

## CARDIOLOGÍA

## MIOCARDIOPATÍA PERIPARTO

Erick Méndez Ramírez\*

## SUMMARY

Peripartum cardiomyopathy is idiopathic heart failure occurring in the absence of any determinable heart disease during the last month of pregnancy or the first 5 months postpartum. The incidence varies worldwide but is high in developing nations; the cause of the disease might be a combination of environmental and genetic factors. The prevalence of mutations associated with familial dilated cardiomyopathy genes in patients with peripartum cardiomyopathy suggests an overlap in the clinical spectrum of these 2 diseases. Treatment for peripartum

cardiomyopathy includes conventional pharmacologic heart failure therapies. Targeted therapies (such as intravenous immunoglobulin, pentoxifylline, and bromocriptine) have shown promise in small trials but require further evaluation. Fortunately, despite a mortality rate of up to 10% and a high risk of relapse in subsequent pregnancies, many patients with peripartum cardiomyopathy recover within 3 to 6 months of disease onset.

## INTRODUCCIÓN

Los principales cambios fisiológicos durante la gestación

son el incremento del volumen plasmático, la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y el descenso de las resistencias periféricas. El incremento del volumen sanguíneo (30-50%) es un proceso adaptativo, inducido por la demanda metabólica del feto, que empieza en la sexta semana de gestación, alcanza su máximo entre las semanas 20 y 24 y se mantiene hasta el parto. A medida que este volumen plasmático aumenta, se produce un aumento paralelo del gasto cardiaco (GC) (30-50%). Al principio de la gestación, este incremento es atribuible al volumen sistólico, mientras que, con el avance de la gestación, el aumento de la frecuencia cardiaca

---

\* Médico General.

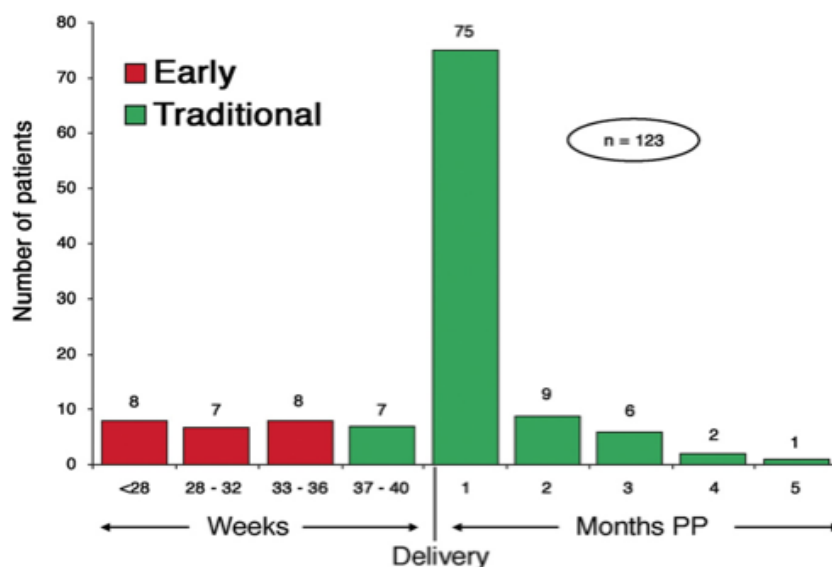
constituye el factor predominante (16). Los diámetros ventriculares aumentan ligeramente, aunque se mantienen dentro del límite de la normalidad. La contractilidad del ventrículo izquierdo se deprime ligeramente, pero la fracción de eyección se mantiene, dadas las condiciones de precarga y poscarga. Las velocidades transvalvulares aumentan debido al estado hiperdinámico y la presencia de insuficiencia valvular ligera es normal (3). El diámetro de la raíz aórtica también aumenta durante el embarazo (12). Las gestaciones en madres cardiopatas se han asociado también a mayor incidencia de parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal y una mortalidad perinatal cercana al 18%. En el mayor estudio multicéntrico existente, llevado a cabo en Canadá en gestantes con cardiopatía (CARPREG), se ha examinado la frecuencia y los predictores de complicaciones cardiovasculares. Se estudio a 562 mujeres durante 617 embarazos. La frecuencia de complicaciones cardiovasculares durante el embarazo fue del 13%, la mitad de ellas en el periparto, y las principales complicaciones fueron la insuficiencia cardíaca y las arritmias(17)(18).

## DEFINICIÓN

El fallo cardíaco asociado con el

embarazo fue descrito y definido como una forma de miocardiopatía por primera vez en 1937(9). En 1971 Demakis et al, publicó datos acerca de 27 pacientes con miocardiopatía asociada con el embarazo que se presentaba en el periodo periparto(4), con lo cual definió la miocardiopatía periparto basado en los siguientes criterios: 1. Desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) en el último mes de embarazo o dentro de los 5 meses posparto, 2. Ausencia de una causa identificable de IC, 3. Ausencia de cardiopatía demostrable antes del último mes de embarazo. Actualmente esta definición ha sido modificada; la Sociedad Europea de Cardiología la define la PPCM (Peripartum

cardiomyopathy) como una miocardiopatía idiopática la cual presenta insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción del ventrículo izquierdo al final del embarazo o en los meses siguientes al posparto (20). Un grupo de trabajo conformado por National Heart, Lung, and Blood Institute and the Office of Rare Diseases establecieron un nuevo criterio diagnóstico basado en la ecocardiografía: “disfunción sistólica demostrable por ecocardiografía con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 45% (15). La PPCM se diagnostica principalmente en el periodo periparto y la presentación temprana de esta condición es muy infrecuente (figura1) (1).



**FIGURA 1 Time of Diagnosis of PPCM in 123 Patients**

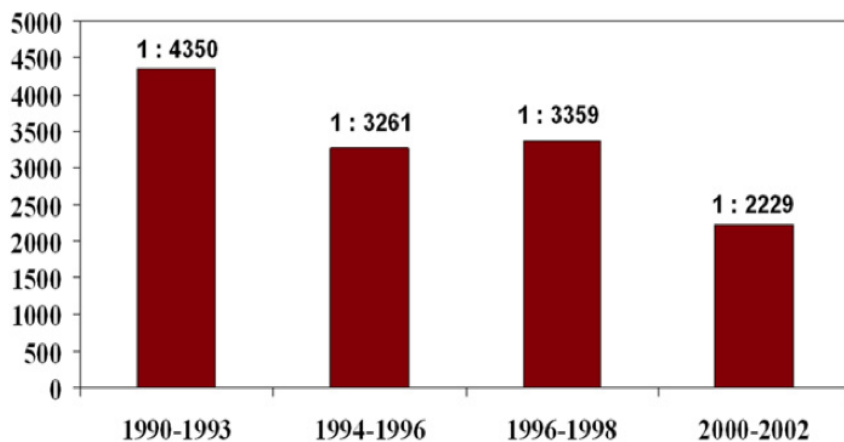
Red bars represent 23 patients with diagnosis before the last month of pregnancy. Green bars represent 100 patients diagnosed in the last month of pregnancy or the 5-month postpartum. PP \_ postpartum; PPCM \_ peripartum cardiomyopathy. Adapted from Elkayam et al. (5)

## EPIDEMIOLOGÍA

Una serie de estudios recientes han proporcionado información sobre la incidencia de PPCM en Estados Unidos, la cual va de 1:1149 a 1:4350 con una media de 1:3186 nacimientos(15). Mielniczuk et al, han reportado una tendencia al aumento en la incidencia en relación al tiempo de 1:4350 en 1990 a 1993 a 1:2229 en 2000 a 2002; este aumento en la incidencia de PPCM en los EE.UU. podría estar en relación al aumento de la edad materna, mayor tasa de embarazos gemelares secundario a técnicas de reproducción y a un mayor reconocimiento de la enfermedad, (figura 2) (13)

todavía; la multiparidad, la edad materna mayor a 30 años, embarazos gemelares, historia de hipertensión, preeclampsia y eclampsia se han asociado con una mayor incidencia de PPCM; las mujeres con descendencia afroamericana tienen un riesgo relativo de 15.7 veces mayor que la mujeres no afroamericanas (OR 15.7, intervalo de confianza de 95%). Cada día se cuenta con más datos que sugieren que la inflamación y los mecanismos genéticos están muy relacionados; informes de altas concentraciones de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ), interferon  $\gamma$ , interleucina 6, proteína C reactiva (PCR), y APO 1 en la PPCM sugieren un

activador de la transcripción 3 (STAT3) gen responsable de la protección del estrés oxidativo causa miocardiopatía periparto (19). La PPCM ha sido clasificada como una forma de miocardiopatía dilatada no genética; sin embargo Morales et al realizó una búsqueda sistemática de 110 mujeres de 520 familias con diagnóstico de miocardiopatía dilatada, de estas 45 pacientes tenían antecedentes de PPCM y 19 de ellas tenían alteraciones genéticas compatibles con miocardiopatía dilatada. Esta observación fue respaldada por un estudio europeo que encontró PPCM en un 6% de 90 familias con miocardiopatía dilatada(14) (23).



**Figura 2 Change in the Incidence of PPCM Over Time**  
PPCM \_ peripartum cardiomyopathy. Data derived from Mielniczuk et al. (13).

## ETIOLOGÍA Y CONDICIONES ASOCIADAS

No se han identificado factores específicos de la PPCM

proceso inflamatorio subyacente para el desarrollo fisiopatológico de la miocardiopatía periparto. Se ha demostrado en cardiomiocitos bovinos que la supresión de transducción de señales y el

## PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNOSTICO

Típicamente la PPCM se produce en los primeros 4 meses posparto, menos del 10% de los casos ocurren preparto; los síntomas más comunes incluyen disnea, tos, ortopnea, hemoptisis, disnea paroxística nocturna. La mayoría de la pacientes afectadas tienen una clase funcional NYHA III o IV, los síntomas adicionales pueden incluir fatiga, malestar general, astenia, palpitaciones, dolor torácico y abdominal e hipotensión postural. El diagnóstico requiere de una gran sospecha debido a que los síntomas de la PPCM pueden

ser confundidos con cambios fisiológicos asociados a embarazo avanzado. Los signos más comunes son desplazamiento del impulso apical, presencia de S3 y evidencia de insuficiencia mitral o tricuspídea, crépitos pulmonares, hepatomegalia y edemas podálicos. No hay signos patognomónicos en el EKG, los cambios más comunes son hipertrofia ventricular izquierda, anormalidades en el segmento ST; algunas veces se identifican cambios en relación a complicaciones como sería el caso de fibrilación auricular, flutter, prolongación del PR y bloqueos de rama. La radiografía de tórax incluye cardiomegalia, congestión venosa pulmonar, edema pulmonar con o sin derrame pleural.

El ecocardiograma es esencial para el diagnóstico, los hallazgos comúnmente encontrados son disminución global de la contractibilidad mas dilatación sin hipertrofia, dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole mayor de 2.7cm/m<sup>2</sup>, M-mode fractional shortening menor 30%, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 0,45 (10). La resonancia magnética permite el diagnóstico preciso de miocarditis (como proceso inflamatorio), necrosis y trombos en el ventrículo izquierdo, además de las mediciones precisas de los volúmenes ventriculares, el agente de contraste Gadolinio es mejor evitarlo preparto debido a

que puede atravesar placenta. La biopsia endomiocárdica es una técnica altamente específica pero por su naturaleza invasiva no se considera como herramienta de primera línea para el diagnóstico; esta podría ser considerada cuando la miocarditis es altamente sospechada o falta de mejoría clínica de la insuficiencia cardíaca 2 semanas después de iniciado el tratamiento. En diferentes estudios se ha determinado que los niveles de (NT-proBNP) son significativamente mal altos en las mujeres con PPCM en comparación al control de mujeres sanas(22).

## TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico estándar para la insuficiencia cardíaca crónica y aguda incluye el uso de varios medicamentos incluyendo: diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina, beta bloqueador, espinolactona, digoxina, vasodilatadores iv y/o VO e inotropos. En general el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con PPMC debería seguir las recomendaciones actuales sobre manejo de insuficiencia cardíaca, a pesar de esto hay que tener precaución del uso de medicamentos para prevenir efectos secundarios al

feto o al lactante (tabla1)(11).

## Tratamiento experimental

*Inmunoglobulina.* Bozkurt et al, agregaron inmunoglobulina intravenosa al tratamiento convencional de insuficiencia cardíaca en 6 mujeres con diagnóstico de PPCM a una dosis de 2g/kg dada a 1g/kg por día por dos días consecutivos; y reportaron un incremento significativo en la mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en comparación al grupo de mujeres con tratamiento convencional (incremento de 26±8 en la fracción de eyección VS 13± 13, p=0.42) (2).

*Pentoxifilina.* En un ensayo aleatorizado de PPCM, a 29 pacientes se les administró pentoxifilina 400mg 3 veces al día, mientras que las 30 pacientes control recibieron tratamiento convencional; a los 6 meses el grupo de pacientes tratado con pentoxifilina mostró un claro beneficio en la supervivencia sobre el grupo control. Estos beneficios se atribuyen a la disminución FNT- $\alpha$ , PCR, FAS/apo-1(21).

*Bromocriptina.* El bloqueo de la prolactina genera mejorías en el estrés oxidativo mediado por efectos antiangiogénicos y proapoptóticos de 16-kDa, forma que se ha visto relacionada con el desarrollo de PPCM. La bromocriptina genera mejorías en



**TABLE II.** Safety Profile of Drugs during Pregnancy and Lactation

Drug Name	Class	
	During Pregnancy	During Lactation
Hydrochlorothiazide	B <sup>a</sup>	AAP-compatible
Furosemide	C <sup>b</sup>	Continue feeding
Lisinopril	D <sup>c</sup>	Discontinue feeding
Losartan	D	Discontinue feeding
Hydralazine	C	AAP-compatible
Nitroglycerin	C	Unknown/caution
Nitroprusside	C	Unknown
Dopamine	C	Unknown
Dobutamine	B	Unknown
Milrinone	C	Unknown/caution
Epinephrine	C	Unknown
Norepinephrine	C	Unknown
Digoxin	C	AAP-compatible
Metoprolol	C	AAP-compatible
Carvedilol	C	Discontinue feeding
Amlodipine	C	Not recommended
Quinidine	C	Continue feeding
Procainamide	C	AAP-compatible
Warfarin	X <sup>d</sup>	AAP-compatible
Enoxaparin	B	Caution
Intravenous immuno-globulin	C	Unknown
Pentoxifylline	C	Discontinue feeding
Bromocriptine	B	Discontinue feeding

AAP = American Academy of Pediatrics

<sup>a</sup>Class B: Animal reproduction studies have failed to show a risk to the fetus, and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women; or animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

<sup>b</sup>Class C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in human beings, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite risks.

<sup>c</sup>Class D: Positive evidence of human fetal risk has been shown by adverse-reaction data from investigational or marketing experience or studies in human beings, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite risks.

<sup>d</sup>Class X: Studies in animals or human beings have shown fetal abnormalities or there is positive evidence of human fetal risk on the basis of adverse-reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

la función del ventrículo izquierdo, menor tasas de mortalidad, y clases funcionales de NYHA menores en comparación al tratamiento convencional, actualmente no hay

estudios grandes que demuestren estos beneficios por lo cual la FDA no recomienda su uso para el tratamiento de PPCM.

*Cardiodesfibrilador implantable.*

Debido al aumento en el riesgo de arritmias en el puerperio, y de muerte súbita en pacientes de alto riesgo se puede considerar los ICDs (implantable cardioverter-defibrillators), sin embargo solo se recomienda ICDs en pacientes con disfunción ventricular izquierda persistente pese a tratamiento farmacológico optimo.

## PRONÓSTICO

La recuperación de la PPCM es definida como la recuperación de fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor de 0.50, o una mejoría mayor de 0.20; la recuperación suele producirse entre 3 y 6 meses después del parto y puede ser variable, aproximadamente el 50% de las enfermas tienen una recuperación completa o casi completa de la función cardiaca, en el otro 50% hay deterioro clínico continuo que conduce a muerte temprana o a disfunción ventricular izquierda persistente(8). Condiciones como el retraso en el diagnóstico, clase funcional NYHA alto, raza negra, multiparidad, enfermedades médicas coexistentes, trombos en ventrículo izquierdo, se han asociado con retraso en la recuperación. La tasa estimada de mortalidad asociada a la miocardiopatía periparto en Estados Unidos es de 6-10%, la muerte ocurre generalmente dentro de los primeros 30 días.

En Sudáfrica la tasa de mortalidad a los 6 meses y dos años son del 10% y 28% respectivamente(7). Incluso después de la recuperación completa de la PPCM el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores sigue siendo alta, y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, una vez mejorado puede empeorar nuevamente; así lo demostró un estudio de 44 mujeres que se recuperaron de miocardiopatía periparto y posteriormente quedaron embarazadas, el deterioro de la FEVI fue más frecuente en aquellas con recuperación parcial que en aquellas con recuperación completa (44% VS 21%)(6).

## RESUMEN

La miocardiopatía periparto es la disfunción sistólica ventricular izquierda que se desarrolla en el último mes de embarazo o en el periodo posparto, con una incidencia en Estados Unidos de 1:3000 la cual es mayor en mujeres mayores de 30 años, embarazo gemelar, raza negra. La sintomatología es de insuficiencia cardiaca congestiva con dolor precordial, palpitaciones, disnea. Se ha postulado que la miocardiopatía periparto se debe a miocarditis, asociado a alteraciones genéticas y enzimáticas. La evolución clínica es variable. El tratamiento se basa en los fármacos convencionales

para insuficiencia cardiaca as fármacos experimentales incluidos la inmunoglobulina, la pentoxifilina y la bromocriptina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson JL, Horne BD. Birthing the genetics of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121:2157-9.
2. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:177- 80.
3. Campos O. Doppler echocardiography during pregnancy. *Echocardiography*. 1996; 13:135-46.
4. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44:1053- 61.
5. Elkayam U, Akhter, MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 11:2050 -5.
6. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, Akhter MW, Karaalp IS, Wani OR, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy
7. Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, Thiemann DR, Hare JM, Hruban RH, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000; 140(5):785-91.
8. Fett JD, Sannon H, Thelisma E, Sprunger T, Suresh V. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(2):125-7.
9. Gouley BA, McMillan TM, Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. *Am J Med Sci* 1937;194:185-99.
10. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang R. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999; 94:311- 6.
11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation [published erratum appears in *Circulation* 2010; 121(12):e258]. *Circulation* 2009; 119(14):e391-479.
12. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Beers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J*. 2005; 26:914-20.
13. Mindy B. Gentry, James K. Dias. African-American Women have a higher Risk for Developing Peripartum Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 654-659.
14. Morales A, Painter T, Li R et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121:2176-82.
15. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283:1183- 8.
16. Pijuan, Antonia. 2006. "enfermedades cardiovasculares de la mujer; (embarazo y cardiopatía)". *Revista española de cardiología*.
17. Siu S, Sermer M, Harrison D, Grigoriadis E, Liu G, Sorensen S, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation*. 1997; 96:2789-94.
18. Siu S, Sermer S, Colman J, Álvarez N, Mercier L, Morton B, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001; 104:515-21.
19. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied

- patients. *Eur Heart J* 2006; 27 (4):441-6.
20. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:767–78.
21. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Bergemann A, Hopley M, Sareli P. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):305-9.
22. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1247–53.
23. Van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121:2169 –75.