

Cardiomiopatía periparto

Peripartum Cardiomyopathy

Jesús Ernesto Pérez Torga,^I Pedro Antonio Román Rubio,^I Iraimís García Sánchez,^I Niobys Maya Sánchez Ramírez,^I Ivette Castillo Arocha,^{II} Vanessa Peña Boffil^{III}

^I Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

^{III} Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La evolución normal del embarazo, parto o puerperio, puede verse afectada ocasionalmente por la aparición de insuficiencia cardíaca. La mayoría de las veces el origen del síndrome es la presencia de enfermedad cardiovascular previa (conocida o no), y la iatrogenia. El objetivo del trabajo fue presentar una revisión actualizada del concepto, epidemiología, mecanismos fisiopatológicos y estrategias de tratamiento de la cardiomiopatía periparto. Se realizó una revisión actualizada de la literatura internacional sobre el tema. Esta entidad se caracteriza por un síndrome de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica ventricular relacionada con el embarazo. Frecuentemente hace su aparición en el periparto, siendo el especialista en Obstetricia, u otro personal que asiste a la mujer gestante o púrpura quien a menudo tiene el primer contacto con la paciente. Aunque la etiología de la enfermedad es desconocida, nuevas teorías que involucran la predisposición genética, y su relación compleja con la hipófisis, placenta, cardiomiocito y células endoteliales, generan avances en el manejo específico de la enfermedad.

Palabras clave: cardiomiopatía periparto; insuficiencia cardíaca; embarazo; puerperio.

ABSTRACT

The normal course of pregnancy, childbirth or postpartum, may occasionally be affected by the occurrence of heart failure. Most of the time the origin of this syndrome is the presence of previous cardiovascular disease (known or not), and iatrogenic. The objective of this paper is presenting an updated revision of the concept, its epidemiology, physiopathologic mechanisms and peripartum strategies of treatment of the cardiomyopathy. This entity is characterized by a syndrome of heart failure for systolic ventricular dysfunction related with pregnancy. Frequently it appears in peripartum. The specialist in obstetrics, or other personnel attending to the pregnant or puerperal women, is who often notices of the manifestations of this entity. Although the etiology of this disease is unknown, there are new theories involving genetic predisposition, and complex relationship with the pituitary, placenta, cardiomyocytes and endothelial cells, and generate improvements in this specific disease management.

Keywords: peripartum cardiomyopathy; heart failure; pregnancy; puerperium.

INTRODUCCIÓN

En ocasiones, la evolución normal del embarazo, parto o puerperio, puede verse afectada por la aparición de insuficiencia cardíaca (IC). La mayoría de las veces el origen del síndrome es la presencia de enfermedad cardiovascular previa (conocida o no), y la iatrogenia. Sin embargo, existe una forma particular de IC directamente relacionada con la gestación que, aunque infrecuente, puede ser fatal. A esta entidad denominada cardiomiopatía periparto (CMPP) dedicaremos la actual revisión, específicamente del concepto, epidemiología, mecanismos fisiopatológicos y estrategias de tratamiento.

HISTORIA Y CONCEPTO

En 1880, *Virchow* y *Porak* fueron los primeros en establecer una relación entre el puerperio y la insuficiencia cardíaca (IC).^{1,2} En 1937, *Gouley* y OTROS. describieron los hallazgos clínicos y patológicos de siete gestantes que fallecieron por IC, y se refieren al síndrome de IC relacionada con el embarazo como una entidad diferente.^{3,4} En este reporte los autores destacan la presencia de corazones "dilatados", con áreas extensas de necrosis y fibrosis. Ya al año siguiente, *Hull* y *Hidden* comunican 80 casos similares y utilizan el término de "insuficiencia cardíaca postparto".⁴ En 1971 *Demakis* y otros lo definen por primera vez y pautan los criterios diagnósticos para la CMPP.⁵ Para el diagnóstico, la IC debería aparecer entre el último mes del embarazo, o los cinco meses posteriores a este, en ausencia de causa identificable de IC, o enfermedad cardíaca diagnosticada en el último mes de la gestación.⁶ Desde entonces, la definición de CMPP ha sufrido algunas modificaciones.

En el año 2000 el National Heart, Lung and Blood Institute and the Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health de EE. UU. adiconan a los criterios de Demakis la demostración por ecocardiografía de disfunción ventricular izquierda. Es

obligatoria una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor de 45 %, o de la fracción de acortamiento menor de 30 %, o ambas.⁷ A partir de este momento se cataloga entonces a la CMPP como una IC por disfunción sistólica, y es consecuencia de la creciente utilización de la ecocardiografía como método diagnóstico de primera línea en la gestante con síntomas sugestivos de enfermedad cardiovascular. El European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases redefine las miocardiopatías en el 2007, e incluye a la CMPP dentro de las miocardiopatías dilatadas. Respeto los límites de tiempo antes utilizados, y hace énfasis en la ausencia de enfermedad cardiovascular que evolucione a la dilatación ventricular como criterio diagnóstico.⁸

Con el creciente conocimiento de la enfermedad, y la utilización de métodos de imágenes para evaluar la función ventricular, la HF Association of ESC Working Group on PPCM⁹ redefine nuevamente la enfermedad en el 2010. Esta vez, los límites temporales parecen más amplios, y el diagnóstico no queda limitado al mes anterior, y cinco meses posteriores al parto. Tampoco se condiciona a un valor determinado de FEVI, aunque la demostración de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es obligada.⁹ Lo anterior obedece a la comunicación de casos cada vez más frecuentes, de IC por disfunción sistólica que acontecían fuera del rango temporal "tradicional"; y al uso de valores iniciales de FEVI arbitrarios. Se pretende evitar el subdiagnóstico de la enfermedad. Hoy la CMPP es reconocida como una cardiomiopatía idiopática que se presenta con insuficiencia cardiaca secundaria a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, hacia el final del embarazo, o en los meses que siguen al parto, donde no se encuentra otra causa de IC. Es un diagnóstico de exclusión. El ventrículo izquierdo puede no estar dilatado, pero la FEVI casi siempre es menor de 45 %.⁹

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de la CMPP es desconocida. Esto es consecuencia de la variabilidad en su presentación clínica, desconocimiento de la enfermedad, escasos estudios poblacionales amplios, y el reporte de muy fluctuantes valores de incidencia y prevalencia, tanto por grupos raciales, como por áreas geográficas.^{4,5,10,11} La base de datos del National Hospital Discharge Survey (1990-2002) reporta una incidencia de 1 por cada 3 189 nacidos vivos en los EE.UU.,¹² y datos derivados de series más actuales muestran una tasa de 1 000 a 1 400 nuevos casos por año.¹³ Las mujeres con CMPP tienen mayor edad que aquellas gestantes no afectadas (edad promedio de 29,7 vs. 26,9 años), es más frecuente en afrodescendientes (32,2 % vs. 15,7 %), y se ha relacionado con trastornos hipertensivos de la gestación (22,5 % vs. 5,87 %).^{10,11,12} *Goland* demostró no solo diferencias raciales en la incidencia de la enfermedad, sino en el perfil clínico.¹⁴ En afrodescendientes la enfermedad debuta a menor edad, tiene mayor asociación con la hipertensión durante el embarazo, y generalmente se diagnostica en el postparto, con síntomas más severos, y tasas de recuperación de la FEVI menor, al compararse con otros grupos raciales. De forma similar el *Kaiser Study* muestra una prevalencia de CMPP del 28 % en afroamericanos, comparada con 10 % en otros grupos étnicos.¹⁵

En Europa la incidencia es baja; sin embargo, en otras latitudes parece suceder lo contrario; comunicándose la ocurrencia de un caso por cada 1000 nacidos vivos en Sudáfrica, y hasta uno por cada 299 en Haití.^{4,15,16} Las tasas más elevadas de IC relacionadas con el embarazo y que corresponden al límite temporal de la CMPP se dan en el oeste africano, específicamente en Nigeria. Algunos casos reportados cumplen con los criterios de CMPP, casi todos diagnosticados en el puerperio. La

incidencia tan elevada de algunas localidades más bien puede reflejar influencias socioculturales. En la tribu Hausa del norte nigeriano se informa 1 caso cada 100 embarazos,^{4,17} donde una tradición local produce una sobrecarga de sodio y volumen significativa en el puerperio. Consiste en la ingestión de una sal procedente de un lago, con la creencia que ayuda con la lactancia del neonato. La incidencia y prevalencia en nuestro país es desconocida. Cada año el Servicio Nacional de Cardiopatía y Embarazo valora decenas de mujeres con síntomas sugestivos de IC. Desde el año 2000, solo 29 casos han cumplido los criterios vigentes para el diagnóstico de CMPP, lo que da una incidencia anual de 2,07 nuevos casos por año, con una tasa de 22,6 por cada 1000 pacientes atendidas. Estos datos están muy lejos de la realidad del país, ellos reflejan únicamente la situación de un servicio de referencia nacional para el manejo de la gestante cardiópata, en cuyo registro queda incluido tanto los pacientes propios del centro, como aquellos en los que se solicita interconsulta en otras unidades.

Múltiples factores de riesgo se han propuesto para el desarrollo de CMPP, aunque muy pocos se han validado en estudios epidemiológicos.⁵ Estos incluyen la edad avanzada, multiparidad, embarazo gemelar, toxemia o hipertensión arterial, afrodescendencia, uso de tocolíticos, obesidad, nivel socioeconómico bajo, diabetes, tabaquismo, etc.^{4,5,18,19} Algunos de ellos se clasifican como factores probables: alta paridad, edades reproductivas extremas, y embarazo gemelar; factores emergentes: obesidad, preeclampsia, y genética; factores propuestos: hipertensión, tabaquismo, ancestro africano, y malnutrición.⁵ Unos son incluidos sobre la base de que se comportan como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, otros tienen una relación más clara. Al parecer, la presencia de un solo factor aporta poco riesgo, y agregar otros va incrementando el riesgo de forma exponencial.

Kao y otros¹¹ encontraron 535 pacientes con diagnóstico de CMPP luego de revisar 4 003 914 historias clínicas, y después de realizar un análisis multivariado llegaron a la conclusión de que la CMPP se asoció con la edad mayor de 30 años (30-39 años $p < 0,0001$; 40 y más $p < 0,01$; OR [95 %] de 1,82 [1,48-2,24]); afrodescendencia (OR [95 %] 1,79 [1,37-2,31] $p < 0,0001$), hipertensión (OR [95 %] 6,41 [4,81-8,44] $p < 0,0001$); anemia (OR [95 %] 4,89 [3,95-6,03] $p < 0,0001$), abuso de sustancias (OR [95 %] 4,12 [2,71-6,04] $p < 0,0001$); asma (OR [95 %] 2,23 [1,53-3,15] $p < 0,0001$); enfermedad autoinmune (OR [95 %] 3,61 [1,42-7,43] $p = 0,002$), gestación múltiple (OR [95 %] 2,88 [2,07-3,92] $p < 0,0001$), preeclampsia (OR [95 %] 1,99 [1,78-2,69] $p < 0,0001$), y eclampsia (OR [95 %] 5,93 [2,88-10,9] $p < 0,0001$). En este extenso estudio se hace referencia a nuevas comorbilidades que de manera independiente se relacionaron con CMPP, como la anemia, asma, enfermedad autoinmune y abuso de sustancias (hace referencia al consumo de etanol, anfetaminas, cocaína, y opioides). En 1 364 266 pacientes en los que no se encontró ningún factor de riesgo la prevalencia de la CMPP fue de 0,004 %, aquellos con uno ($n = 1474267$) fue del 0,009 %, con 4 ($n = 18,135$), por ejemplo, del 0,308 %, y cuando estaban presente siete de ellos ($n = 7$), del 12,5 %. Referente a estos "nuevos" factores de riesgo relacionados con CMPP hay que esperar la evidencia derivada de otros estudios futuros, es posible que tengan un peso significativo en la etiopatogenia, o solo actúen para modificar otros presentes. Ya la hipertensión, abuso de sustancias, y enfermedad autoinmune, se han descrito como causa de dilatación ventricular no isquémica, y se han propuesto los mecanismos implicados de daño al músculo cardíaco.^{20,21}

Por otro lado, algunos reportes de casos de Nigeria, Haití, y Sudáfrica, no encuentran asociación entre CMPP y edad avanzada, multiparidad, o uso de tocolíticos.⁴ *Elkayam* comunicó que en los EE.UU. la CMPP no se limita a la raza negra, ni tampoco señaló a la multiparidad como factor de riesgo, observó que 40 % de los nuevos casos se

presentaron en el primer embarazo, y 50 % en los dos primeros.¹⁹ Las pacientes con diagnóstico de CMPP están en riesgo de recidiva de la enfermedad en embarazos futuros.⁵ Las que logran recuperar la FEVI por encima del 55 % tienen mejor pronóstico si vuelven a concebir. Aunque existe evidencia de que en todos los casos se produce una reducción de la FEVI, clínicamente desarrollan más IC o mueren las pacientes con FEVI no recuperada, especialmente con valores inferiores al 30 %.^{4,5,9,10,22} A menor FEVI, más morbilidad y mortalidad en nuevos embarazos. Hay que resaltar que una FEVI normalizada no excluye la probabilidad de IC y muerte, por tanto, la decisión de embarazos futuros descansa en la pareja luego de una correcta explicación de los riesgos. Se han identificado factores asociados a la recuperación de la FEVI, estos son un diámetro del ventrículo izquierdo entre 55 y 60 mm, FEVI mayor del 35 % en el momento del diagnóstico, ausencia de elevación de troponinas cardíacas, niveles plasmáticos bajos de péptidos natriuréticos (BNP), síntomas en el postparto, ausencia de trombo intracavitario, raza distinta a negra, ausencia de bloqueo de rama izquierda, lactancia materna, ausencia de choque cardiogénico, no utilización de dispositivos de asistencia ventricular, y otros.²³⁻²⁷

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La etiología y patogénesis en la CMPP es desconocida. Se han propuesto varias teorías, algunas bien documentadas en investigación básica, han permitido iniciar nuevas intervenciones terapéuticas. En la última década la investigación aplicada también ha aportado valiosa información, que ha puesto a disposición variados estudios de laboratorio que permiten identificar a los pacientes con CMPP. Permite evaluar los resultados del tratamiento, identificar pacientes con mayor riesgo y pocas probabilidades de recuperación. Lo más acertado sería plantear que la CMPP es el resultado de la interacción entre la predisposición genética y varios factores ambientales, en los que es obligado el embarazo.

MIOCARDITIS

Al igual que otras formas de enfermedad del músculo cardíaco, la miocarditis ha sido una candidata a la etiología de la enfermedad. Se plantea que la inmunidad alterada del embarazo predispone a la replicación viral, y algunos virus con afinidad por el tejido miocárdico se han identificado en muestras de biopsias endomiocárdica.^{5,10} Varias series han comunicado los hallazgos histológicos de pacientes vivas o fallecidas por CMPP. Llama la atención la variabilidad en la prevalencia de las lesiones, que fluctúan entre 9 % hasta 62 %. Incluso hay reportes en que los cambios inflamatorios se han observado en un 0 % de los casos hasta un 100 % en otros.^{5,7,10,28} Es por tanto difícil plantear que la miocarditis, viral o no, sea la causa de la CMPP. La prevalencia tan cambiante obedece a que en los estudios revisados tienen criterios de inclusión muy distintos, la población estudiada difiere mucho, así como el momento de realización de las biopsias endocárdicas, o el número de estas. Los estudios de genoma viral en puérperas sin CMPP han mostrado resultados similares a los obtenidos de pacientes con CMPP.⁵ Con estas observaciones no es posible afirmar que la miocarditis es la causa de la enfermedad.

AUTOINMUNIDAD

Desde los años setenta del pasado siglo se ha sugerido que el desarrollo de anticuerpos contra antígenos fetales pueden, por la similitud con antígenos maternos,

atacar células cardíacas maternas sanas. De hecho, ya en la actualidad es posible detectar anticuerpos contra antígenos cardíacos maternos específicos.^{5,7,29} La gama de autoanticuerpos va dirigida contra proteínas contráctiles, así como receptores de la superficie celular fundamentalmente.^{29,30} Los títulos elevados de los mismos se han relacionado con la extensión del daño miocárdico evaluado por imágenes, y tienen valor pronóstico adverso.³⁰ A pesar de la evidencia de autoanticuerpos circulantes en pacientes con CMPP, tampoco es posible diferenciar si ellos son la causa de la enfermedad, o la respuesta inmune que sigue al daño previo que originó cardiomiopatía periparto.

GENÉTICA

La cardiomiopatía periparto ha sido clasificada como una variante no genética de miocardiopatía. Sin embargo, la observación de nuevos casos en hijas, o hermanas de pacientes que desarrollaron la enfermedad llevó a la realización de estudios que probaran el rol de los genes en su desarrollo. Los estudios genéticos han mostrado mutaciones que se relacionan con miocardiopatía dilatada idiopática (MDI).^{31,32} La prevalencia de alteraciones genéticas que originan MDI varía entre un 6 a 16,5 % en las enfermas con CMPP y sus familiares.^{5,10,33} Se ha originado un debate entre los que consideran la CMPP como una forma de MDI familiar, puesta en evidencia por la sobrecarga hemodinámica del embarazo, y quienes defienden la idea de que se trata de enfermedades distintas.

Es la opinión de los autores que, en un número reducido de casos es posible que se trate de formas idiopáticas de miocardiopatía que se manifiesta en el curso del embarazo, siempre que se demuestre alteraciones de genes relacionados con MDI, pero consideramos que son entidades distintas. Esta afirmación la hacemos luego de valorar la posición de expertos que concuerdan en que la incidencia de CMPP es mucho mayor que la incidencia esperada de la MDI, así como el hallazgo de miocarditis.³⁴ También la evolución temporal, complicaciones, y el pronóstico a largo plazo difieren totalmente. De hecho, hasta un 50 % aproximado de las pacientes con CMPP logran recuperar la FEVI sin evidencia futura de enfermedad, elementos no observados en la variedad idiopática. Consideramos, como mencionamos antes, que la CMPP es una forma de miocardiopatía mixta, con un componente tanto genético como adquirido.^{5,9-11,14,32,34}

INFLAMACIÓN

Elevaciones en los niveles séricos de marcadores de inflamación se han identificado en pacientes con CMPP. Estos incluyen la proteína C reactiva (PCR), interferón gamma (INF γ), interleucina 6 (IL-6), entre otros.⁵ La PCR y la PCR de alta sensibilidad tienen niveles normales o ligeramente elevados en el embarazo normal, sin embargo, muestran una elevación significativa en pacientes con CMPP comparada con el control. Los valores de INF γ se reducen progresivamente en el embarazo, pero se elevan considerablemente en la CMPP, junto con los de LDL oxidada, que es un marcador de estrés oxidativo. La LDL oxidada tiene un incremento leve a medida que transcurre el embarazo. Algunos de estos estudios han vinculado los incrementos en los marcadores de inflamación con pronóstico desfavorable. Aún no se conoce si son causa o consecuencia de la CMPP.^{26,35}

TEORÍA NUTRICIONAL Y HORMONAL

Se especuló que la desnutrición podría jugar un papel en la aparición de CMPP. La observación de CMPP en pacientes con evidencia de desnutrición parece estar más relacionada con las condiciones socioeconómicas de poblaciones con alta prevalencia de CMPP, que con alteraciones nutricionales en sí.^{5,10} La enfermedad también se presenta en pacientes bien nutridas, y la evaluación de micronutrientes como vitamina A, B₁₂, C, beta carotenos, selenio y otros no ha sido concluyente.²⁸ Los estudios que muestran la deficiencia de selenio en algunas regiones en África como causa de CMPP parecen ser más bien un elemento casual. Se estima que las variaciones geográficas en los niveles de selenio son congruentes con los niveles del suelo. En la actualidad, no se considera a los trastornos nutricionales como etiología probable de la enfermedad.^{5,28,36,37} Debido a que el embarazo es el desencadenante de la CMPP se asumió durante algún tiempo que las hormonas circulantes derivadas de la placenta constituían la causa del síndrome; sin embargo, no existe evidencia de que las hormonas placentarias, por sí mismas justifiquen el daño agudo al músculo cardíaco.^{6,16,28}

ESTRÉS OXIDATIVO - CATEPSINA D - PROLACTINA

En los últimos años, a partir de los resultados de 2 grupos de investigadores,^{38,39} una nueva teoría ha intentado explicar el origen de la CMPP. Es la opinión de los autores que, el modelo propuesto encierra la compleja interrelación entre la genética y el ambiente, es un modelo lógico, y que con la investigación posterior (básica como aplicada) se ha consolidado más como posible etiología de la CMPP. En este se describe el complejo vínculo entre la placenta, hipófisis, cardiomiocitos, células endoteliales y el intersticio. Aunque aún no es totalmente comprendido, ya algunas intervenciones derivadas de esta teoría han comenzado a dar resultados en la práctica clínica.

Hilfiker-Kleiner y otros³⁸ observaron que la carencia del factor de transcripción 3 (STAT3) en miocitos de ratones originaba la aparición de un síndrome similar a la CMPP, y provocaba la muerte en una proporción de los mismos en las semanas que seguían al parto. La probabilidad de morir aumentaba en embarazos subsiguientes. El STAT3 promueve la transcripción de genes que codifican proteínas antimuerte celular (BCL-XL) y antioxidantes, como la enzima manganeso superóxido dismutasa (MnSOD). La disminución de la MnSOD causa una acumulación excesiva de radicales libres que permiten la expresión e incremento de la actividad de la catepsina D. La catepsina D es una enzima proteolítica que fractura la prolactina en un fragmento de 16kDa (16kDa-PRL), un antiangiogénico y proapoptótico. Los investigadores llamaron la atención de que la densidad de capilares en el músculo cardíaco de los ratones enfermos era considerablemente menor que controles sanos.

El otro grupo de investigadores³⁹ llegó a la conclusión de que un defecto en la angiogénesis es la alteración primaria que causa CMPP. Similar a la falta de actividad del STAT3, estudiaron que la ausencia del coactivador de la transcripción PGC1 α se acompañaba de un pobre desarrollo de los capilares cardíacos. El PGC1 α estimula la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Resulta muy interesante que en mujeres con CMPP se ha demostrado que los niveles de VEGF pueden disminuir por la presencia de un antagonista soluble (sFLT1), que es secretado por la placenta.⁴⁰

La comunicación de estas observaciones motivó la investigación del eje catepsina D - 16kDa-PRL, y de otros posibles mecanismos implicados. Migró de la investigación básica a comprobar estos hallazgos en mujeres con CMPP, y conllevó a la introducción de nuevas modalidades de tratamiento con la intención de reducir los niveles de 16kDa-PRL. Hoy se conoce que el fragmento de 16kDa de prolactina induce la

expresión de micro ARN (miR-146a) que inhibe la proliferación de células endoteliales y produce su muerte.⁴¹ Además, la célula endotelial excreta miR-146a que es absorbido por los miocardiocitos, los cuales carecen de esta sustancia, y en ellos reduce su metabolismo y función, a través de su diana el ERBB4. Finalmente se demostró que las pacientes con CMPP, y no otras formas de miocardiopatía dilatada, tienen niveles séricos elevados de miR-146a, por lo que pudiera considerarse al miR-146a como un biomarcador para cardiomiopatía periparto.

Por la necesidad de identificar biomarcadores que establezcan el diagnóstico de CMPP, su pronóstico, y posible impacto de la terapéutica, otros estudios han profundizado en los mecanismos intracelulares del daño al miocardiocito y célula endotelial. En la evolución de la enfermedad cardiovascular el daño al endotelio es constante. Las células activadas y en apoptosis liberan vesículas cargadas de micropartículas (MP). *Walenta* y otros⁴² fueron los primeros en demostrar un patrón típico de elevación de las MP propio de la CMPP. Las micropartículas endoteliales (MPE) demuestran daño endotelial en el curso de la CMPP. MP derivadas de plaquetas (MPP), monocitos (MPm), y leucocitos (MPI) dan inicio a inflamación, agregación plaquetaria y formación de trombo.⁴²⁻⁴⁴ Desde antes se considera que la elevación de MP en mujeres con preclamsia es expresión de intensa inflamación de la pared vascular.⁴⁵ La elevación de MPE y MPP sigue un patrón característico que diferencia la CMPP de mujeres sanas, y con otras formas de disfunción sistólica miocárdica.⁴² Por lo anterior, puede afirmarse que, en mujeres con disfunción cardíaca sugerente de CMPP, los niveles elevados de catepsina D, 16 kDa-PRL, miR-146a, MPE y MPP, pueden identificar pacientes con CMPP y ayudan a excluir otras formas de insuficiencia cardíaca sistólica. Algunas series han dado valor pronóstico adverso a las elevaciones de estos marcadores, han reportado la disminución de estos, que siguen luego del comienzo del tratamiento, con la consecuente mejoría de la FEVI y recuperación de las pacientes.^{9,10,25,26,42} Profundizar en este aspecto va más allá de la intención de este artículo, y creemos que falta aún suficiente evidencia como para establecer criterios.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los principios de tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) aguda o crónica no varían en la gestante. Solo es necesario evitar algunos fármacos que se contraindican durante el embarazo, y modificar el uso de otros conociendo los efectos que producen tanto en la madre, como en el feto.

Insuficiencia cardíaca aguda : en este caso el tratamiento debe ser urgente. En caso de edema pulmonar debe administrarse oxígeno por catéter nasal o máscara, con el objetivo de mantener la saturación arterial de O₂ (SatO₂) ≥ 95 %. De no lograrse se utiliza ventilación no invasiva con presión positiva al final de la expiración sino compromete la precarga ventricular. La ventilación invasiva está indicada en los casos en que fracasan las medidas anteriores. El sulfato de morfina es seguro en el embarazo, pero su administración cercana al parto puede inducir sedación y apnea en el recién nacido. La administración de furosemida intravenosa (20-40 mg) alivia la congestión y sobrecarga de volumen. Los nitratos intravenosos son útiles para reducir la poscarga y precarga ventricular cuando la presión sistólica es mayor de 110 mmHg. Entre 90 - 110 mmHg deben emplearse con precaución. Con estados de

bajo gasto cardiaco, con síntomas y signos de hipoperfusión, el uso de inotrópicos está indicado (categoría de riesgo FDA: dopamina C, dobutamina B, milrinona C). Si los cuidados anteriores fracasan, se utilizan dispositivos de asistencia ventricular, y debe comenzarse un protocolo de trasplante cardiaco, especialmente en casos de debut con formas de choque extremo y no respuesta al tratamiento. Lo anterior es aplicable tanto en pacientes gestantes, como puérperas.^{4,9} En caso de embarazo, la gravedad del cuadro determina el fin o la progresión del embarazo. Generalmente en casos inestables la gestación termina luego de la discusión entre intensivistas, cardiólogos, obstetras, anestesiastas, pediatras, etc.

Insuficiencia cardiaca crónica : se trata según las pautas de tratamiento actuales.^{46,47} Se restringe la ingestión de sodio y agua. Es recomendable evitar el reposo absoluto y estimular actividad física ligera para disminuir el riesgo de trombosis venosa y embolismo pulmonar. En caso de que la paciente esté embarazada, deben evitarse los inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina II (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), y el inhibidor directo de la renina aliskiren. La toxicidad de los fármacos que antagonizan el sistema renina - angiotensina - aldosterona (SRAA) es fundamentalmente sobre el desarrollo renal fetal, aunque también producen oligohidramnios, restricción del crecimiento fetal (RCIU), prematuridad, malformaciones óseas y contractura de miembros, hipoplasia pulmonar, anuria fetal y muerte.¹⁰ El antagonista de la aldosterona espironolactona se debe evitar por los efectos antiandrogénicos descritos, especialmente en el primer trimestre. Cuando sea necesario el tratamiento vasodilatador durante el embarazo, la combinación de nitratos e hidralazina (categoría de riesgo FDA C) es útil. Durante el puerperio, el uso de IECA y ARA-II es seguro. Hay muy poca experiencia con el aliskiren.^{4,9,10}

Los diuréticos se indican cuando hay evidencia clínica o radiológica de sobrecarga de volumen. Se prefieren los de asa como la furosemida (categoría de riesgo FDA C). Puede emplearse en el embarazo y puerperio, con vigilancia del bienestar fetal, ya que reducen el flujo sanguíneo placentario. Los β bloqueadores aprobados para el tratamiento de la IC como metoprolol, carvedilol, y bisoprolol son seguros tanto en el embarazo como en el puerperio (categoría de riesgo FDA C). El atenolol (categoría de riesgo FDA D) debe evitarse si es posible. Tienen efecto de clase y pueden provocar RCIU, bajo peso al nacer, hipoglucemia, bradicardia fetal y neonatal, agravar el íctero, apnea, entre otros. Se prefieren los bloqueadores β_1 selectivos que no inducen dinámica uterina. Son compatibles con la lactancia materna, aunque se excretan en la leche materna. La digoxina (categoría de riesgo FDA C) se ha empleado durante el embarazo con frecuencia, para el tratamiento de enfermedades maternas y fetales, sin evidencia de daño. Es excretada en la leche materna, y se puede administrar durante la lactancia. En el embarazo se requieren dosis mayores por su gran distribución en todos los líquidos corporales y excreción renal aumentada, pero la dosis ideal debe ajustarse por los niveles de digoxinemia, ya que los síntomas de toxicidad son confusos en la gestante.^{4,5,9,10} Es obligado informar al neonatólogo, y solicitar su presencia cuando la paciente cercana al parto, o en trabajo de parto recibe fármacos β -bloqueadores, narcóticos, lidocaína para tratamiento de arritmias, anticoagulantes dicumarínicos, u otros que atraviesan la barrera placentaria y causan complicaciones neonatales.

BROMOCRIPTINA (BCT)

Basándose en que el fragmento 16kDa-PRL derivado de la fractura de la prolactina está implicado en la génesis de la enfermedad, *Sliwa y otros*⁴⁸ utilizaron por vez primera la BCT añadido al tratamiento estándar de IC en 10 mujeres con CMPP. La BCT es un agonista del receptor de dopamina D2, que bloquea la producción de

prolactina. Se indicó 2,5 mg cada 12 horas por 2 semanas, seguido de una dosis de 2,5 mg al día por 6 semanas. Al compararse con el control, en el grupo BCT la tasa de recuperación de la función ventricular fue mayor (31 % vs. 9 %, $p= 0,012$). También observaron una disminución de la tasa de mortalidad (1 vs. 4) y mejoría de la capacidad funcional a los 6 meses. Este estudio con muchas limitaciones, fundamentalmente el poco número de pacientes, llamó la atención sobre el uso de medicamentos específicamente dirigidos a la probable etiología de la enfermedad. La BCT tiene efectos secundarios importantes. Por lo que se comenzaron a realizar nuevos ensayos para validar estas observaciones. Algunas series han comunicado efectos beneficiosos con el uso de BCT.^{4,9,49} En nuestro servicio comenzamos la administración de BCT añadido al tratamiento estándar con buenos resultados (resultados pendientes de publicación). Reconocemos que es necesario aún datos provenientes de grandes ensayos clínicos para establecer recomendaciones.

ANTICOAGULACIÓN

La anticoagulación está indicada desde el momento del diagnóstico hasta que la FEVI sea mayor del 35 %. La CMPP cursa con frecuencia con trombos intracardiacos (señalado como un factor de pronóstico adverso), en este caso estaría igualmente indicada, así como ante la presencia de fibrilación auricular, o embolia previa. El estado hipercoagulable del embarazo y puerperio se extiende hasta casi 8 semanas posparto. La utilización de heparinas (no fraccionada o de bajo peso molecular) es segura. La warfarina se relaciona con embriopatía por warfarina en el primer trimestre, y otras lesiones del SNC si se administra después. Ambos grupos de anticoagulantes pueden utilizarse en la lactancia, pues no se excretan en la leche materna.

OTROS

Se ha estudiado la pentoxifilina (que reduce los niveles circulantes de factor de necrosis tumoral y apoptosis), inmunoglobulinas, esteroides, etc. Hasta la fecha no hay evidencia de que estos fármacos mejoren la mortalidad y el pronóstico en mujeres con CMPP.

LACTANCIA MATERNA Y EMBARAZOS FUTUROS

La lactancia materna es un estimulante potente de la secreción de prolactina, hormona implicada en la fisiopatología de la enfermedad. Parece razonable evitar la lactancia materna en mujeres con diagnóstico de CMPP.⁵ Por otro lado, la administración de BCT suprime la lactancia. Por estas razones como protocolo, en nuestro servicio contraindicamos la lactancia a mujeres con CMPP. Además, en el momento de la evaluación inicial, donde generalmente nos vemos involucrados, las pacientes están en condiciones graves o críticas no aptas para la lactancia. Sin embargo, *Elkayam*¹⁰ considera que debido a los efectos beneficiosos de la lactancia materna en el recién nacido esta no debe abandonarse. Un estudio reciente señala que mujeres que lactaron no tuvieron consecuencias adversas, y por el contrario, en ellas se observó una tasa mayor de recuperación de la FEVI. Una explicación dada a esta observación son los efectos contrarios al 16 kDa-PRL de la hormona prolactina íntegra.^{10,50}

No aconsejamos embarazos futuros en aquellas mujeres que sobreviven. Casi la mitad de los casos logra recuperar la FEVI.^{4,10} Está bien documentada la recidiva en

un porcentaje importante de pacientes.^{10,51-53} Algunas series señalan una incidencia de complicaciones de aproximadamente un 30 %.^{51,52} Otros trabajos han observado deterioro de la FEVI en la mayoría de los casos con embarazos futuros,¹⁰ aunque no en todos con síntomas graves o mortalidad asociada. Las pacientes con probabilidades de tener síntomas graves o de morir son aquellas con FEVI reducida, sobre todo si esta se encontraba por debajo del 30 % antes del embarazo. Basados en estos hallazgos algunos autores orientan a la pareja, y no contraindican de forma absoluta una nueva gestación en mujeres con recuperación de la FEVI, especialmente en aquellas con FEVI \geq 55 %.¹⁰ Debe explicarse también a la pareja, que una FEVI normal no es garantía de ausencia de complicaciones y muerte.

CONCLUSIONES

Aunque la CMPP es una enfermedad poco frecuente, su incidencia ha aumentado a medida que se reconocen casos con síntomas más sutiles, y están disponibles métodos de imagen para la evaluación de la función ventricular. No es raro que pase inadvertida. Es por ello que llamamos la atención ante la aparición de disnea, taquicardia, cansancio, fatiga fácil, intolerancia al decúbito, u otros síntomas que, aunque normales en el embarazo, parezcan desproporcionados para la edad gestacional, o que se inicien en el puerperio.

La etiología de la enfermedad es aún desconocida. La nueva teoría de la cascada prolactina -catepsina D, sugiere que la utilización de fármacos específicos pudiera mejorar el pronóstico de estas pacientes. Ya se está investigando sobre otras dianas terapéuticas del eje descrito; aunque es temprano para establecer conclusiones precisas. Con la creación de registros internacionales de CMPP, y la investigación en curso, nueva evidencia sobre patofisiología, genética, tratamiento y pronóstico estará disponible en los próximos años.

Conflicto de intereses

Los autores no delcaran conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virchow R. Sitzung der Berliner Geburtshilflicher Gessellskhalt. l'influence réciproque de la grossesse et des maladies du Coeur. [tesis]. Paris; 1880.
2. Porak C. De l'influence réciproque de la grossesse et des maladies du Coeur. [tesis]. Paris; 1880.
3. Gouley BA, McMillan TM, Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. Am J Med Sci. 1937;19:185-99.
4. Karaye, KM, Henein MY. Peripartum cardiomyopathy: A review article. Int J Cardio. 2013;164:33-8.

5. Blauwet LA, Cooper LT. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2011; 97:1970e1981. doi:10.1136/heartjnl-2011-300349.
6. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971;44:964-8.
7. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA*. 2000;283:1183e8.
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6.
9. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):767-78.
10. Elkayam U. Clinical Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy in the United States: Diagnosis, Prognosis, and Management. *JACC*. 2011;58(7):659-70.
11. Kao DP, Hsich E, Lindenfeld J. Characteristics, Adverse Events, and Racial Differences Among Delivering Mothers With Peripartum Cardiomyopathy. *JACC:Heart Failure*. 2013;1(5):409-16.
12. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang AS, Lemery R, Green MS, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006 Jun. 15;97(12):1765-8.
13. Givertz MM. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;127:e622-e626.
14. Goland S. Differences in Clinical Profile of African-American Women With Peripartum Cardiomyopathy in the United States. *J Cardiac Fail*. 2013;19:214e218.
15. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(2):302-4.
16. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop Doct*. 1995;25:118-23.
17. Sanderson JE, Adesanya CO, Anjorin FI, Parry EHO. Postpartum cardiac failure-heart failure due to volume overload? *Am Heart J*. 1979;97:613-21.
18. Goland S, Modi K, Bitar F. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2009;15:645e50.
19. Elkayam U, Akhter MW, Singh H. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111:2050e5.

20. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:453-62.
21. Maisch B, Richter A, Sandmüller A, Portig I, Pankuweit S. BMBF Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz.* 2005;30:535-44.
22. Habli M, O'Brien T, Nowack E. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:415.e1e5.
23. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang R. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol.* 1999;94:311-6.
24. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:182-8.
25. Safirstein JG, Ro AS, Grandhi S, Wang L, Fett JD, Staniloae C. Predictors of left ventricular recovery in a cohort of peripartum cardiomyopathy patients recruited via the internet. *Int J Cardiol.* 2012;154(1):27-31.
26. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, et al. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:861-8.
27. Hu CL, Li YB, Zang JM, et al. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Heart.* 2007;93:488 -90.
28. Ntusi NBA, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2009;131:168-79.
29. Warraich RS, Sliwa K, Damasceno A, et al. Impact of pregnancy related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2005;150:263e9.
30. Liu J, Wang Y, Chen M, Zhao W, Wang X, et al. The Correlation between Peripartum Cardiomyopathy and Autoantibodies against Cardiovascular Receptors. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e86770.doi:10.1371.
31. Fett JD, Sundstrom BJ, Ansari AA, Etta King M. Mother-daughter peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2002;86:331-2.
32. Baruteau AE, Leurent G, Schleich JM, Gervais R, Daubert JC, Mabo P. Can peripartum cardiomyopathy be familial? *Int J Cardiol.* 2009;137:183-5.
33. Haghikia A. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2013;108:366.
34. Karaye KM, Henein MY. Peripartum cardiomyopathy: A review article. *International Journal of Cardiology.* 2013;164:33-8.

35. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J*. 2006;27:441e6.
36. Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, Combs GF. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int J Cardiol*. 2002;86:311-6.
37. Cenac A, Simonoff M, Moretto P, Djibo A. A low plasma selenium is a risk factor for peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Sahelian Africa. *Int J Cardiol*. 1992;36:57-9.
38. Hilfiker-Kleiner D. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589-600.
39. Patten IS. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012;485(7398):333-8.
40. Yang Y, Rodríguez JE, Kitsis RN. A microRNA links prolactin to peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123(5):1925-7.
41. Halkein J. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123(5):2143-54.
42. Walena K. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2012;33:1469-79.
43. Horstman LL, Ahn YS. Platelet microparticles: a wide-angle perspective. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999;30:111-42.
44. Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, Jy W, Jimenez JJ, Ahn E, Horstman LL, Soriano AO, Zambrano JP, Ahn YS. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1467-71.
45. Meziani F, Tesse A, David E, Martinez MC, Wangesteen R, Schneider F, Andriantsitohaina R. Shed membrane particles from preeclamptic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility. *Am J Pathol*. 2006;169:1473-83.
46. Yancy CW. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
47. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Aguda y Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(10):938.e1-e59.
48. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof of concept pilot study. *Circulation*. 2010;121:1465-73.

49. Habedank D, Kuhnle Y, Elgeti T, Dudenhausen JW, Haverkamp W, Dietz R. Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1149-51.
50. Cooper LT, Mather PJ, Alexis JD, Pauly DF, Torre-Amione G, Wittstein IS, et al. Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy: Prospective Comparison With Recent Onset Cardiomyopathy in Men and Nonperipartum Women. *J Cardiac Fail.* 2012;18:28-33.
51. Habli M, O'Brien T, Nowack E, Khoury S, Barton JR, Sibai B. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:415.e1-5.
52. Elkayam U, Tummala PP, Rao K. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2001;334:1567-71.
53. Rasmusson KD, Budge D, Alharethi R. Long-term outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy and no recovery of left ventricular function. *J Card Fail.* 2010;16:S97.

Recibido: 2 noviembre 2015.
Aprobado: 17 enero 2016.

Jesús Ernesto Pérez Torga. Servicio Nacional de Cardiopatía y Embarazo. Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro". Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: jesusept@infomed.sld.cu