,¹²⁸⁻¹³¹ por ser el más sensible de los métodos de estudio, permitiría no sólo el diagnóstico más precoz de daño miocárdico sino también profundizar en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de esta enfermedad.^{125, 126, 133} Por otra parte, nuestro grupo demostró depósitos de inmunoglobulinas y C3 *in vivo* mediante inmunoperoxidasa.¹³⁴

Higuchi y colaboradores¹³⁵ no los encontraron en BEM de 30 pacientes, 15 con MChCr y 15 con miocardiopatía dilatada, excepto en un solo paciente con esta última patología. Por lo tanto ponen en duda la teoría de que los anticuerpos antimiocárdicos tuvieran algún rol patogénico en la evolución de esta miocardiopatía.^{124, 136-138} De Almeida y colaboradores,¹³⁹ comparando fragmentos de BEM con secciones del tamaño habitual de necropsia de pacientes con MChCr, demostraron la alta sensibilidad diagnóstica de la BEM en el estudio de esta patología. Pereira Barreto y colaboradores^{140, 141} realizaron BEM de VD en 42 pacientes chagásicos con formas indeterminada y crónica, divididas en tres grupos según la gravedad clínica, sugiriendo que el daño miocárdico es precoz y evidente, incluso en la etapa indeterminada caracterizada por una continua y progresiva destrucción de fibras miocárdicas, que son sustituidas por fibrosis, más abundante en la etapa crónica. Existe una hipertrofia compensatoria inicial que luego se torna ineficiente ante el incremento de la extensión de la fibrosis, llevando esto a la dilatación y luego a la insuficiencia cardíaca. En una experiencia previa estudiamos 30 pacientes^{48-50, 52, 142} con BEM cuyos hallazgos histopatológicos mostraron un predominio de la hipertrofia miocárdica (¿compensadora?), fibrosis intersticial y de sustitución e infiltrados crónicos en su mayoría macrófagos. Cabe destacar que diez pacientes presentaban ACL positivo, por lo que el daño miocárdico continuaba.

En nuestro concepto, el estudio clínico con métodos complementarios no invasivos sería suficiente para determinar el grado de compromiso cardíaco y deterioro que tiene un enfermo chagásico. De todos modos, las perspectivas de la BEM serían: a) el mejor conocimiento de la patogenia *in vivo*, perfeccionando las técnicas inmunohistoquímicas e inmunohistoquímica ultraestructural; b) el análisis de los hallazgos con microscopía electrónica como marcadores de daño miocárdico en las etapas tempranas de la enfermedad y su valor pronóstico; en consecuencia le damos a la BEM en la MChCr un rol solamente académico, por lo que este estudio no debe ser realizado en forma sistemática.

Miocardiopatía restrictiva

Desde los comienzos de la BEM una de sus indicaciones precisas fue la miocardiopatía restrictiva en cualquiera de sus posibles formas de presentación: endomiocardiofibrosis, amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, etc. La literatura unánimemente demuestra que hoy en

día este concepto no ha variado.

CONCLUSIONES

Basados en nuestra experiencia y en todos los estudios mencionados, no cabe duda de que la BEM, complementada con modernas y diferentes técnicas diagnósticas, debe ser incorporada definitivamente al arsenal diagnóstico en cardiología. Por lo tanto, creemos que está indicada en aquellos cuadros donde el diagnóstico anatómopatológico es concluyente, como ser:

- a) Sospecha de miocardiopatía primitiva o de compromiso miocárdico, en una enfermedad sistémica como la sarcoidosis, hemocromatosis, amiloidosis o glucogenosis.
- b) Pacientes sometidos a trasplante cardíaco, para el diagnóstico de rechazo.^{21, 44, 66, 67, 143, 144.}
- c) Casos sugestivos de miocarditis viral para su diagnóstico preciso y control de la evolución, con o sin tratamiento.
- d) Sospecha de miocarditis eosinofílica.¹⁴⁵
- e) Miocardiopatía por cloroquina.^{30, 146}
- f) Control de pacientes con tratamiento con antraciclinas, en especial con adriamicina, particularmente en aquellos con mayores dosis.^{22, 23}
- g) Sospecha de miocardiopatía restrictiva, difícil de diferenciar de pericarditis constrictiva.^{90, 147}
- h) Confirmación diagnóstica de fibrosis endomiocárdica.
- i) Cuadro de insuficiencia cardíaca y/o arritmia ventricular compleja y severa de etiología desconocida.^{90, 148}
- j) Diagnóstico, evaluación y seguimiento de miocardiopatías dilatadas.
- k) Angor, en ausencia de enfermedad coronaria demostrable, por la posibilidad de enfermedad de los pequeños vasos coronarios.^{90, 148}

Por otra parte, consideramos que no debe ser aplicada de rutina en:

- a) Sospecha clínica y/o por estudio complementario de miocardiopatía hipertrófica.
- b) Dilataciones cardíacas de origen conocido, ya que los hallazgos histológicos son poco específicos (grupos 5 y 6 de este trabajo).
- c) MChCr, salvo en situaciones muy especiales en que se sospeche otra patología agregada.

El aporte académico de la BEM al conocimiento de las enfermedades cardíacas, fundamentalmente teniendo en cuenta la orientación bioquímica y molecular que está tomando la medicina, puede llegar a ser amplio si en forma prospectiva

se planean esquemas de trabajos multidisciplinarios, de tal manera que se aproveche al máximo el material, dadas las posibilidades de realizar estudios histoquímicos, bioquímicos (de contenido y actividad enzimática), virológicos, inmunológicos y ultraestructurales.

Para finalizar, es necesario señalar que para llegar a conclusiones valederas son necesarias por lo menos siete tomas,¹⁴⁹ y que además es inútil insistir con BEM de VD cuando la patología es originaria de VI.

SUMMARY

Since the 70's, endomyocardial biopsies were progressively developed. A clear improvement in their procedures and methods has been evident. The assessment of cardiac rejection, myocarditis follow-up, restrictive and dilated cardiomyopathies was incorporated to the medical practice. The endomyocardial biopsy techniques should be secure with low morbidity and non-mortality rates. In this paper, 151 endomyocardial biopsies were retrospectively studied between 1978 and 1992 (149 from the right ventricle and two from the left). The diagnosis were: 1) dilated cardiomyopathy (n: 46); 2) myocarditis (n: 34); 3) hypertrophic cardiomyopathy (n: 4); 4) chronic chagasic cardiomyopathy (n: 32); 5) dilatation plus hypertrophy (n: 11); 6) dilatation plus fibrosis (n: 4); 7) miscellaneous (n: 10); 8) thrombus and insufficient samples (n: 10). Dilated cardiomyopathy was characterized by an increase in the myocyte diameters, perinuclear halo, nuclear abnormalities (hypertrophy), attenuation, subendocardial thickening and fibrosis (between 0% and 37%); there was no relationship between the left ventricular ejection fraction and the right ventricular fibrosis fraction. The myocarditis showed necrosis and mononuclear infiltrates (≥ 5 positive leukocyte common antigen cells per 400 X). Chronic chagasic cardiomyopathy showed chronic inflammation, evident necrosis subendocardial sclerosis, severe fibrosis (8.2% to 48%), ≥ 5 positive leukocyte common antigen cells per 400 X, T lymphocytes 32%, B lymphocytes 13%, mastocytes and eosinophils $< 1/400$ X. Ultrastructurally, the most important finding was increase in the thickness of the membranes of myocytes and capillaries. The endomyocardial biopsy and its different techniques of diagnosis (immunohistochemistry, electron microscopy, etc.), should be definitively incorporated as a cardiological method to forest the knowledge about certain diseases, their diagnosis and as consequence the improving of therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Forssman W: Die sondierung des rechten Heizens. Berlin Klin Wehnschr 1920; 8: 2085-2088.
2. Sutton D, Sutton G, Kent G: Needle biopsy of the human ventricular myocardium. Quart Bull Northwestern Univ Med School 1956; 30: 213-218.

3. Skakibara S, Konno S: Endomyocardial biopsy. *Jap Heart J* 1962; 3: 537-541.
4. Ali N, Ferrans V, Roberts W: Clinical evaluation of transvenous catheter techniques for endomyocardial biopsy. *Chest* 1973; 63: 399-402.
5. Kawai C, Kitaura Y: New endomyocardial biopsy catheter for the left ventricle. *Am J Cardiol* 1977; 40: 63-65.
6. Shugoll G: Percutaneous myocardial and pericardial biopsy with the Menghini needle. *Am J Cardiol* 1971; 26: 659 (Abstract).
7. Caves P, Schulz W, Dong E: New instrument for transvenous cardiac biopsy. *Am J Cardiol* 1974; 33: 264-267.
8. Richardson P: King's endomyocardial biotome. *Lancet* 1974; 1: 660-665.
9. Mason J: Techniques for right and left endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978; 41: 887-892.
10. Brainbridge M, Niles N: Left ventricular drill biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 47: 685-686.
11. Somers K, Hutt M, Patel A: Endomyocardial biopsy in diagnosis of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1971; 33: 822-832.
12. Olsen E: Diagnostic value of the endomyocardial biopsy. *Lancet* 1964; 1: 658-665.
13. Davis M, Brooks M, Jenkins S: Left ventricular endomyocardial biopsy. II: The value of light microscopy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1977; 3: 12-15.
14. Ferrans V, Roberts W: Myocardial biopsy: an useful diagnostic procedure or only a research tool? *Am J Cardiol* 1978; 41: 965-967.
15. Kover G, Kunkel H, Bussman W, Kaltembach M: Technical aspects, experience and complications of right and left ventricular endomyocardial biopsy. *In: Kaltembach M, Loogen F, Olsen E: Cardiomyopathy and myocardial biopsy.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1978, pp 121-125.
16. Pereira Barretto A, Costa R, Higuchi M, Moreira L et al: Biopsia endomiocárdica do ventrículo direito 9 anos (1978 a 1987). *Arq Bras Cardiol* 1987; 49: 147-149.
17. Leatherbury L, Chandra R, Shapiro S, Perry L: Value of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents with dilated or hypertrophic cardiomyopathy and myocarditis. *JACC* 1988; 12: 1547-1554.
18. Mason J, Billingham M, Riccio D: Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1037-1044.
19. Parrillo J, Aretz T, Palacios I, Fallon J, Block P: Use of transvenous myocardial biopsy to diagnose and accurately evaluate diseases of the myocardium. *Am J Cardiol* 1981; 47: 499 (Abstract).
20. Edwards W, Holmes D, Reeders G: Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy. Quantitative criteria for light microscopy. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 419-425.
21. Caves P, Stinson E, Billingham M, Rider A, Shumway N: Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 461-466.
22. Billingham M, Mason J, Bristow M, Daniels J: Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 865-869.
23. Ferrans V, Herman E: Cardiomyopathy induced by antineoplastic drugs. *In: Kaltembach M, Loogen F, Olsen E: Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1978, pp 12-18.
24. Dubost C, Prigent C, Gerbaux A et al: Treatment of constrictive fibrous endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 585-591.
25. Glanville A, Imoto E, Baldwin J, Billingham M, Theodore J, Robin E: The role of right ventricular endomyocardial biopsy in the long-term management of heart-lung transplant recipients. *J Heart Transplant* 1987; 6: 357-361.
26. Torti F, Bristow M, Lum B et al: Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: Assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res* 1986; 46: 3722-3727.
27. Daly K, Richardson P, Olsen E et al: Acute myocarditis, role of histologic and virological examination in the diagnosis and assessment of immunosuppressive treatment. *Br Heart J* 1984; 51: 30-35.
28. Zee-Chung C, Chang C, Palmer D, Codd J, Pennington G, Williams G: High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *JACC* 1984; 3: 63-70.
29. Dec G, Palacios I, Fallon J et al: Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1985; 54: 445-456.
30. Ratliff N, Estes M, Myles J, Shirley E, McMahon J: Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med* 1987; 316: 191-193.
31. Baandrup U, Olsen E: Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. I: Morphological aspects. *Br Heart J* 1981; 45: 475-486.
32. Dunningan A, Staley N, Smith S et al: Cardiac and skeletal muscle abnormalities in cardiomyopathy: comparison of patients with ventricular tachycardia or congestive heart failure. *JACC* 1987; 10: 608-618.
33. Hosenpud J, McAnulty J, Niles N: Unexpected myocardial disease in patients with life threatening arrhythmias. *Br Heart J* 1986; 56: 55-61.
34. Morgera T, Salvi A, Alberti E, Silvestri F, Camerini F: Morphological findings in apparently idiopathic ventricular tachycardia: An echocardiographic hemodynamic and histologic study. *Eur Heart J* 1985; 6: 323-334.
35. Sugrue D, Holmes D, Gersh B et al: Cardiac histologic findings in patients with life-threatening ventricular arrhythmias of unknown origin. *JACC* 1984; 4: 952-957.
36. Vignola P, Aonuma K, Swaye P et al: Lymphocytic myocarditis presenting as unexplained ventricular arrhythmias: Diagnosis with endomyocardial biopsy and response to immunosuppression. *JACC* 1984; 4: 812-819.
37. Strain J, Grose R, Factor S, Fisher J: Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. *Circulation* 1983; 68: 1171-1181.
38. Reilly J, Cunnion R, Anderson D et al: Frequency of myocarditis, left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1988; 62: 789-793.
39. Baroldi G, Corallo S, Moroni M et al: Focal lymphocytic myocarditis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): A correlative morphologic and clinical study in 26 consecutive fatal cases. *JACC* 1988; 12: 463-469.
40. Anderson D, Virmani R, Reilly J et al: Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *JACC* 1988; 2: 792-799.
41. Cohen I, Anderson D, Virmani R et al: Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1968; 315: 628-630.
42. Boughour J, Helias J, DeLajarte A et al: Detection of myocarditis during the first year after discovery of a dilated cardiomyopathy by endomyocardial biopsy and gallium 67 myocardial scintigraphy: Prospective multicenter French study of 91 patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 520-528.
43. Chow L, Dittrich H, Schabetai R: Endomyocardial biopsy in patients with unexplained congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1988; 109: 535-539.
44. Mason J, O'Connell J: Clinical merit of endomyocardial biopsy. *Circulation* 1989; 79: 971-979.
45. Molina H, Storino R, Milei J, Belardi J, Fernández Aramburu D: Biopsias endomiocárdicas. Metodología semicuantitativa. *Bol Acad Nac Medicina* 1983; 61: 315-317.
46. Molina H, Storino R, Milei J, Belardi J, Fernández Aramburu D: Biopsias endomiocárdicas. Metodología semicuantitativa y morfometría. *Correlación anatómica.* *Rev Arg Cardiol* 1984; 52: 207-215.
47. Grancelli H, Bortman G, Beigelman R, Pensa C, Carli A, Milei J: Biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho: Correlación entre morfometría y función ventricular. *Rev*

- Arg Cardiol 1988; 56 (Supl): 132 (Abstract).
48. Beigelman R, Grancelli H, Bortman G, Storino R, Milei J: Biopsia endomiocárdica en la miocardiopatía chagásica crónica: falta de correlación entre parámetros hemodinámicos y de función ventricular con hallazgos histológicos-morfométricos. Rev Arg Cardiol 1990; 58 (Supl): 51 (Abstract).
 49. Beigelman R, Bortman G, Grancelli H et al: Estudio inmunohistoquímico del infiltrado de la miocardiopatía chagásica crónica. XVII Congreso Argentino de Cardiología, Buenos Aires, 1990.
 50. Beigelman R, Bortman G, Grancelli H, Storino R, Milei J: Cuantificación del infiltrado de la miocardiopatía chagásica crónica en biopsias endomiocárdicas. Medicina (Buenos Aires) 1990; 50: 477 (Abstract).
 51. Milei J, Bortman G, Fernández Alonso G, Grancelli H, Beigelman R: Immunohistochemical staining of lymphocytes for the reliable diagnosis of myocarditis in endomyocardial biopsies. Cardiology 1990; 77-85.
 52. Milei J, Storino R, Fernández Alonso G, Beigelman R, Vanzulli S, Ferrans V: Endomyocardial biopsies in chronic chagasic cardiomyopathy. Immunohistochemical and ultrastructural findings. Cardiology 1992; 80: 424-437.
 53. Edwards W, Holmes D, Reeder G: Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy. Quantitative criteria for light microscopy. Mayo Clin Proc 1982; 57: 419-425.
 54. Steenbergen C, Kolkeck P, Wolfe Y et al: Detection of lymphocytes in endomyocardium using immunohistochemical techniques. Relevance to evaluation of endomyocardial biopsies in suspected cases of lymphocytic myocarditis. J Appl Cardiol 1986; 1: 63-73.
 55. Aretz H: Myocarditis: The Dallas criteria. Hum Pathol 1987; 18: 619-624.
 56. Ferrans V, Milei J, Tomita Y, Storino R: Basement membrane thickening in cardiac myocytes and capillaries in chronic Chagas' disease. Am J Cardiol 1988; 61: 1137-1140.
 57. Storino R, Beigelman R, Milei J, Ferrans V: Enfermedad de Chagas: evidencia de engrosamiento de las membranas basales (¿antilaminina?) en miocitos y capilares miocárdicos con microscopía electrónica. Rev Arg Cardiol 1990; 58: 135-144.
 58. Roberts W, Morrow A: Secondary left ventricular endocardial fibroelastosis following mitral valve replacement. Cause of cardiac failure in the late postoperative period. Circulation 1968 (Suppl 2); 101-109.
 59. Hutchins G, Vie S: The progression of interstitial myocarditis to idiopathic endocardial fibroelastosis. Am J Pathol 1972; 66: 483-492.
 60. Moller J, Russel V, Adams P, Anderson R, Jorgens J, Edwards J: Endocardial fibroelastosis. A clinical and anatomic study of 47 patients with emphasis on its relationship to mitral insufficiency. Circulation 1964; 30: 759-782.
 61. Fishbein M, Ferrans V, Roberts W: Histological and ultrastructural features of primary and secondary endocardial fibroelastosis. Arch Pathol Lab Med 1977; 101: 49-54.
 62. Salzberg S, Gurfinkel E, Pazos A, Milei J, Mautner B: Displasia arritmogénica de ventrículo derecho. Comunicación de un caso. Rev Arg Cardiol 1990; 58: 145-150.
 63. Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G et al: Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. Circulation 1982; 65: 384-398.
 64. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N: Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. N Engl J Med 1988; 318: 129-133.
 65. Serra J, Waxman M: Displasia arritmogénica de ventrículo derecho. Rev Fed Arg Cardiol 1990; 19: 96-101.
 66. D'Ortencio A: Biopsia endomiocárdica: realidades y expectativas. Rev Fed Arg Cardiol 1987; 16: 33-35.
 67. Fenoglio J, Marboe C: Endomyocardial biopsy: An overview. Hum Pathol 1987; 18: 609-612.
 68. Edwards W: Cardiomyopathies. Hum Pathol 1987; 18: 625-635.
 69. Matsubara O, Tanaka M, Kasuga T, Ishi T, Chino M: Idiopathic cardiomyopathy: the pathologic roles of arteriopathy. Hum Pathol 1984; 15: 39-47.
 70. Cambridge G, Mc Arthur C, Waterson A, Goodwing J, Oakley C: Antibodies to Coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1979; 41: 692-696.
 71. Lowry P, Thompson R, Litter W: Cellular immunity in congestive cardiomyopathy: hypersensitivity to cardiac antigens. Br Heart J 1985; 52: 400-404.
 72. Hammond E, Menlove R, Anderson J: Predictive value of immunofluorescence and prognosis of myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1987; 114: 1055-1065.
 73. Marzilli M, Pelosi G, Gattai V, Possolini L, Baroldi G: Right vs left ventricular biopsy in dilated cardiomyopathy. JACC 1987; 9: 116 (Abstract).
 74. Schwarz F, Mall G, Zebe H et al: Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics. Circulation 1984; 70: 923-928.
 75. Weibel E: Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. Int Rev Cytol 1969; 26: 235-271.
 76. Schaper J, Froeden R, Hein S et al: Impairment of the myocardial ultrastructural and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. Circulation 1991; 83: 504-514.
 77. Unverferth D, Backer P, Swift S et al: Extent of myocardial fibrosis and cellular hypertrophy in dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1986; 57: 816-820.
 78. Buccino R, Spann H, Sonnenblick E: Response of myocardial connective tissue to development of experimental hypertrophy. Am J Physiol 1969; 216: 425-428.
 79. Roberts W, Ferrans V: Pathologic anatomy of the cardiomyopathies. Idiopathic dilated and hypertrophic types, infiltrative types and endomyocardial disease with and without eosinophilia. Hum Pathol 1975; 6: 287-342.
 80. Rossi M: Patterns of myocardial fibrosis in idiopathic cardiomyopathies and chronic Chagas cardiopathy. Can J Cardiol 1991; 7: 287-293.
 81. Figulla H, Rahlf G, Nieger M, Luig H, Kreuzer H: Spontaneous hemodynamic improvement of stabilization and associated biopsy findings in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation 1985; 71: 1095-1114.
 82. Parrillo J, Cunnion R, Epstein S et al: A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1989; 321: 1061-1068.
 83. Bolte H: Viral heart disease. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1984.
 84. Weinstein C, Fenoglio J: Myocarditis. Hum Pathol 1987; 18: 613-618.
 85. Daly K, Richardson P, Olsen et al: Acute myocarditis. Role of histological and virological examination in the diagnosis and assessment of immunosuppressive treatment. Br Heart J 1984; 51: 30-35.
 86. Dec G, Palacios I, Fallon J et al: Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. N Engl J Med 1985; 312: 885-890.
 87. Shapir O: Myocarditis a general review with an analysis of 240 cases. Arch Pathol 1941; 32: 88-97.
 88. Shanes J, Ghali J, Billingham M et al: Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. Circulation 1987; 75: 401-405.
 89. Dec G, Fallon J, Jouthern J, Palacios I: "Borderline myocarditis": an indication for repeat endomyocardial biopsy. JACC 1990; 15: 283-289.
 90. Fenoglio J, Ursell P, Kellogg C, Drusin R, Weis M: Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. N Engl J Med 1983; 308: 12-18.
 91. Liberman E, Hutchins G, Herskowitz A, Rose N, Baughman K: Clinicopathologic description of myocarditis. JACC 1991; 18: 1617-1626.
 92. Waller B, Slack, Orr C, Adlam J, Bournique M: "Flaming",

- "Smoldering" and "Bourned" out: The fireside saga of myocarditis. *JACC* 1991; 18: 1627-1630.
93. Mason J, Billingham M, Ricci D: Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am Heart J* 1980; 45: 1037-1044.
 94. Cassling R, Linder J, Sear T et al: Quantitative evaluation of inflammation in biopsy specimens from idiopathically failing or irritable hearts: Experience in 80 pediatric and adult patients. *Am Heart J* 1985; 110: 713-720.
 95. Schnitt S, Ciano P, Schoen F: Quantitation of lymphocytes in endomyocardial biopsies. Use and limitation of antibodies to leukocyte common antigen. *Hum Pathol* 1987; 18: 796-800.
 96. Kolbeck P, Steenbergen C, Wolfe J: The correlation of mononuclear cell phenotype in endomyocardial biopsies with clinical history and cardiac dysfunction. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 37-44.
 97. Hosenpud J, Mc Anulty J, Niles M: Lack of objective improvement in ventricular systolic function in patients with myocarditis treated with azathioprine and prednisone. *JACC* 1985; 6: 797-801.
 98. Chow L, Radio S, Sears T, Mc Manus B: Intensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *JACC* 1989; 14: 915-920.
 99. Billingham M: Acute myocarditis: Is sampling error a contraindication for diagnostic biopsies? *JACC* 1989; 14: 921-922.
 100. Dec G, Fallon T, Southern J, Palacios I: Relation between histological findings on early repeat ventricular biopsy and ventricular function in patients with myocarditis. *Br Heart J* 1988; 60: 332-337.
 101. Keogh A, Billingham M, Schroeder J: Rapid histological changes in endomyocardial biopsy specimens after myocarditis. *Br Heart J* 1990; 64: 406-408.
 102. Okabe M, Fukuda K, Nakashimi Y, Hiroki T, Kikuchi M: Lymphocytic active myocarditis characterized by numerous clusters of lymphocytes: A chronic variant of myocarditis. *Am Heart J* 1992; 123: 128-135.
 103. Berenstein C, Lerman J, Suárez L: ¿Tienen valor clínico la biopsia endomiocárdica y el tratamiento inmunosupresor en la miocardiopatía dilatada idiopática? Estudio por metanálisis. *Medicina (Buenos Aires)* 1991; 51: 315-321.
 104. Boden W: Meta-analysis in clinical trials reporting: Has a tool become a weapon? *Am J Cardiol* 1992; 69: 681-686.
 105. Abelman W: Cardiomyopathies and inflammatory disorders. Editorial overview. *Current Opinion in Cardiology* 1991; 6: 379-382.
 106. Bowles N, Rose M, Taylor P et al: End-stage dilated cardiomyopathy. Persistence of enterovirus RNA in myocardium at cardiac transplantation and lack of immune response. *Circulation* 1989; 80: 1128-1136.
 107. Grasso M, Arbustini E, Silini E et al: Search for Coxsackie virus B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 658-664.
 108. Kereiakes D, Parmley W: Myocarditis and cardiomyopathy. *Curriculum in Cardiology* 1984; 108: 1318-1326.
 109. Abelman W: Myocarditis. *N Engl J Med* 1966; 832: 944-948.
 110. Olsen E: Special investigations of COCM: endomyocardial biopsies (morphologic analysis). *Postgrad Med J* 1987; 54: 486-490.
 111. Parrillo J, Aretz H, Palacios I, Fallon J, Block P: The result of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial disease in patients with idiopathic heart failure: endomyocardial biopsy in 100 consecutive patients, revealed a high incidence of myocarditis. *Circulation* 1984; 69: 93-101.
 112. French W, Siegel O, Cohen A, Laks M: Yield of endomyocardial biopsy in patients with biventricular failure: comparison of patients with normal vs reduced left ventricular ejection fraction. *Chest* 1986; 90: 181-184.
 113. Fast J, Kubat K, Van Haelst V, Stekhoven J: The usefulness of an endomyocardial biopsy in heart disease of unknown etiology. *Int J Cardiol* 1980; 11: 317-328.
 114. Popma J, Cigarroa R, Buja M, Hilis D: Diagnostic and prognostic utility of right-sided catheterization and endomyocardial biopsy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 53: 955-958.
 115. Bulkley B, Weisfeldt M, Hutchins G: Asymmetric septal hypertrophy and myocardial fiber disarray features of normal developing and malformed heart. *Circulation* 1977; 56: 292-298.
 116. Bulkley B, Weisfeldt M, Hutchins G: Isometric cardiac contraction. A possible cause of the disorganized myocardial patterns of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *N Engl J Med* 1977; 296: 135-139.
 117. Ferrans V, Rodríguez E: Specificity of light and electron microscopic features of hypertrophic obstructive and non obstructive cardiomyopathy. Qualitative, quantitative and etiology aspects. *Eur Heart J* 1983; 4: 9-22.
 118. Van Noorden S, Olsen E, Pearse A: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a histological, histochemical and ultrastructural study of biopsy material. *Cardiovasc Res* 1971; 5: 118-131.
 119. Maron B, Roberts W: Hypertrophic cardiomyopathy and cardiac muscle cell disorganization revisited: Relation between the two and significance. *Am Heart J* 1987; 102: 95-110.
 120. Maron B, Ferrans V, Roberts W: Ultrastructural features of degenerative cardiac muscle cells in patients with cardiac hypertrophy. *Am J Pathol* 1975; 79: 387-434.
 121. Milei J, Migliore R, Guerrero F, Pedroza C, Storino R: Muscle fiber disarray in patients without hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 1985; 72: 105-112.
 122. Maron B, Epstein D, Roberts W: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significance atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1086-1092.
 123. James T, Marshall T: The subitaneis morbitus XII. Asymmetric hypertrophy of the heart. *Circulation* 1975; 51: 1160-1166.
 124. Cossio P, Laguens R, Kreuzer E et al: Chagasic cardiopathy: Immunopathological and morphologic studies in myocardial biopsies. *Am J Pathol* 1977; 86: 533-536.
 125. Carrasco H, Palacios E, Scorza C: Usefulness of septal endomyocardial biopsy for early diagnosis of chagasic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 401 (Abstract).
 126. Carrasco H, Palacios E, Scorza C: La biopsia miocárdica: ¿Un recurso diagnóstico? *Rev Latin Cardiol* 1982; 3: 105-114.
 127. Palacios E, Carrasco H, Scorza C, Espinoza R: Ultraestructura miocárdica en la enfermedad de Chagas. Diagnóstico diferencial con las miocardiopatías dilatadas o congestivas y con las miocardiopatías arrítmicas. *Rev Latin Cardiol* 1982; 3: 115-120.
 128. Carrasco H, Palacios E, Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza R: Clinical, histochemical and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: Detection of early myocardial damage. *Am Heart J* 1987; 113: 716-724.
 129. Carrasco G, Palacios E, Scorza C: La biopsia miocárdica: Sus aportes al conocimiento sobre la enfermedad de Chagas. *Interciencia* 1988; 13: 296-302.
 130. Palacios E, Carrasco H, Scorza C, Espinoza R: Ultrastructural characteristics of different stages of human chagasic myocarditis. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 29-40.
 131. Carrasco G, Parada H, Guerrero L et al: Factores pronósticos en pacientes con enfermedad de Chagas. Comparación con la miocardiopatía primaria dilatada. Seguimiento durante 15 años. Premio "Luis Razetti". Caracas, Venezuela, 1989.
 132. Carrasco G, Parada H, Guerrero L: La biopsia miocárdica. Utilidad diagnóstica. *Rev Fed Arg Cardiol* 1987; 16: 119-124.
 133. Carrasco Guerra H: Diagnóstico de daño miocárdico en la enfermedad de Chagas. *Edit Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela, 1983.*

134. Molina H, Milei J, Storino R: Chronic Chagas' cardiomyopathy. Demonstration of "in vivo" bound immunoglobulins in heart structures by the immunoperoxidase technique. *Cardiology* 1984; **71**: 297-306.
135. Higuchi M, López E, Saldanha L et al: Immunopathologic studies in myocardial biopsies of patients with Chagas' disease and idiopathic cardiomyopathy. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1986; **28**: 87-90.
136. Cossio P, Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana R: Chagasic cardiopathy: Demonstration of serum gamma, globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. *Circulation* 1974; **49**: 13-21.
137. Cossio P, Laguens R, Diez C, Szarfman A, Segal A, Arana M: Chagasic cardiopathy: Antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endothelial cells. *Circulation* 1974; **50**: 1252-1259.
138. Bolte H, Schulteheiss P: Immunological results in myocardial disease. *Postgrad Med J* 1978; **54**: 500-507.
139. De Almeida E, Martín C, Ruggeri G, López M, Carvalho S: Biopsia endomiocárdica em cardiopatías chagásicas crónicas; um estudo na necropsia para aferição diagnóstica. *Arq Bras Cardiol* 1988; **50**: 109-113.
140. Pereira Barretto A, Mady C, Arteaga Fernández E, Stolf N et al: Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1986; **111**: 307-312.
141. Mady C, Pereira Barretto A, Isanni B, López E, Pileggi F: Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. *Angiology* 1984; **35**: 755-759.
142. Storino R, Milei J, Beigelman R, Ferrans V: Enfermedad de Chagas: 12 años de seguimiento en área urbana: evolución natural, perfil de riesgo y determinantes inmunológicos en sangre y biopsias endomiocárdicas. *Rev Arg Cardiol* 1992; **60**: 205-216.
143. Carrasco G, Parada H, Guerrero L: La biopsia miocárdica, actualización. *Avanc Cardiol (Soc Venez Cardiol)* 1986; **7**: 4-9.
144. Caves P, Stinson E, Billingham M, Shumway N: Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart: Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974; **1**: 821-826.
145. Getz M, Subramanian R, Logemann T, Ballantyne F: Acute necrotizing eosinophilic myocarditis. *Ann Int Med* 1991; **115**: 202-202.
146. San Martino J, D'Ortencio A, Perrone S: Cardiomiopatía por cloroquina. Diagnóstico por biopsia endomiocárdica. *Rev Fed Arg Cardiol* 1990; **19**: 173 (abstract).
147. Schoenfeld M, Supple E, Dec G, Fallon J, Palacios I: Restrictive cardiomyopathy vs constrictive pericarditis: Role of endomyocardial biopsy in avoiding unnecessary thoracotomy. *Circulation* 1987; **75**: 1012-1017.
148. Richardson P, Livesley B, Oram S, Olsen E, Armstrong P: Angina pectoris with normal coronary arteries. Transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet* 1974; **2**: 677-680.
149. Storino R, Milei J: Miocardiopatía chagásica crónica: un enfoque para el clínico general. Edit Club de Estudio. Buenos Aires, 1986.

Análisis de la conducta terapéutica ante la duda en el diagnóstico clínico entre embolismo pulmonar agudo e insuficiencia cardíaca

ENRIQUE GURFINKEL, ANTONIO DE ROSA*, OMAR GABRIELLI, BRANCO MAUTNER

Unidad Coronaria, Hospital Municipal "Juan A. Fernández", Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 12/91. Aceptado: 8/92

Dirección para separatas: Enrique Gurfinkel, Viamonte 2008, (1056) Buenos Aires, Argentina

Cuarenta y un pacientes con sospecha de embolismo pulmonar agudo o insuficiencia cardíaca fueron admitidos en este estudio cuando la anamnesis, examen clínico y estudios complementarios resultaron confusos, y fue imposible realizar inmediatamente el centellograma ventilación-perfusión y/o la arteriografía pulmonar. Los puntos finales fueron: 1) Tiempo de demora desde el ingreso del enfermo hasta la sospecha del diagnóstico, de estudios complementarios, del primer control de KPTT, de internación e inicio del tratamiento. 2) mortalidad intrahospitalaria y a los nueve meses. 3) Complicaciones hemorrágicas. Diecinueve pacientes (46,34 %) con sospecha de embolismo pulmonar se anticoagularon además de recibir tratamiento con drogas vasodilatadoras y/o diuréticos e inotrópicos. Veintidós pacientes (53,65 %) ingresaron como "insuficiencia cardíaca" tratados convencionalmente sin anticoagulación. Aquellos con presunto embolismo tuvieron una media de demora hasta el contacto con el médico de $16,44 \pm 3,2$ horas frente a los pacientes con insuficiencia cardíaca: $9,04 \pm 0,8$ ($p = 0,001$; 95 % IC: 5,61 a 8,47). El tiempo de estadía fue mayor para aquellos con sospecha de embolismo que para los pacientes con insuficiencia cardíaca ($197 \pm 19,4$ vs $120 \pm 9,1$ horas [$p = 0,0001$; 95 % IC: 67,64 a 86,36]). No hubo hemorragias significativas. La utilización de heparina necesitó elementos complementarios, demorando el tratamiento frente al grupo "insuficiencia cardíaca" (4,8 frente a 2,3 horas). Mortalidad intrahospitalaria: un paciente falleció en el grupo "embolismo pulmonar" (5,36 %) y nueve en el grupo