

MIOCARDIOPATÍA PERIPARTO

Óscar Díaz Camacho*
Pilar Bogantes Ledezma**

SUMMARY

Postpartum cardiomyopathy is a rare heart condition that occurs during the last month pregnancy's and postpartum five months with a early and late manifestation of the same pathology, characterized by heart failure, dilated left chambers, ejection fraction below 45% in women without prior history. We report a case of a patient of 28 years old, multiparty, two previous ante partum death, 33.2 gestation's weeks, anti phospholipid syndrome than 6 years of evolution that's enters emergency, with dyspnea of small efforts, jugular

engorgement, 45 degrees, NYHA III, lefh bundle branch block, dilated left chambers and ejection fraction of 35%, started treatment for hemodynamic stabilization of the patient and steroid treatment, at 34 weeks was performed cesarean for hight fetal risk, and was born masculine product alive, restricted in a very good condition and a mothers without surgical complications, patient with clinical improvement is discharged in strict control of cardiology.

Key words: peripartum cardiomyopathy, heart failure, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía periparto, es una rara enfermedad cardíaca que se manifiesta en mujeres durante el último mes de embarazo y los siguientes cinco meses posparto, la primera descripción de la enfermedad se le atribuye a Ritchie in 1849, fue reconocida en 1937 por Hull y finalmente Hafkesbring y Gouley reportaron algunos casos de pacientes que desarrollaron falla cardíaca en el último mes de embarazo y por primera vez utilizan el término de cardiomiopatía periparto⁹. Actualmente las diferentes

* Médico General. Hospital Max Peralta, C.C.S.S.

** Médico Especialista Ginecología Obstetricia y Medicina Materno Fetal. Hospital Max Peralta, C.C.S.S.

sociedades y asociaciones del corazón en el mundo, manejan definiciones diferentes, de tal manera que la Sociedad Europea de cardiomiopatías la define como la forma no familiar no genética de cardiomiopatía asociada al embarazo, la Asociación Americana del Corazón como una rara cardiomiopatía primaria adquirida asociada a disfunción ventricular izquierda y falla cardíaca, el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Circulación y la oficina de enfermedades raras la define como el desarrollo de falla cardíaca en el último mes de embarazo o los cinco meses posparto, en ausencia de una causa de falla cardíaca reconocible primaria; disfunción sistólica ventricular izquierda demostrable por criterios clásicos de ecocardiografía, fracción de eyección menor a un 45%, acortamiento fraccional en modo M menor de 30% o ambas, con o sin dilatación de las cámaras izquierdas, más de 2.7cm/m² de superficie de masa corporal, y finalmente la Asociación Europea de Falla Cardiaca, la define como una miocardiopatía idiopática con falla cardíaca asociada secundaria a una disfunción ventricular izquierda en el último mes del embarazo y los cinco meses posparto, donde no se ha demostrado otra causa, un diagnóstico de exclusión, donde el ventrículo izquierdo puede no

estar dilatado pero la fracción de eyección siempre debe estar por debajo de un 45%^{13,3,38,29}. Los criterios diagnósticos establecidos por Demakis en 1971, limitaban el diagnóstico al último mes del embarazo y los siguientes cinco posparto, sin embargo en el 2005, Elcayam y colaboradores demostraron la presentación clínica de una forma temprana y otra tardía de la misma enfermedad⁶, en un grupo de estudio donde casi el 20% de las pacientes desarrollaron síntomas de la insuficiencia cardíaca y fueron diagnosticados con miocardiopatía periparto antes del último mes de gestación. Al comparar las pacientes con presentación temprano y aquellas con criterios tradicionales de esta patología no se encontró diferencias significativas en edad, origen étnico, historia obstétrica, o tasa de la hipertensión gestacional; el resultado materno por su parte tampoco mostró diferencias; la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la recuperación en el tiempo fueron extremadamente similares entre los 2 grupos¹². La incidencia va desde el rango de 1/299 nacimientos en Haití, hasta 1/1000 en Sudáfrica y 1/4000 en USA^{12,14,36,32}. Dentro de la presentación clínica hay que recordar que la paciente embarazada puede presentar hallazgos fisiológicos normales

de la embarazada que incluyen edema, disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna y tos persistente, pero adicionalmente en la miocardiopatía periparto se incluye un desconfort abdominal secundario a la congestión hepática, mareos, dolor precordial, palpitaciones y en las etapas tardías puede ocurrir hipotensión postural, que podría suponerse que son síntomas normales del embarazo^{20,33,1,44}. En la mayoría de las pacientes los síntomas se desarrollan en los primeros 4 meses después del parto 78%, únicamente un 9% de las pacientes tienen presentación clínica en el último mes del embarazo, 13% en el primer mes antes del parto y 4% hasta 4 meses del posparto³⁰. La presentación inicial más frecuente es con un NYHA funcional III o IV y algunas pacientes pueden presentar complejas arritmias cardíacas o paro cardíaco¹⁰, pero los síntomas pueden variar de un NYHA I a un NYHA IV¹⁰.

FÍSIOPATOLOGÍA

El mecanismo preciso que conduce a la miocardiopatía periparto aún es desconocida, pero un gran número de factores contribuyentes deben ser considerados; estos incluyen la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo, así como los factores de riesgo asociados al embarazo

propiamente dicho como lo son la edad, la paridad, las gestas, el uso de medicamentos durante el parto y la mal nutrición^{23,46}. Existe evidencia clínica en relación entre al sistema inmune y al endocrino vía citokinas neuropeptidos, neurotransmisores y hormonas; y se ha demostrado la participación de la prolactina en la respuesta inmune innata y adaptativa⁴, el sistema inmunológico y la prolactina se ha involucrado en la proliferación de linfocitos T, la protección contra apoptosis y la supervivencia celular; por lo que actúa como una molécula de adaptación al estrés contra mediadores inflamatorios para mantener la homeostasis del sistema inmunológico²⁷. No se han descrito casos durante la fase activa de la labor de parto, lo que haría suponer que durante este período crítico podría presentarse una descompensación cardiovascular en pacientes cuyo corazón funcional y estructuralmente estuviese comprometido, la mayor parte de los casos más de un 90% aparecen después de finalizados los cambios hemodinámicos del embarazo donde el 100% de las pacientes normales ya han recuperado sus funciones completas^{48,50,41}. Según la evidencia científica otros factores de riesgo relacionados con la enfermedad como la tocolisis, la preeclampsia y la desnutrición no tienen asociación

clara explicable científicamente¹⁵. La miocardiopatía periparto es considerada por algunos autores, una enfermedad injerto contra huésped, dirigida al corazón como órgano blanco^{17,16,31,47}. Al estar en contacto, los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor paternos en la paciente embarazada crea una reacción inmunológica cuya respuesta en la mayoría de los casos está modulada para evitar el rechazo, parece que puede existir situaciones en las que haya un defecto en la tolerancia del aloinjerto con la consecuente reacción directa o cruzada contra un órgano como el corazón⁴⁰. La respuesta inmune humoral se encuentra atenuada durante el embarazo por lo que la adquisición de infecciones y su replicación especialmente las vírales esta favorecida. Las miocarditis vírales se pueden asociar con la aparición de la enfermedad en el período postparto, las biopsias endomiocardiácas de pacientes con miocardiopatía periparto han demostrado que la tasa de detección de infecciones vírales ha sido de hasta un 31% de los casos²⁹, de los virus más comúnmente relacionados con la miocardiopatía periparto se encuentra el Parvovirus B19, Herpes virus 6, virus del Ebstein-Barr y el citomegalovirus^{34,37}. Se puede demostrar además un desequilibrio en la proliferación

celular no controlada y la muerte celular excesiva. Estudios desde 1998 al 2003 describieron que en pacientes con cardiomiopatía dilatada existe una sobre expresión de las proteínas encargadas de la transducción de señales provenientes de la estimulación de un receptor trans membrana asociada a fenómenos de proliferación y apoptosis; en un corazón estructuralmente sano, cuando este es sometido a una fuerte carga hemodinámica por un periodo de tiempo determinado, se produce hipertrofia de las paredes de los ventrículos como respuesta al estímulo; si ese estímulo persiste el corazón entra en una fase de dilatación de sus cavidades^{3,19}. Existen 2 mecanismos que protegen el corazón durante el período gestacional y el puerperio, el efecto cardio protector de los estrógenos, el cual permite que en un embarazo normal exista hipertrofia y angiogénesis en respuesta a las demandas crecientes del sistema cardiovascular, los estrógenos evitan el proceso patológico de hipertrofia ventricular que se caracteriza por fibrosis cardiaca y cambios en la expresión génica de marcadores patológicos³⁴. Una vez ocurrido el parto caen los niveles estrogénicos y se pierde ese mecanismo cardioprotector por lo que más de un 90% de las pacientes

desarrollan la enfermedad en el posparto^{11,24}. El otro mecanismo de cardioprotección es la cascada del estrés oxidativo regulado por el STAT-3 que es un activador y regulador de la transcriptina 3 encargada de regular el estrés oxidativo del miocito cardíaco generado por el embarazo; regulando la expresión de enzimas que barren los radicales libres de oxígeno para que en el período posparto no existan concentraciones elevadas en el corazón. Este modelo involucra la regulación del metabolismo de la prolactina que además de la producción de leche materna estimula la formación de vasos sanguíneos y la estimulación del STAT-3 (Fig 1).

Los radicales libres estimulan la proliferación de enzimas como la catepsina D que es capaz de degradar la prolactina 23Kda y convertirla en una proteína de 16Kda que ha sido asociada con vasoconstricción, angirosis, disfunción y dilatación de las cámaras cardíacas^{24,8,18,22}. Gracias a este conocimiento es que se utiliza la bromocriptina como alternativa del tratamiento en pacientes con esta enfermedad.

izquierdo^{2,5,42}. Al confirmarse el diagnóstico, se debe iniciar un manejo multidisciplinario cardiovascular intensivo, se da un soporte hemodinámico y la terapia farmacológica debe estar orientada a disminuir la precarga y la poscarga así como a mejorar la contractilidad del músculo cardíaco⁴². En pacientes muy comprometidas que presentan inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria deben ser hospitalizadas³⁶. Se deben reconocer signos tan importantes como la injercción yugular, crepítos, edema agudo de pulmón, hepatomegalia, hipoperfusión sistémica como extremidades frías, disfunción hepática y renal, hipotensión, disminución de la

MANEJO

El tratamiento de la miocardiopatía periparto es muy semejante al tratamiento de cualquier falla cardíaca aguda o crónica por disfunción sistólica del ventrículo

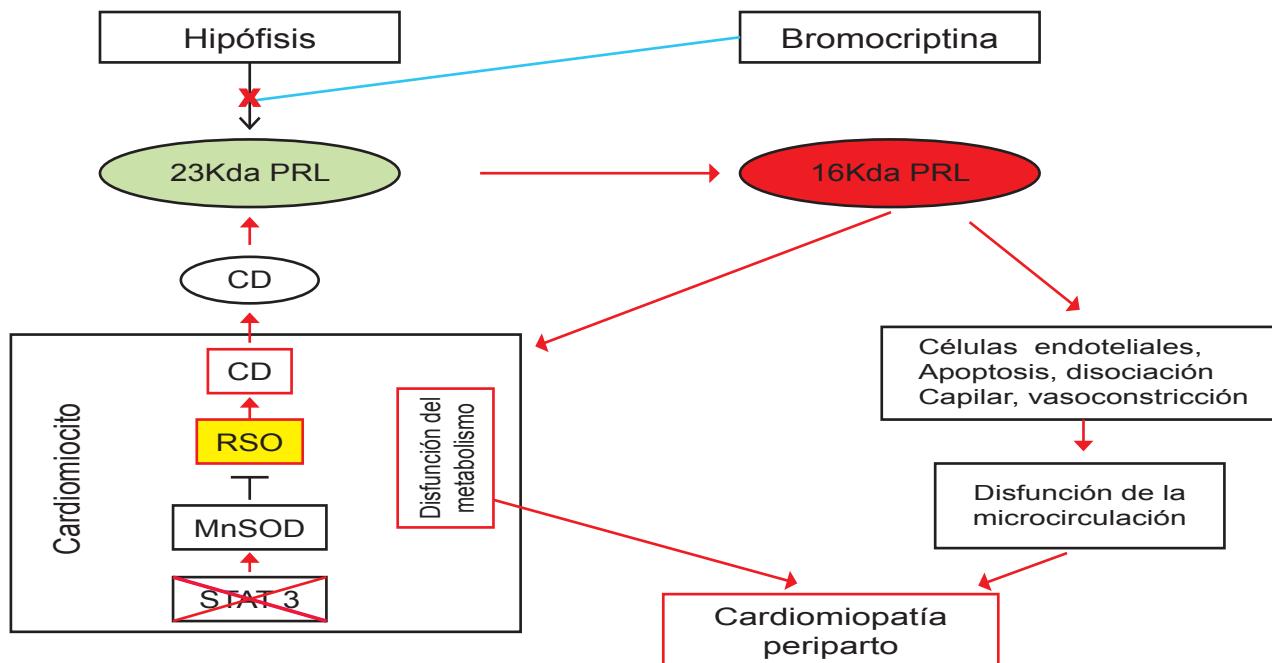


Fig 1. Prolactina y bromocriptina en la miocardiopatía periparto. STAT 3: activador de transcriptina 3. MnSOD: manganoso sodio dismutasa. Modificada de: Hilfiker-Kleiner D et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell 2007; 128: 589-600.

presión de pulso y alteraciones neurológicas por bajo gasto cardiaco³⁶; el shock cardiogénico requiere de una unidad de cuidado intensivo con monitoreo hemodinámico invasivo. En pacientes congestivas pero con una perfusión adecuada requieren de una terapia diurética intravenosa sola o asociada con vasodilatadores²⁸; si persiste con una baja perfusión adicionalmente requerirá inotrópicos tipo dobutamina. Posterior a la estabilización clínica, se inician inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina excepto en casos de embarazo o de intolerancia al medicamento. Durante el embarazo utilizamos nitratos junto con hidralazina luego betabloqueadores tipo

carvediololometoprololsuccinato, siempre considerando que su uso esta restringido en el embarazo, pues se relaciona con retardo del crecimiento intra uterino. La bromocriptina tiene estudios que recomiendan su inclusión en la terapia farmacológica de esta enfermedad^{25,26}, se ha visto que en las pacientes en quienes se adicionó el fármaco, tuvieron un periodo de seguimiento libre de complicaciones en relación a las pacientes que no lo recibieron, con un mejor pronóstico y una mayor sobrevida⁴³. Se debe considerar la profilaxis de anticoagulación, por el alto riesgo de presentar eventos tromboembólicos, se puede utilizar la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular y la warfarina

en el posparto⁴³. El rol de los medicamentos moduladores en la miocardiopatía periparto se demostró en estudios de series de casos en cuyas biopsias endomiocardiadas se reportó resolución del infiltrado inflamatorio pero sin cambios en el diagnóstico de la paciente⁴³. Si una paciente persiste con inestabilidad clínica podría beneficiarse del implante de balón contra pulsación aórtica, sin embargo hay que recordar que si se usa por más de tres días, el riesgo de sepsis e isquemia en miembros inferiores aumenta³⁵. Finalmente, los dispositivos de asistencia ventricular se utilizan como puente al trasplante cardíaco o simplemente como una medida transitoria³⁹(Fig 2).

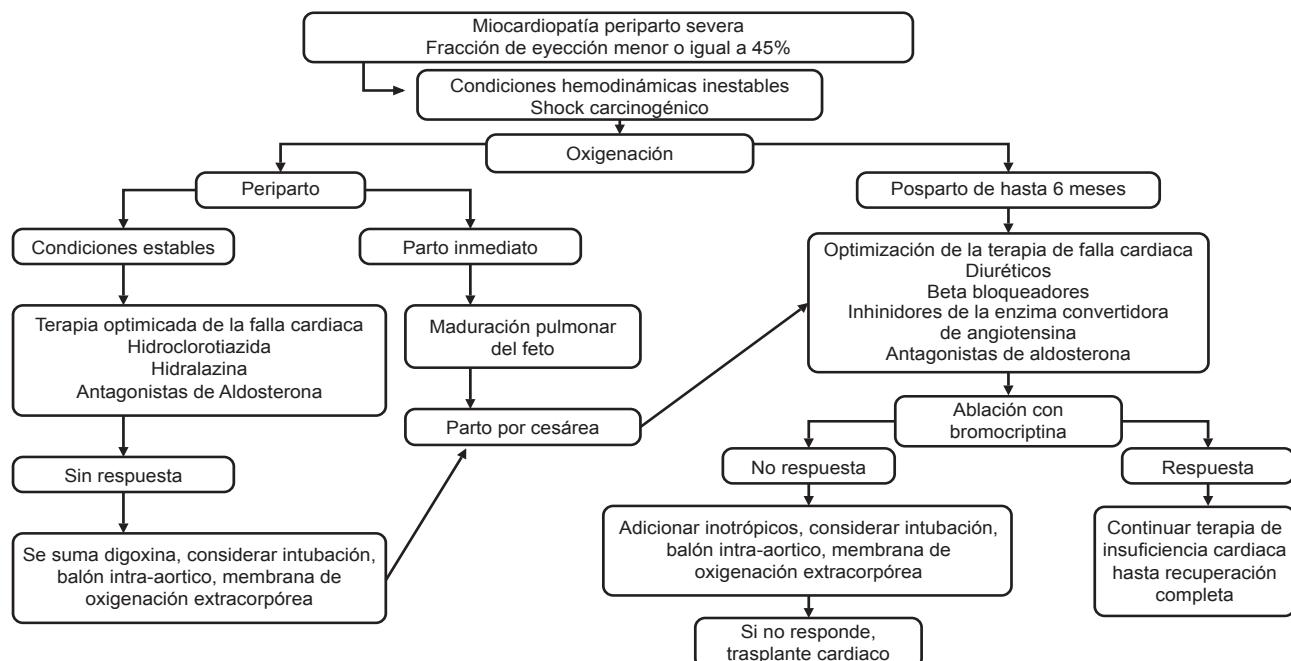


Fig 2. Algoritmo de manejo de la miocardiopatía periparto aguda. Sliwa K et al Euroobservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. European Journal of Heart Failure (2014) 16, 583–591

El seguimiento de la paciente con cardiomiopatía periparto es igual al de las pacientes con falla cardíaca, requiere una valoración ecocardiográfica a los 3, 6 y 12 meses después del diagnóstico para valorar la recuperación; si la paciente no recupera su fracción de eyección, deben continuar el manejo farmacológico en forma crónica y el seguimiento como una paciente con insuficiencia cardiaca²¹.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años, blanca, casada, vecina de Cervantes, Cartago, ama de casa, G5P4O2, dos óbitos previos, 33.2 semanas de gestación, síndrome antifosfolipídico desde hace 6 años, en control prenatal en la Unidad de Perinatología del Hospital Max Peralta, tratada con clexane profiláctico, 40mg SC al día, hospitalizada de emergencia a solicitud de cardiología por presentar súbitamente disnea de pequeños esfuerzos, ingurgitación yugular a 45 grados, soplo sistólico mitral, insuficiencia cardiaca congestiva con un NYHA III, bloqueo de rama izquierda del haz de His, ecocardiografía materna con distensión sistólica severa de cámaras izquierdas, fracción de eyección de un 35%, dilatación ventricular izquierdo (diámetro total sistólico de 7.9cm), sin cardiopatía congénitas evidentes.

A partir de su ingreso se realiza ultrasonido obstétrico y pruebas de bienestar fetal, con un producto único, restringido, masculino, peso fetal estimado de 2000 gramos, con un perfil biofísico fetal basal 8/8 y un perfil hemodinámico normal, se le inicia dexametasona 6mg cada 12 horas número cuatro, clexane se sube a solicitud de los cardiólogos a dosis de anticoagulación 80 mg cada 12, carvedilol 3.125mg cada 12 horas, digoxina 0.25mg al dia, monitoreo fetal cada 24 horas y valoración cardiológica con ultrasonido cada 48 horas. Se realiza valoración preoperatoria al cuarto día de su ingreso, completó la maduración pulmonar fetal 48 horas antes, 34 semanas de gestación, paciente hemodinámicamente estable, pero con sospecha de compromiso del bienestar fetal, oligoamnios severo 30, diástole cero en el perfil hemodinámico; se decide interrumpir el embarazo vía cesárea Kerr y realizar la esterilización quirúrgica solicitada por la madre y recomendada por todos los médicos tratantes de las diferentes especialidades, la anestesia fue general. Nace producto masculino, vivo, vigoroso, con bajo peso para la edad gestacional de 1805 gramos, ventilando aire ambiente, APGAR 9-10, talla 43cm, cc 29cm. En el posoperatorio inmediato valorada porra servicio de cardiología,

fracción de eyección de un 36%, hemodinámicamente estable, es dada de alta en control estricto de cardiología con carvedilol 3.125mg cada 12 horas vía oral, ibersartan 75mg al día, furosemida 40mg al día, aldactone 25mg, bromocriptina 2.5mg al día, bromocriptina 2.5mg dos veces al día por dos semanas y luego 2.5mg al día por 4 semanas más, se inicia traslape a warfarina y cita a clínica de anticoagulados.

DISCUSIÓN

La presentación clínica de la miocardiopatía periparto en nuestra paciente, ocurrió con una aparición temprana en la gestación, a las 33.2 semanas, la sintomatología y la evolución como se ha descrito en la literatura, sin antecedentes previos de cardiopatía, una enfermedad inmunológica de fondo, el síndrome antifosfolipídico de años de evolución, ingresada con un NYHA III, se estabiliza, y se realiza maduración pulmonar fetal; en el momento que se pierde el bienestar fetal, se interrumpe el embarazo en forma satisfactoria, con un producto vivo, restringido en buen estado general, y una madre sin complicaciones quirúrgicas que continua su tratamiento cardiológico de la insuficiencia cardiaca y que se egresa en control estricto de cardiología y la clínica de anti coagulados con la

esperanza de recuperar la función ventricular izquierda y la fracción de eyección en el tiempo.

RESUMEN

Miocardiopatía periparto, una rara enfermedad cardíaca que se presenta durante el último mes del embarazo y los cinco meses posparto en pacientes sin antecedentes previos de cardiopatía, con una variante temprana y tardía del mismo espectro de la enfermedad, caracterizada por insuficiencia cardíaca, dilatación de cámaras izquierdas, fracción de eyección menor o igual 45%. Presentamos el caso clínico de una mujer 28 años, multípara, dos óbitos previos, 33.2 semanas de gestación, hospitalizada de emergencia por disnea de pequeños esfuerzos, ingurgitación yugular a 45 grados, NYHA III, bloqueo de rama izquierda del haz de His, dilatación de cámaras izquierdas y fracción de eyección de un 35%, se procede a la estabilización hemodinámica de la paciente y aplicación de terapia esteroidal, a las 34 semanas se interrumpe el embarazo vía cesárea por pérdida del bienestar fetal, nace producto masculino vivo, pequeño para la edad gestacional, madre sin complicaciones quirúrgicas se recupera satisfactoriamente, con mejoría clínica se egresa en control de cardiología.

Palabras clave: miocardiopatía periparto, insuficiencia cardíaca, embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AE, Lester SJ, Connolly H. Pregnancy and cardiovascular system. *Int J Cardiol* 2005;98:179-89.
2. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, et al. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Int J Cardiol* 2007;118;3:295-303.
3. Adams JW, Sakata Y, Davis MG, Sah VP, Wang Y, Liggett SB, et al. Enhanced Gaq signaling: A common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:10140-10145.
4. Blanco,F et al participacion de la prolactina en la respuesta immune. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(5):329-336
5. Brown CS, Bertolet BD. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:409-414.
6. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:363-5.
7. Cenac A, Djibo A. Postpartum cardiac failure in Sudanese-Sahelian Africa: clinical prevalence in western Niger. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:319-23.
8. Corbacho AM, Martinez De La Escalera G, Clapp C. Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 2002;173:219-238.
9. Demakis, John et al Peripartum Cardiomyopathy Circulation. 1971;44:964-968.
10. Diao M, Diop IB, Kane A, Camara S, Kane A, Sarr M, Ba SA, Diouf SM. Electro- cardiographic recording of long duration (Holter) of 24 hours during idiopathic cardiomyopathy of the peripartum. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97:25-30.
11. Eghbali M, Deva R, Alioua A, et al. Molecular and functional signature of heart hypertrophy during pregnancy. *Circ Res* 2005;96:1208-1216.
12. Elkayam, Uri, Mohammed, W, et al Pregnancy- Associated Cardiomyopathy. Clinical Characteristics and a Comparison Between Early and Late Presentation. *Circulation* 2005;111:2050-2055.
13. Ferreira, Carla, Silva, Joana, et al. Cardiomiopatia periparto:Aproposito de un caso clínico. *ARQUIVOS DE MEDICINA*, 2014;28(3):64-67.
14. Fett JD, Caraway RD, Dowell DL, King ME, Pierre R. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1005-10.
15. Fett JD, Christie LG, Caraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1602-6.
16. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia has to be autoimmune in nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:5.e1-7.
17. Gleicher N, and Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy, an autoimmune manifestation of allograft rejection? Autoimmunity Reviews 2009;8:384-387.

18. Gonzalez C, Corbacho AM, Eiserich JP, et al. 16K-prolactin inhibits activation of endothelial nitric oxide synthase, intracellular calcium mobilization, and endotheliumdependent vasorelaxation. *Endocrinology* 2004;145:5714-5722.
19. Hayakawa Y, Chandra M, Miao W, et al. Inhibition of cardiac myocyte apoptosis improves cardiac function and abolishes mortality in the peripartum cardiomyopathy of G alpha(q) transgenic mice. *Circulation* 2003;108:3036-3041.
20. Hernandez, A et al Cardiomiopatia periparto: reporte de un caso clinico y revision de la literatura. *Revista Colombiana de ginecologia y obstetrician*. vol 60 No. 3 2009(294-299).
21. Heims AK, Kittner SJ. Pregnancy and stroke. *CNS Spectr* 2005; 10: 580-587
22. Hilfiker-Kleiner D et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 589-600.
23. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589 - 600.
24. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2354-2355.
25. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16-kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589-600.
26. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2354-2355.
27. Horseman ND, Zhao W, Montecino Rodriguez E, Tanaka M, Nakashima K, Engle SJ, et al. Defective mamopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with target disruption of the prolactin gene. *EMBO J* 1997;16:6926-6935.
28. Hunt SA, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112: 1825- 1852.
29. Johnson-Coyle, Jensen L, Sobey A. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am J Crit Care* 2012;21(2):89-98
30. Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;130: 860 – 870.
31. Lamparter S, Pankweit S, Maisch B. Clinical and immunologic characteristics in peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;118:14-20.
32. Lang CT, King JC. Maternal mortality in the United States. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:517-31.
33. Lang RM, Lampert MB, Poppas A, et al. En: Elkayam U, Gleicher N, editors. *Cardiac problem in pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease*. 3rd Ed. New York: Wiley- Liss; 1998. p.87.
34. Mann DL. Stress activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:341-54.
35. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-2259
36. Murali S, Baldisseri MR. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med* 2005; 33 (suppl): S340-46.
37. Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail* 1999;100:999-1008.
38. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and office of rare diseases (National Institute of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283(9):1183-8.
39. Phillips SD, Warnes CA. Peripartum cardiomyopathy: current therapeutic perspectives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6: 481-488.
40. Platzbecker U, Klingel K, Thiede C, Freiberg-Richter J, Schuh D, Ehninger G, et al. Acute heart failure after allogeneic blood stem cell transplantation due to massive myocardial infiltration by cytotoxic T cells of donor origin. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:107-9.
41. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965;26:393-399.
42. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic consideration during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev* 2004;12:201-221, 240-260.
43. Ro, A, and Frishman, WH. *Peripartum Cardiomyopathy*.

- Cardiology in Review 2006;14:35-42.
44. 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 the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12(8):767-78.
45. Sliwa K, Hilfiker- Kleiner et al EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM European Journal of Heart Failure (2014) 16, 583-591
46. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368:687-693.
47. Sundstrom JB, Fett JD, Carraway RD, Ansari AA. Is peripartum cardiomyopathy an organ-specific autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2002;1:73-7.
48. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:609-613.
49. Velasquez, J, Duque, M, cardiomiopatia periparto. *Revista colombiana de cardiología* 2008;15:5-11.
50. Wilansky S, Reuss CS, and Willerson JT. Pregnancy and the Heart. In: Willerson JT, Wellens HJJ, Cohn JN, Hol- mes DR Jr. *Cardiovascular Medicine*. London: Springer. 2007;116:2453-2483.