

**Facultad de Medicina y Ciencias de la salud
Carrera de Especialista en Cardiología Clínica**

**MIOCARDIOPATIA PERIPARTO LA
DESCONOCIDA EMERGENCIA
CARDIOLOGICA**

**AUTOR: DRA Riestra, Maria Eugenia.
TUTOR: DR Perez Baztarrica, Gabriel.**

.

**Buenos Aires – Argentina
Septiembre 2024**

INDICE

1 – AGRADECIMIENTO.....	2
2 – RESUMEN.....	3
3 – SUMMARY.....	4
4 – ABRVIATURAS.....	5
5 – INTRODUCCIÓN.....	6
5.1 OBJETIVOS	7
5.1.1 OBJETIVO GENERAL	7
5.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	7
5.2 METODOLOGIA.....	8
6 - MARCO TEORICO	9
6.1 DEFINICION y RESEÑA HISTORICA	10
6.2 EPIDEMIOLOGIA	10
6.3 FACTORES DE RIESGO.....	13
6.4 FISIOPATOLOGIA	15
6.4.1 Teoría de la miocarditis.....	16
6.4.2 Teoría autoinmune e inflamatoria.....	17
6.4.3 Teoría genética.....	18
6.4.4 Teoría de la apoptosis.....	19
6.4.5 Teoría vasculo-hormonal.....	19
6.5 MANIFESTACIONES CLINICAS.....	22
6.6 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.....	23
6.6.1 Electrocardiografía.....	23
6.6.2 Biomarcadores.....	24
6.6.3 Radiografía de Tórax.....	24
6.6.4 Ecocardiografía.....	25
6.6.5 Ecografía pulmonar.....	26
6.6.6 Resonancia magnética.....	26
6.6.7 Biopsia endomiocárdica.....	26
6.6.8 Cinecoronariografía.....	27
6.7 TRATAMIENTO.....	27
6.7.1 Terapia convencional.....	30
6.7.2 Anticoagulación.....	31
6.6.3 Tratamiento de la MCPP aguda.....	33
6.6.4 Terapia avanzada.....	34
6.6.5 Prevención de la muerte súbita.....	35
6.6.6 Parto.....	36
6.8 PRONÓSTICA.....	36
7 – CASO CLINICO.....	40
8 – DISCUSIÓN.....	44
9 – CONCLUSIÓN.....	47
10 – BIBLIOGRAFÍA.....	48

1 - AGRADECIMIENTO

A cada persona que la vida me coloco a mi alrededor y que me ayudaron a seguir siempre adelante, a crecer personal y profesionalmente.

A mi mama, abuela, hermana y a mi novio por ser parte de este sueño. A mi tutor Dr. Gabriel Pérez Baztarrica.

Gracias a mis referentes Dr. Rafael Porcile y Dr. Rubén Mayer.

¡Siempre Gracias!

2 – RESUMEN

La miocardiopatía periparto (MCP) es una afección potencialmente mortal que generalmente se presenta como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en el último mes de embarazo o en los meses posteriores al parto en mujeres sin otra causa conocida de insuficiencia cardíaca.

La miocardiopatía periparto es actualmente una de las principales causas de muerte materna en muchas partes de los Estados Unidos y en todo el mundo. Se asocia con una alta morbilidad y mortalidad, pero también con una alta probabilidad de recuperación parcial y, a menudo, total. Se recomienda el uso de la terapia farmacológica dirigida por las guías para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en todos los pacientes respetando las contraindicaciones durante el embarazo/lactancia. Como la disnea, la fatiga y los edemas son comunes en el período periparto, se requiere un alto índice de sospecha para no obviar el diagnóstico. El diagnóstico temprano, la colaboración multidisciplinaria, el tratamiento rápido de la insuficiencia cardíaca y el seguimiento continuo son las claves para mejorar la supervivencia materna.

Este trabajo de investigación resume el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo, presentación clínica, diagnóstico y el manejo de la MCP. Se enfatiza el importante papel de la educación y el asesoramiento en torno a la anticoncepción y los futuros embarazos.

Palabras clave: Miocardiopatía dilatada, miocardiopatía periparto, insuficiencia cardíaca, embarazo

3 – SUMMARY

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a life-threatening condition that usually presents as heart failure with reduced ejection fraction in the last month of pregnancy or in the months after delivery in women with no other known cause of heart failure.

Peripartum cardiomyopathy is now a leading cause of maternal death in many parts of the United States and around the world. It is associated with high morbidity and mortality, but also with a high probability of partial and often full recovery. The use of guideline-directed pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction is recommended in all patients with respect to contraindications during pregnancy/breastfeeding. As dyspnea, fatigue, and edema are common in the peripartum period, a high index of suspicion is required to avoid missing the diagnosis. Early diagnosis, multidisciplinary collaboration, prompt treatment of heart failure, and continuous follow-up are the keys to improving maternal survival.

This research work summarizes the knowledge about the pathophysiological mechanisms, risk factors, clinical presentation, diagnosis and management of PPCM. The important role of education and counseling around contraception and future pregnancies is emphasized.

Keywords: Dilated cardiomyopathy, peripartum cardiomyopathy, heart failure, pregnancy.

4 - ABREVIATURAS

VI: ventrículo izquierdo;

MCP: miocardiopatía periparto;

IC: insuficiencia cardíaca;

MCD: miocardiopatía dilatada;

FEy: fracción de eyección;

RM: resonancia magnética;

CDI: cardiodesfibrilador implantable.

5 - INTRODUCCIÓN

Una miocardiopatía se define como "un trastorno del miocardio en el que el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal, en ausencia de enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, enfermedad valvular y enfermedad cardíaca congénita suficiente para causar la anomalía miocárdica observada.

En el diagnóstico diferencial de la miocardiopatía dilatada es obligatorio excluir las causas más frecuentes de disfunción del VI (Ventricular izquierda), como la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad valvular, en las que puede producirse dilatación del VI debido a un remodelado adverso. La exclusión de la estenosis de la arteria coronaria epicárdica se lleva a cabo mediante angiografía coronaria invasiva, el estándar de oro, o mediante tomografía computarizada en pacientes sin alto riesgo de aterosclerosis. La enfermedad valvular debe buscarse sistemáticamente mediante diversos métodos de imagen.

Otras miocardiopatías menos frecuentes pueden tener similitudes fenotípicas con la miocardiopatía dilatada y también deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial, como la miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo y la miocardiopatía periparto (MCPD).

Las enfermedades cardíacas representan una carga significativa durante el embarazo, afectando del 1 al 4% de los embarazos, y la insuficiencia cardíaca (IC) surge como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. La miocardiopatía periparto es una causa rara de miocardiopatía dilatada, se manifiesta por insuficiencia cardíaca congestiva, debido a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, que generalmente ocurre al final o en los meses siguientes al final del embarazo de mujeres sanas (1).

La miocardiopatía dilatada progresiva primaria (MCPD) a pesar de compartir síntomas similares con la miocardiopatía dilatada (MCD) plantea desafíos en la diferenciación, especialmente cuando la presentación clínica inicial ocurre al final del embarazo o al comienzo del posparto. A su vez, dada las similitudes clínicas con algunos síntomas fisiológicos propios del embarazo tardío pueden llevar al diagnóstico tardío y consecuente demoras en el inicio del tratamiento. La ausencia de un marcador molecular definitivo hace

que la MCPP sea un diagnóstico de exclusión basado en características clínicas y ecocardiográficas, a menudo indistinguibles de la insuficiencia cardíaca causada por otras etiologías.

El propósito de esta tesis es describir las formas de presentación clínica y las comorbilidades de esta enfermedad, establecer las pautas para su diagnóstico y manejo terapéutico inicial.

5.1 OBJETIVOS

5.1.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la presentación de la enfermedad, las comorbilidades, el diagnóstico y el manejo terapéutico inicial de pacientes con miocardiopatía periparto.

5.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar el beneficio de la implantación preventiva del desfibrilador implantable en la MCPP.
- Determinar la utilidad de los predictores de recuperación de la función VI en pacientes con MCPP.
- Estimar la tasa de mortalidad según lo informado por estudios multicéntricos llevados a cabo en estos pacientes.

5.2 METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed, Medline, Medscape, lilacs y UpToDate, fueron utilizadas las palabras claves: miocardiopatía periparto, cardiomiopatía periparto, insuficiencia cardíaca en el embarazo, peripartum cardiomyopathy, heart failure during pregnancy, complicaciones del embarazo, epidemiología y miocardiopatía periparto, prolactina, mechanical circulatory support.

Además, se realizó búsqueda en distintas publicaciones de revistas científicas cardiológicas como The American Journal of medicine, Revista de la sociedad Española de Cardiología, American Heart Journal, Circulation y Revista Argentina de Cardiología. Se realizó también búsqueda en revistas de obstetricia y ginecología como American Journal of Obstetrics and Gynecology.

El período de tiempo establecido para la búsqueda fue del año 1970-2024.

6- MARCO TEÓRICO

6.1 DEFINICIÓN Y RESEÑA HISTORICA

La MCPP se considera una enfermedad independiente, cuyo diagnóstico se basa en su relación con el embarazo y la exclusión de otras miocardiopatías. Las definiciones de la IC asociada al embarazo y el período periparto fueron descriptas desde el siglo XVIII.

En la década de 1870 Virchow et al. describieron una serie de pacientes mujeres que fallecieron en el período postparto con un proceso de alteración miocárdica, quienes fueron los primeros en establecer una relación entre la IC y el embarazo, siendo la primera definición más concreta como MCPP recién en 1930 por Hull y Hafkesbring, que la describen como una entidad distinta de las demás cardiopatías (6).

La primera gran serie de casos publicados fue en New Orleans en 1937 pero permaneció pobremente definida hasta la publicación de Demakis e Rahimtoola en 1971, donde publicaron datos de 27 pacientes (**Figura 1**) que presentaron cardiomegalia, IC congestiva y alteraciones electrocardiográficas denominadas como síndrome de cardiopatía periparto (7). Demakis et al. propusieron por primera vez los criterios clínicos y diagnósticos de esta patología: inicio de IC en el último mes del embarazo y hasta los primeros 5 (cinco) meses del puerperio asociado a la ausencia de causa conocidas de IC y de enfermedad cardíaca que se demuestre antes del último mes de embarazo (8).

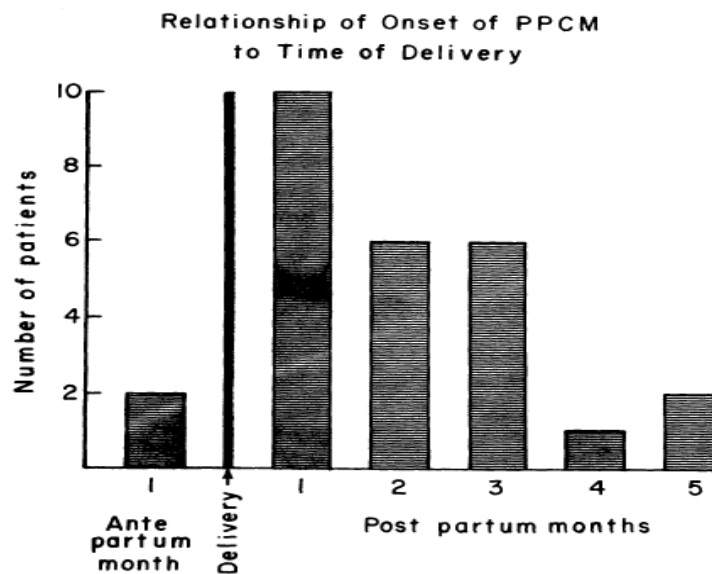


Figure 1

Figura 1: Grafico original de (7) donde se evidencia la distribución de frecuencia de aparición de PPCM en 27 mujeres en relación con el parto.

Los criterios diagnósticos nombrados previamente recién fueron confirmados en 1999 en un workshop de MCPP del *National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases*, agregando a estos un criterio ecocardiográfico a su diagnóstico: fracción de eyección (FEy) del VI <45% o una fracción de acortamiento del VI en modo M menor del 30% y diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo mayor de 2,7cm/m² (9).

En el año 2010 la Sociedad Europea de Cardiología simplifica su actual definición, caracterizándola como una MCD idiopática asociada a IC secundaria a disfunción VI con FEy reducida, generalmente <45% que se presenta al final del embarazo o los primeros 6 meses postparto en pacientes sin alteraciones estructurales previamente conocidas.

A pesar de los constantes avances en la definición de esta enfermedad todavía hay dudas en la hora de diagnosticar una paciente especialmente si cumplen con los criterios diagnósticos o si se trata de un deterioro de una enfermedad previamente existente (10).

Dado que no existe una prueba específica para confirmar la MCPP, sigue siendo un diagnóstico de exclusión debiendo diferenciarse principalmente de una cardiopatía preexistente agravada por los cambios hemodinámicos propios del embarazo.

6.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de MCPP difiere ampliamente según el origen étnico/racial y regional de las mujeres. Se cree que su incidencia esta subestimada debido a la falta de registros de la misma.

En Argentina y Países de América latina faltan datos específicos y su incidencia es incierta, ya que no contamos con registros oficiales en estas poblaciones.

Un reporte publicado por la Sociedad Europea de Cardiología en el año 2010 sugiere una mayor incidencia en Países como Nigeria y Haití. Los africanos y los afroamericanos tienen un mayor riesgo de desarrollar MCPP, con una incidencia estimada de 1:100 embarazos en Nigeria y 1:299 en Haití, mientras que la incidencia en las poblaciones caucásicas varía de 1:1500 embarazos en Alemania a 1:10 000 en Dinamarca (11,12,13).

La mayor cantidad de casos se observaron en el oeste africano, específicamente en Nigeria. La tribu Hausa localizada en el Norte de Nigeria es quien reporta la incidencia de casos más

alta conocida en el mundo, con una tasa de hasta 1:96 partos. Esta incidencia elevada de algunas localidades podría reflejar diferencias socioculturales y ambientales, entre los factores estudiados en estas localidades, se observó que la incidencia de esta enfermedad es notablemente más alta en la estación lluviosa cálida y húmeda, también se han descripto comportamientos culturales locales, como en el caso de las mujeres de la tribu Hausa-Fulani (Norte de Nigeria) donde la creencia popular de que comer grandes cantidades de la sal del lago local, conocida como Kanwa (una mezcla de sales de sodio) aumenta el flujo de leche materna y proveen una protección contra sepsis puerperal. Las puérperas de esta localidad ingieren una cierta cantidad de esta sal, 2 veces al día durante 40 días postparto. Además, es costumbre local que estas mujeres sean confinadas en un lecho de barro caliente en una habitación pequeña (casi parecido a una sauna) durante los primeros meses postparto, como también que reciban baños con agua casi hirviendo en este período destinado a mantener alejado el frío (14).

Se han postulado que la suma de estos factores, predominio en clima cálido y húmedo (que predispone a menor cantidad de agua cutánea perdida comparada con la estación seca) asociado a la alta ingesta de sodio, lleva a una mayor retención de líquido y un aumento del trabajo cardíaco lo que predispondría a una mayor incidencia de IC, pero no siempre se cumplen con los criterios diagnósticos de MCPP. Por lo tanto, tales costumbres si bien, no son claramente las únicamente las causantes, el hecho de imponer una carga crítica en un miocardio vulnerable por otros mecanismos podría explicar la alta tasa de casos respecto a otras regiones (15).

De hecho, en el último registro publicado PEACE (*peripartum Cardiomyopathy in Nigeria*), un estudio nacional que tuvo como objetivo describir las características demográficas, sociales, clínicas y la supervivencia de MCPP en Nigeria, demostró que esta diferencia étnica y local está más asociada a factores relacionados con la pobreza y desnutrición que a las técnicas culturales en sí (16).

Estudio más recientes publicado en Estados Unidos observó la incidencia entre los años 2004 y 2011, evidenciando una incidencia de 1 caso cada 968 nacidos vivos con un aumento en la incidencia de 8,5 a 11,8 por cada 10000 nacidos vivos en los últimos años (17). Este

aumento en la incidencia estuvo asociado a una mejor identificación de los casos, y a la creación de registros locales, aumento de la edad materna e incremento de tratamientos para la fertilidad con el consiguiente incremento de embarazos múltiples (**Figura 2**).

La tasa de mortalidad varía también a nivel mundial con una tasa de oscilación desde el 2 al 30%, siendo considerada la principal etiología de mortalidad materna por causa cardíaca.

Los factores predisponentes para la MCPP parecen ser multiparidad, embarazos múltiples, antecedentes familiares, origen étnico, tabaquismo, diabetes, hipertensión, preeclampsia, desnutrición, edad de la madre (las madres mayores tienen mayor riesgo) y el uso prolongado de beta-agonistas tocolíticos.

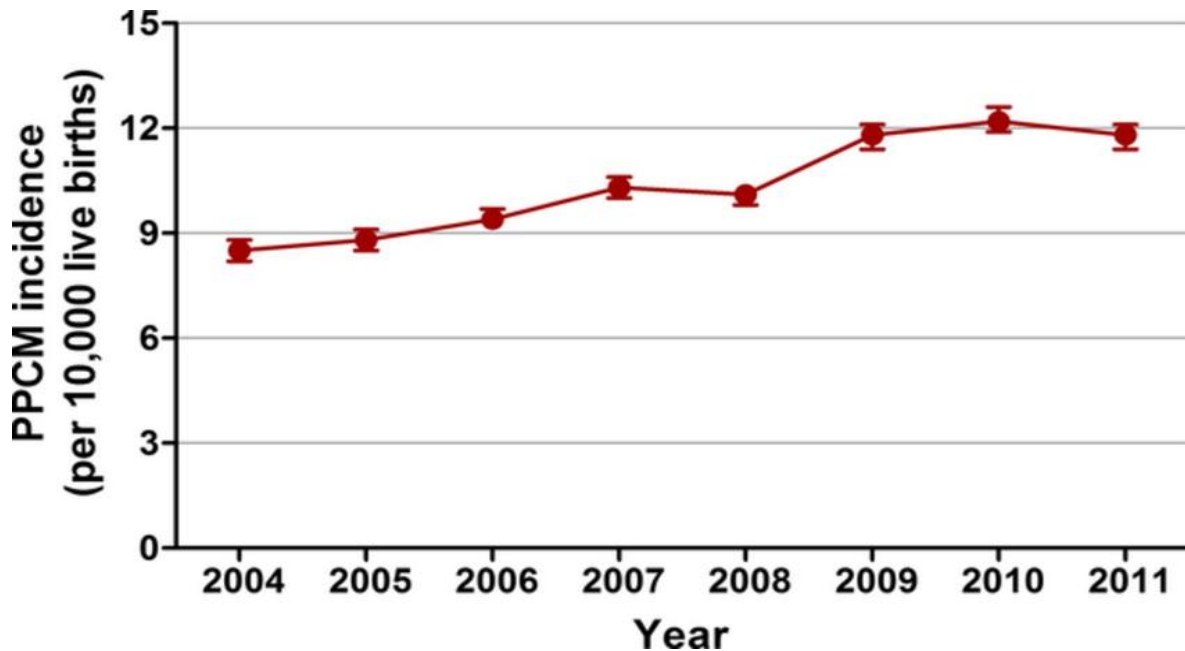


Figura 2: Tendencias temporales en la tasa de incidencia de MCPP/10 000 nacidos vivos. La tasa de incidencia de MCPP/10 000 nacidos vivos por año calendario se calculó con el numerador representando el número de mujeres de 15 a 54 años con MCPP en ese año calendario, y el denominador representando el número de nacidos vivos en mujeres de 15 a 54 años en el mismo año calendario. P tren $<0,001$. Las barras de error representan el intervalo de confianza (IC) del 95% (13).

6.3 FACTORES DE RIESGO

La incidencia de MCPP en los Estados Unidos es notablemente más alta en los afroamericanos. En estudios realizados con datos nacionales de Estados Unidos, donde la incidencia de casos en pacientes afroamericanas fue mayor al 40% del total de casos. Un estudio de población en California notó una incidencia de MCPP en afroamericanos de 1 en 1421, casi 3 veces mayor que en mujeres de raza blanca (1 en 4075) (11).

La preeclampsia y la hipertensión predisponen fuertemente al desarrollo de MCPP. Un metaanálisis reciente de 22 estudios con 979 casos mostró una prevalencia general de preeclampsia del 22 %, 4 veces mayor a la prevalencia del 3-5% en la población general. (31) Cualquier trastorno hipertensivo del embarazo (preeclampsia, hipertensión gestacional o hipertensión crónica) estuvo presente en el 37% (rango, 29%–45%) de los casos, sin diferencias geográficas o raciales claras (17). Es importante tener en cuenta que la preeclampsia o la hipertensión inducida por el embarazo también pueden desencadenar edema agudo de pulmón en ausencia de MCPP. Un informe reciente llevado a cabo en Sudáfrica comparó directamente 30 casos de MCPP con 53 casos de insuficiencia cardíaca asociada a hipertensión durante el embarazo y encontró que la insuficiencia cardíaca asociada a hipertensión generalmente se presentaba antes del parto, el ecocardiograma se caracteriza por hipertrofia cardíaca y FEy conservada y se acompañaban de un mejor pronóstico (15).

Otro metaanálisis de 16 estudios realizados en Estados Unidos, publicados en el año 2014 mostró una incidencia de embarazos gemelares en hasta el 9% de las embarazadas, a comparación del 3% con un promedio nacional (13).

La incidencia de MCPP está fuertemente asociada con la edad. Aunque la enfermedad puede afectar a mujeres de cualquier edad, más del 50% de los casos ocurren en mujeres mayores de 30 años, con un riesgo 10 mayor en comparación de mujeres más jóvenes (13). En el estudio PEACE, considerado el más grande en MCPP de la historia en África y uno de los más grandes del mundo, algunas variables sociodemográficas como falta de educación formal, desempleo y bajo peso materno aparecieron como factores de riesgo

independientes, del mismo la preeclampsia y el bajo peso materno presentaron la mayor asociación aumentando las probabilidades de ocurrencia, en 12 y 10 veces respectivamente (18).

Un dato a tener en cuenta, la alta incidencia en ciertas regiones y/o etnias fueron impulsadas por factores sociodemográficos, ambientales y quizás genéticos, siendo una afección de pacientes en estado de pobreza y desnutrición ya que algunos datos demuestran que un 35% de estas pacientes no tienen educación formal, un 81% están desempleadas y un 29% presentan bajo peso. Además, el 46% viven en zonas rurales con servicios sociales deficientes. También se informó en este mismo estudio que la deficiencia de selenio estaba presente en más del 76% de las puérperas con MCPP en el Norte de Nigeria y que quizás tendría relación con la residencia rural, por tal razón esta teoría está siendo explorada más a fondo y se esperan nuevos informes (19). En sub-estudios en desarrollo, se pretende describir la relación entre la deficiencia de selenio, el estrés oxidativo y MCPP, el impacto de la suplementación con selenito de sodio en la función cardíaca en MCPP y la prevalencia de la deficiencia de selenio y su relación con la función cardíaca en mujeres embarazadas aparentemente sanas. El primer sub-estudio son longitudinales prospectivos, mientras que el segundo sub-estudio es un ensayo aleatorizado abierto. Se han registrado 36 centros de estudio en Nigeria y 10 de ellos ya están reclutando sujetos. Los pacientes fueron reclutados de junio a diciembre de 2017 y seguidos hasta diciembre de 2018. Se analizaron los niveles séricos de selenio y glutatión peroxidasa en el momento del reclutamiento de pacientes consecutivas con miocardiopatía precoz con FEy del VI <45% a los 6 meses posparto. Se asignaron aleatoriamente 200 sujetos con deficiencia de selenio al cual se le da tratamiento (comprimidos de selenito de selenio de 200 µg al día durante 3 meses) y de control. En el segundo sub-estudio, se reclutarán 120 mujeres embarazadas aparentemente sanas a las 28 semanas de gestación y se las revisará a las 68 semanas posparto, y se medirán sus niveles séricos de selenio y glutatión peroxidasa en el momento del reclutamiento.

Otros factores descritos son el consumo excesivo de alcohol, abuso materno de cocaína, uso prolongado de tocolíticos en el embarazo, multiparidad y antecedentes familiares de miocardiopatías (20,21,22,23) (**Figura 3**).

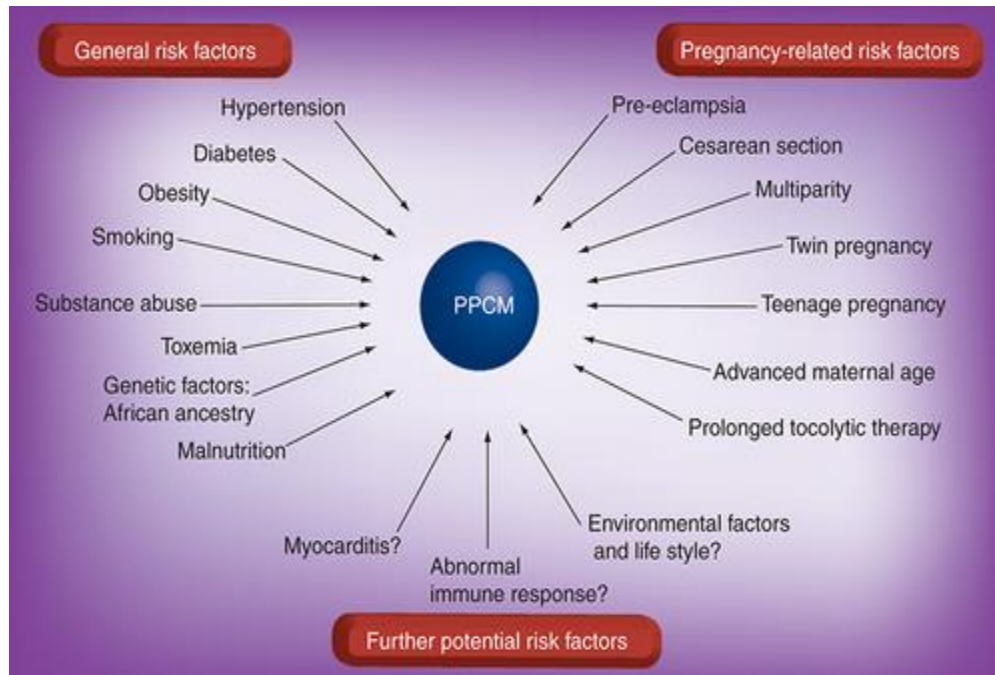


Figura 3: Factores de riesgo para el Desarrollo de MCPP. Extraído de Selle T, et al. Reviewing peripartum cardiomyopathy: current state of knowledge. Future Cardiol. 2009;5(2):175-89.

6.4 FISIOPATOLOGÍA

La MCPP se considera una miocardiopatía de origen idiopática, de etiología que no está comprendida completamente aun y se entiende como de origen multifactorial.

El estrés hemodinámico que ocurre de forma fisiológica durante el embarazo es un mecanismo adaptativo para satisfacer la demanda metabólica materno-fetal, generando en este periodo un aumento del volumen plasmático, elevación de la frecuencia cardiaca y del gasto cardiaco con disminución de la resistencia vascular periférica. Se estima que durante la gestación se incrementa un 30-50% el gasto cardiaco, con inicio en las primeras semanas alcanzando su pico máximo en las semanas 20 y 24, por lo que se mantiene hasta el

momento del parto. De hecho, también se observa aumento de los diámetros ventriculares de forma ligera con un patrón de hipertrofia excéntrica que presenta reversión posterior al parto. La contractilidad cardíaca se deprime levemente manteniendo una FEy conservada. Inicialmente estos cambios fisiológicos fueron postulados como predisponentes en el desarrollo de la MCPP, pero se observó que esta enfermedad alcanza el pico de la sintomatología en el último trimestre de la gestación o en el puerperio, en contrapartida con pacientes que presentan enfermedad cardíaca preexistente que suelen complicarse más tempranamente debido al estrés hemodinámico del embarazo (24). Debiendo diferenciarse siempre ambas presentaciones clínicas.

Durante el paso de los años, múltiples fueron las teorías propuestas con respecto a su etiología y fisiopatología y si bien aún se desconoce su mecanismo de forma amplia y comprobada a continuación se detallará las hipótesis más discutidas actualmente:

6.4.1 Teoría de la miocarditis

Se postula que la disminución de la respuesta inmune celular y humoral propia de los cambios inmunológicos del embarazo predispondría a infecciones, mayormente virales (25).

Melvin et al propusieron esta teoría al observar infiltrados de linfocitos densos con edema de miocitos, fibrosis y necrosis en la toma de muestras de biopsia de miocardio en pacientes con diagnóstico de MCPP y, que además, experimentaron mejoría clínica y resolución del infiltrado inflamatorio posterior a recibir tratamiento con prednisona y azatioprina (26). Estudios posteriores asociaron a la miocarditis con su desarrollo, sin embargo, no lograron mostrar una diferencia estadísticamente significativa debido al escaso número de casos publicados.

Por otra parte, revisiones más recientes como la de Rizeq et al (27) demostró en biopsias endomiocárdicas de pacientes con criterios clínicos de MCPP una incidencia más baja de infiltrados inflamatorios, no llegando al 10% del total de las muestras, proporción similar a las muestras encontradas en otras formas de miocardiopatía dilatada idiopática.

En casos que se reportaron en Argentina en una serie de casos publicados de biopsias endomiocárdicas de enfermas con diagnóstico de MCPP se observó una incidencia del 29,13% de miocarditis (28).

Otros trabajos describieron la presencia de material genómico de virus especialmente enterovirus, parvovirus b19, herpes y adenovirus en muestras de biopsias endomiocárdicas, donde se observó una mejoría de la función ventricular al eliminar la carga viral (29).

Si se comprobara la relación viral con la MCPP, la biopsia endomiocárdica cumpliría un rol fundamental para el diagnóstico, sobre todo en aquellas pacientes resistentes al tratamiento convencional de IC.

6.4.2 Teoría autoinmune e inflamatoria

Se ha estudiado el papel del microquimerismo fetal (denominación dada al intercambio de ADN celular entre madre e hijo durante y posterior al embarazo) en pacientes con MCPP.

Se ha postulado que las células fetales escaparían a la circulación materna y permanecerían ahí sin ser rechazadas debido a la inmunosupresión propia del embarazo o a la débil inmunogenicidad del haplotipo paterno. Las células hematopoyéticas quiméricas se alojarían en el tejido cardíaco durante el embarazo en el periodo de inmunosupresión materna hasta la recuperación de la respuesta inmune en el periodo postparto donde al no ser reconocidas desencadenarían una respuesta autoinmune patológica (30).

La hipótesis de la respuesta inmune anormal del embarazo e inflamatoria se considera como una enfermedad de injerto contra huésped dirigida a un órgano blanco, en este caso el corazón, dada por situaciones que presentan un defecto en la tolerancia del feto/placenta (alojinjerto) con la posterior reacción directa o cruzada hacia el corazón (31).

En el embarazo se presentan dos situaciones en la cual permiten el contacto de los distintos componentes celulares materno-fetal que son el momento de la implantación y del parto.

La presentación de títulos altos de anticuerpos contra proteínas tisulares cardíacas (traslocador del nucleótido de adenina, alfa ceto ácido dehidrogenasa) en pacientes con MCPP sostienen la teoría de la actividad inmunológica como posible causa de esta enfermedad (32).

6.4.3 Teoría genética

La MCPP esta descripta entre las miocardiopatías no hereditarias, se investigó el posible componente genético en su desarrollo.

Hay reportes de casos que mostraron la coexistencia entre la MCPP y la MCD familiar, aunque el grado de superposición es en gran parte desconocido. En un estudio secuenciaron distintos genes asociados a la MCD familiar, encontrando hasta un 15% de prevalencia en enfermas con MCPP, siendo la proteína sarcomérica de la titina la que presentó mayor asociación, también fueron descriptos la cadena pesada de miosina cardíaca y SCN5. Fortaleciendo así la hipótesis de antecedentes genéticos compartidos (33). En otro estudio publicado donde 41 enfermas con diagnóstico de MCPP fueron comparadas con una población de control sanas, se evidenció un polimorfismo genético en un nucleótido en el locus 11.22 del brazo corto del cromosoma 12, siendo este un gen que actúa en la regulación de la presión arterial y contractilidad cardíaca, asociándose 2,5 veces más con esta enfermedad (34).

Esta teoría de asociación genética incluye a la aparición en distintos miembros de una misma familia y la prevalencia variable en diferentes regiones y etnias. No se conoce la incidencia de esta verdadera asociación génica se debe considerar el asesoramiento familiar, el cribado fenotípico y las pruebas genéticas a todas las pacientes diagnosticadas con MCPP (35).

6.4.4 Teoría de la apoptosis

En estudios realizado por Adams et. al se ha descrito que en pacientes con cardiopatía dilatada hay una sobreexpresión de proteínas Gαq, estas proteínas pertenecen a la familia de proteínas Gq, sus funciones son responsables de la transducción de señales provenientes de la estimulación desde un receptor transmembrana. También interceden en procesos fisiológicos como la contracción y fenómenos de proliferación celular y apoptosis (36).

En un corazón sano cuando este es sometido a una carga hemodinámica intensa y persistente se produce hipertrofia de sus paredes, y si el estímulo persiste en el tiempo

llegará un momento en que deja de proliferar la masa muscular entrando así en un proceso de dilatación ventricular. Estos mismos autores describen que las proteínas Gq actúan en el proceso de hipertrofia y dilatación.

Estos hechos se sustentan en experimentos con ratones por la sobreexpresión transgénica de las proteínas $G\alpha_q$. Esta sobreexpresión en los cardiomiocitos de ratones estimula el crecimiento cardíaco con características similares al mecanismo de hipertrofia secundaria a sobrecarga. También, induce a un estado posterior de dilatación con pérdida de miocitos, apoptosis celular y dilatación de cavidades. Cuando fueron expuestos a sobrecarga hemodinámica estos ratones fueron más propensos a presentar IC (37,38).

6.4.5 Teoría vasculo-hormonal

En la actualidad es la más aceptada, siendo objeto de constantes investigaciones donde se proponen una serie de eventos moleculares que conllevan a un defecto en el mecanismo protector del estrés oxidativo y la proteólisis de la hormona prolactina a una molécula anti angiogénica y pro apoptótica que podrían estar implicados en la fisiopatología de la MCPP. El estrés oxidativo producido por el embarazo parecería inducir la activación de la catepsina D (una enzima proteolítica liberada por los lisosomas) que promueve la escisión de la prolactina convirtiéndola en una proteína de 16 kDa, un fragmento que ha sido asociado a la apoptosis, la vasoconstricción, inflamación, interrupción de estructuras vasculares y disminución de la función de los cardiomiocitos. Con el paso del embarazo a medida que aumenta el estrés oxidativo, se activan vías encargadas de regular este estrés oxidativo del cardiomiocito. Uno de estos mecanismos cardioprotectores en la etapa gestacional es el de la cascada del estrés oxidativo controlado por el STAT-3 (un regulador y activador de la transcriptasa 3 el cual regula la expresión de enzimas que neutralizan los radicales libres de oxígeno haciendo que en el período postparto no presenten concentraciones aumentadas en el miocito cardíaco. Este mismo mecanismo participa en la regulación del metabolismo de la prolactina, la hormona encargada de producir la leche materna y que además estimula la angiogénesis y actúa estimulando el STAT-3. En estudios realizados con modelos

animales, se evidenció que la depleción del STAT-3 en cardiomiocitos de ratones hembras resultó en el desarrollo de MCPP, las cuales permanecieron asintomáticas durante el embarazo presentando signos de IC una vez finalizado el embarazo (39). El STAT-3 controla la actividad de enzimas con funciones antioxidantes, tales como la manganeso-sodio dismutasa (MnSOD) a nivel del miocito cardíaco, que es capaz de neutralizar los efectos de radicales libres de oxígeno del embarazo (40).

Otros de los mecanismos protectores del embarazo es el efecto cardioprotector dado por los estrógenos, que permite que en el desarrollo del embarazo normal frente a las demandas aumentadas del sistema cardiovascular no se desarrollen los mecanismos patológicos de hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica. Posterior al parto estos niveles aumentados de estrógenos disminuyen, lo que explicaría el porqué de que más del 90% de las enfermas presentan la enfermedad en este período (41).

La ausencia del mecanismo antioxidante lleva a altas concentraciones de radicales libres en la etapa del postparto lo que induce a la actividad de la enzima catepsina, aumentando así los niveles de prolactina de 16kDa con su actividad deletérea a nivel del musculo cardiaco. En respaldo a esta hipótesis se evidenció que en pacientes con IC terminal se encontró reducida la expresión de STAT-3 así como los valores plasmáticos de la prolactina de 16kDa se encontraron aumentadas. En base a este conocimiento es que el tratamiento con bromocriptina fue ganando lugar al bloquear el sistema dopaminérgico con la consiguiente disminución de la síntesis de prolactina. Aún con el gran avance en los últimos años en la investigación sobre la fisiopatología de la MCPP aún no se encuentra definido el mecanismo que produce la enfermedad y se postula que posiblemente sea multifactorial y englobe algunas de las hipótesis nombradas previamente en una vía final común.

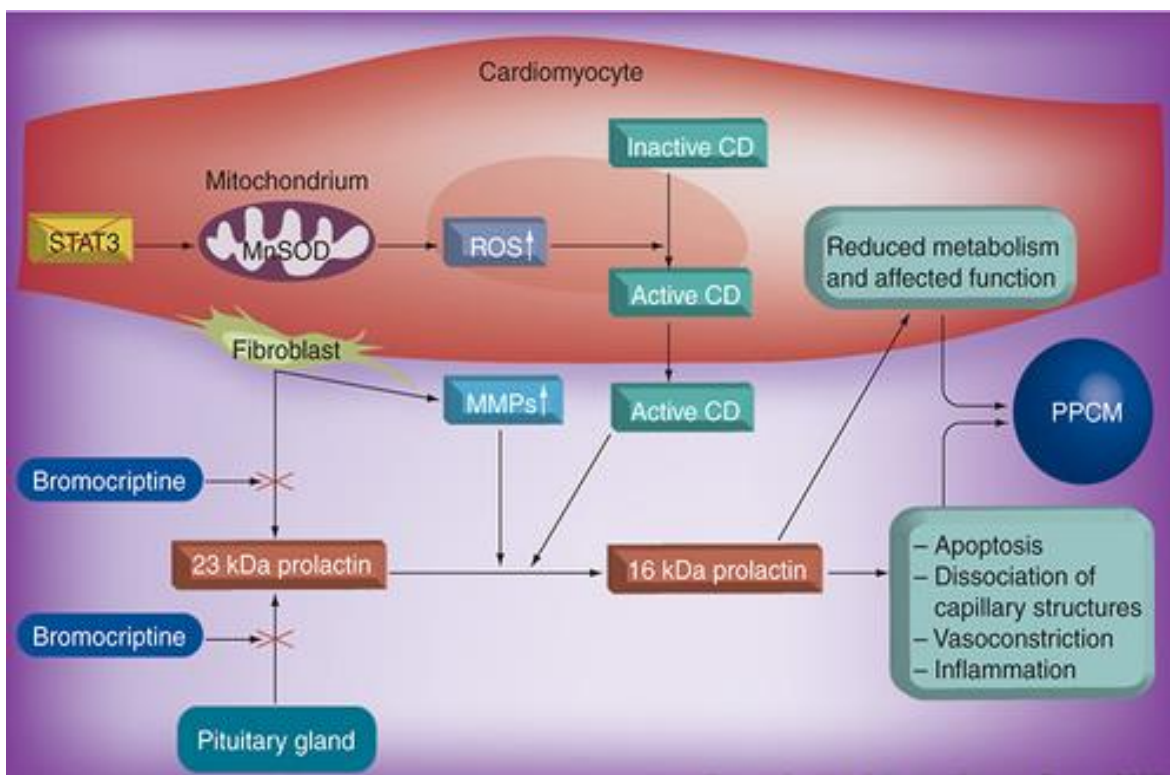


Figura 4: Modelo esquemático de la teoría hormonal. En ausencia de actividad STAT-3 en el miocardio la expresión durante el postparto del súper óxido dismutasa dependiente de manganeso está disminuida, lo que favorece el aumento del estrés oxidativo y la liberación de catepsina D, la cual degrada la prolactina de 23 KDa a una fracción de 16 KDa. Esta fracción induce apoptosis endotelial y vasoconstricción que impide el metabolismo del cardiomiocito y promueven la MCPP. De esta manera la bromocriptina, al inhibir la liberación de prolactina, previene la MCPP en ratones.

Extraído: Extraído de Selle T, et al. Reviewing peripartum cardiomyopathy: current state of knowledge. Future Cardiol. 2009;5(2):175-89.

6.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de MCPP se presentan después del parto, principalmente en la semana posterior al parto, mientras que un pequeño porcentaje se presenta durante el segundo y tercer trimestre (**Figura 5**) (8).

Los síntomas no difieren de otras formas de IC de otras etiologías. De ellos la ortopnea y la disnea paroxística nocturna pueden confundirse con los del embarazo normal, especialmente de la gestación tardía, un hecho que a menudo conduce a un diagnóstico erróneo o tardío de la MCPP y a una subestimación de la verdadera incidencia de esta afección. El médico tratante debe tener una alta sospecha diagnóstica ya que de realizar un diagnóstico temprano y con el tratamiento oportuno aumenta considerablemente la sobrevivencia de estas mujeres.

Según la clasificación de Insuficiencia Cardíaca de la NYHA (*New York Heart Association*), se ubican a los pacientes en estadios (CF I al IV), según su estadio de limitación funcional. La gran mayoría de pacientes con esta entidad clínica consultan en estadios avanzados III-IV (2).

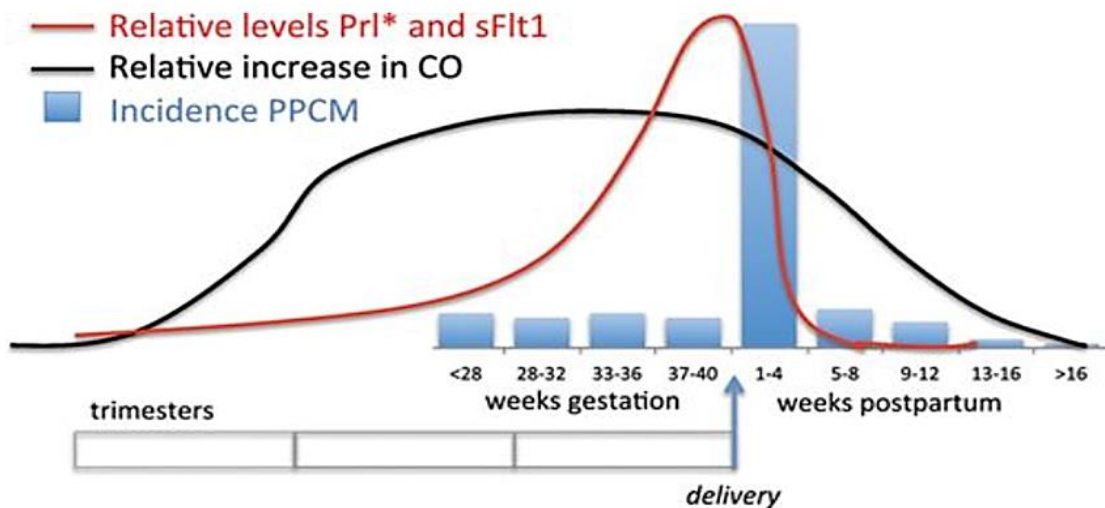


Figura 5: Comparación del momento durante y después del embarazo de los cambios hemodinámicos, ejemplificados como gasto cardíaco (CO; en negro), elevaciones de la prolactina y de las hormonas tirosina quinasa 1 (sFlt1) similares a Fms solubles (rojo) y la incidencia de miocardiopatía periparto (MCP; barras azules) (8).

El examen físico a menudo revela signos de insuficiencia cardíaca, que incluyen taquicardia, presión venosa yugular elevada, estertores pulmonares y edema periférico (42).

En el transcurso de la enfermedad varía de forma muy amplia las manifestaciones clínicas desde formas leves con sintomatología inespecífica hasta cuadros graves y severos de edema agudo y shock cardiogénico. El bajo gasto cardíaco se puede manifestar con hipotensión arterial postural.

Cuando la FEy del VI es menor de 35% no es infrecuente encontrarse con la formación de trombos intracavitarios, inicialmente localizados en VI, con reportes de casos de trombos en el VD, por dilatación de las 4 cavidades cardíacas en un estadio avanzado.

En un estudio realizado en Sudáfrica en base al examen físico de 97 pacientes durante más de 4 años revelaron un latido apical desplazado en el 72%, ritmo de galope en el 92% de los pacientes e insuficiencia mitral en 43%.

El diagnóstico diferencial incluye causas pulmonares (p. ej., neumonía facilitada por la inmunodepresión provocada durante el embarazo), embolia pulmonar resultante del período periparto de hipercoagulabilidad, edema pulmonar agudo por uso prolongado de tocólíticos o preeclampsia, y causas cardíacas como infarto agudo de miocardio o síndrome de Takotsubo.

6.6 MÉTODOS DIAGNOSTICOS

6.6.1 Electrocardiograma: método complementario más utilizado dada a su bajo costo y gran disponibilidad, pero tiene baja especificidad y no presenta hallazgos patognomónicos de MCPP, pero si presentan anomalías frecuentes que se encuentran en pacientes con IC (44).

Entre los hallazgos más frecuentes están: alteraciones en el segmento ST-T, criterios de HVI, cambios en la onda T, anomalías en la onda P, alteración del eje eléctrico cardíaco y ocasionalmente bloqueos de ramas y arritmias auriculares o ventriculares.

Es útil además para el diagnóstico diferencial de otras afecciones cardíacas que cursan con síntomas de IC como la enfermedad tromboembólica y enfermedad coronaria.

6.6.2 Biomarcadores: actualmente no hay disponibles biomarcadores de diagnóstico específicos para MCPP (45).

Los biomarcadores como troponina T, NT-proBNP y BNP no suelen modificarse en el embarazo normal.

Los péptidos natriuréticos son de gran utilidad para el diagnóstico diferencial con causas no cardiológicas ya que con valores normales puede descartar IC aguda. Actualmente se recomienda el dosaje de BNP y NT-proBNP en todas las pacientes con clínica de IC.

Otros biomarcadores como la PRL-16kDa y la Catepsina D se encuentran en etapas de investigación para el diagnóstico específico de esta entidad.

6.6.3 Radiografía de tórax: en pacientes con IC generalmente es un método de primera línea por su gran disponibilidad, bajo costo y baja tasa de radiación respecto a otros métodos. Así como el electrocardiograma presentan signos inespecíficos y poco sensibles. Pueden evidenciar cardiomegalia, redistribución de flujo, signos de hipertensión venocapilar y derrame pleural.

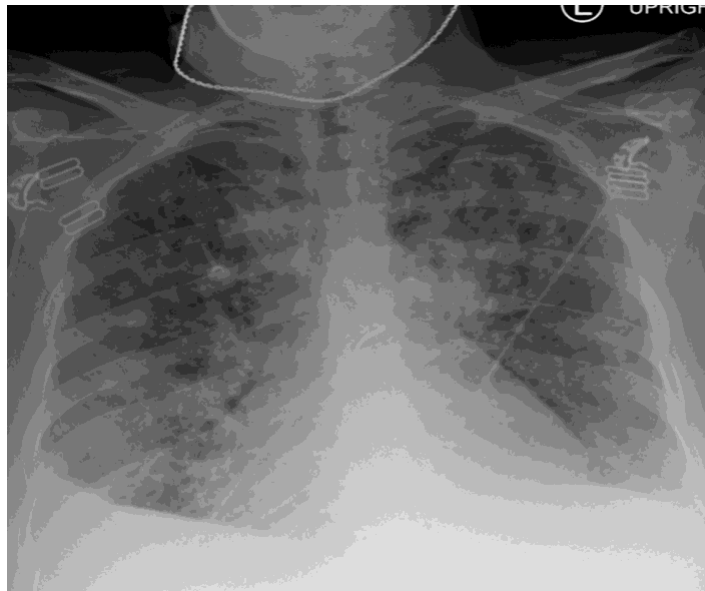


Figura 6: Radiografía de tórax en una paciente con diagnóstico de MCPP donde se observó congestión pulmonar difus, derrame pleural bilateral y cardiomegalia (13).

6.6.4 Ecocardiograma Doppler color: es el método complementario fundamental en el diagnóstico, es un estudio de fácil acceso, disponible en la mayoría de los centros y aporta gran cantidad de información tanto funcional como estructural (12,46).

Se recomienda como método diagnóstico inicial a toda paciente que se sospeche esta entidad. Se puede evidenciar dilatación de cavidades y deterioro de la función ventricular izquierda evidenciados con uno de los criterios diagnósticos como es una FEy del VI menor a 45% o la combinación de una fracción de acortamiento demostrable en modo M menor al 30% y un diámetro de fin de diástole del VI mayor a 2,7cm/m² (47,48) (**Figura 7**). Además, permite evaluar la presencia de dilatación biventricular, biauricular, insuficiencia mitral y tricúspidea, evidencia de hipertensión pulmonar, derrame pericárdico, cardiopatías ya existentes y posibles complicaciones como evidencia de trombos intraventriculares o auriculares.

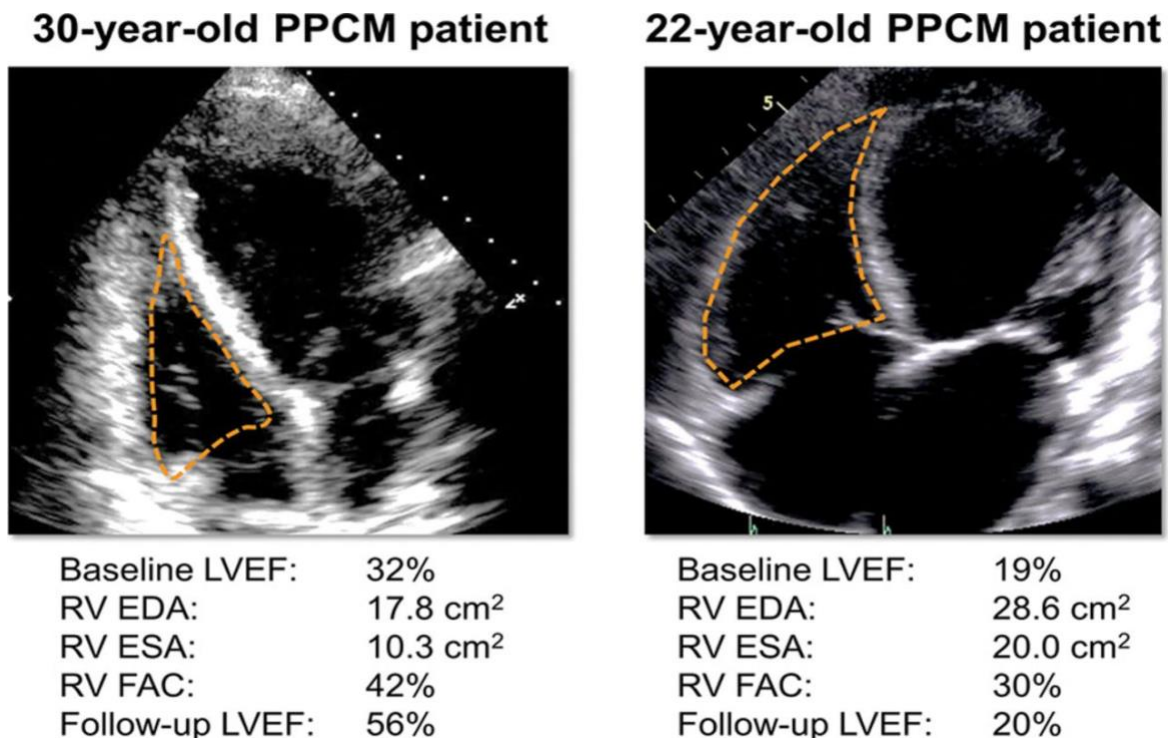


Figura 7. Vista apical representativa de la ecocardiografía basal de 4 cámaras de una paciente con MCPP y que no solo permitió el diagnóstico, sino también el seguimiento (9).

6.6.5 Ecografía pulmonar: Evidencia la presencia de congestión pulmonar con las líneas B, que son artefactos hiperecoicos que simulan la cola de cometas desde la línea pleural, estas reflejan la extravasación de líquidos al intersticio pulmonar secundario a IC izquierda. Esta herramienta ha surgido de manera confiable a realizar en pacientes con disnea aguda. Un metaanálisis reciente ha demostrado mejor capacidad diagnóstica para IC comparado con otros métodos convencionales como la radiografía de tórax y los péptidos natriuréticos, no habiendo patrones específicos para la miocardiopatía periparto (49).

6.6.6 Resonancia magnética cardíaca (RM): método complementario, cuando las pacientes no presentan signos específicos para MCPP pero tiene baja disponibilidad en nuestro medio y actualmente está discutido el uso de forma rutinaria en estas pacientes. Pero es muy útil para identificar los mecanismos implicados en la patogenia de esta enfermedad, así como información adicional respecto a las dimensiones y estructuras miocárdicas.

Utilizando realce con gadolinio se puede evidenciar hallazgos adicionales necesario para evidenciar de necrosis miocárdica, de origen isquémica o por una miocarditis, lo cual es muy útil para el diagnóstico diferencial (50). Siendo reservado el uso de gadolinio para casos extremamente necesarios, preferentemente luego del parto dado las posibles complicaciones en el feto y una vez lograda la estabilidad hemodinámica de la paciente (51) **(Figura 8).**

6.6.7 Biopsia endomiocárdica: No es recomendado su uso rutinario como método diagnóstico debido que no añade información diagnóstica o pronóstica en esta entidad. Se puede utilizar para excluir la miocarditis aguda (52).

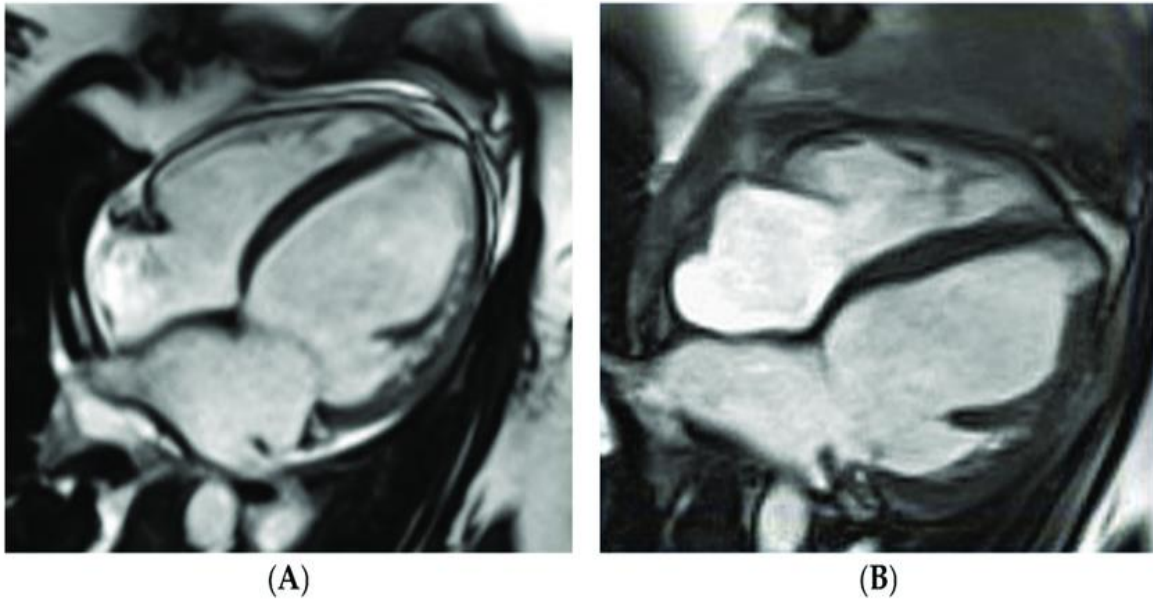


Figura 8: RM de una MCPP en una mujer embarazada de 26 años: (A) cuarto día posparto, FEy del VI del 17%, (B) después del tratamiento con dispositivo de asistencia biventricular, FEy del 35%

6.6.8 Cinecoronariografía: los métodos complementarios no invasivos generalmente son suficientes para el diagnóstico de esta enfermedad. En raras ocasiones puede ser necesaria su realización para descartar etiología coronaria siempre que haya signos y síntomas de isquemia coronaria.

6.7 TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la MCPP no difiere del de otras etiologías de IC aguda con disfunción sistólica del VI, con la particularidad que durante el embarazo y lactancia se debe tener la precaución con las drogas que producen toxicidad fetal, siendo indispensable para el manejo multidisciplinario integrado por médicos cardiólogos, intensivistas, obstetras, neonatólogos y las especialidades que según cada caso lo requieran (53,54).

El tratamiento de la MCPP se basa en gran medida en la experiencia clínica y en la extrapolación de datos obtenidos otras formas de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica: disminuir la congestión, neutralizar las respuestas neurohormonales y prevenir las complicaciones tromboembólicas y arrítmicas.

En la actualidad no hay evidencias científicas y el tratamiento específico en el tratamiento y el manejo de la MCPP. Algunos autores dividen el tratamiento en base al periodo en que se encuentra la paciente (durante el embarazo o en el período postparto), utilizando el tratamiento estándar de la IC de acuerdo con las guías que plantean diversas sociedades.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) y los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) están contraindicados durante el embarazo por estar asociados a fetotoxicidad, siendo reemplazados en este periodo por hidralazina y nitratos (drogas consideradas seguras en el embarazo) (55). Los beta-bloqueantes pueden utilizarse, pero con precaución en el embarazo ya que están asociados a un riesgo aumentado de restricción del crecimiento fetal, bradicardia, hipotensión arterial y depresión respiratoria fetal, siendo indicados en las pacientes que se encuentran estables hemodinámicamente. Preferentemente se debe utilizar metoprolol por ser un bloqueante selectivo del receptor beta-1 con menor actividad motora uterina. Los diuréticos deben ser utilizados con precaución porque producen una disminución de la perfusión placentaria y oligoamnios quedan solo utilizados para casos que se presentan con clínica de sobrecarga hídrica. La digoxina se puede usar de manera segura durante el embarazo, aunque actualmente ocupa un lugar secundario en el tratamiento de la IC con Fey deteriorada.

Posterior al parto los IECA se pueden utilizar con seguridad en la lactancia, preferentemente enalapril o captopril, siempre acompañado de controles neonatales.

Los antagonistas mineralocorticoides se deben evitar en el período de lactancia.

La Ivabradina es otra medicación por considerar en el tratamiento de la IC se logra demostrar que es segura incluso antes o en conjunto con betabloqueantes (56).

No está establecido el momento óptimo para dar finalizado el tratamiento.

Las recomendaciones que tienen más evidencia científica, que es recomendable y de forma segura y la más aceptadas sugieren mantener el tratamiento estándar de la IC crónica, con IECA/ARA II, beta-bloqueantes y ARM en dosis estándares sin interrumpirse al menos 6 a 12 meses mínimo posterior a la recuperación de la función ventricular izquierda, manteniendo controles clínicos y ecocardiográficos estrictos. El motivo es que se observó recaídas posteriores a la recuperación de la función sistólica luego de la interrupción del tratamiento, la disminución de la dosis debe ser siempre acompañada de controles de la función del VI.

MEDICATION	DURING PREGNANCY	POTENTIAL ADVERSE EFFECTS	INDICATIONS	DURING LACTATION
HEART FAILURE MEDICATIONS				
Loop diuretics	Yes	Caution for hypovolemia or hypotension that may lead to decreased placental perfusion	For signs and symptoms of congestion and fluid overload.	Yes, but over-diuresis can lead to decreased milk production.
Beta blockers (metoprolol tartrate used most commonly)	Yes	IUGR; fetal bradycardia and hypoglycemia	For standard treatment of HF; consider treatment of women with subsequent pregnancy.	Yes
Hydralazine/nitrates	Yes	Caution with hypotension	Use for afterload reduction during pregnancy (instead of ACE-I/ARB) when needed.	Yes, but ACE-I/ARB typically chosen post-partum
Digoxin	Yes	No associated congenital defects	Can be used with symptomatic heart failure and/or systolic dysfunction during pregnancy, or afterwards per guidelines.	Yes
ACE-I/ARB	No	Anuria, oligohydramnios, fetal limb contractures, craniofacial deformation, pulmonary atresia, fetal hypocalvaria, intra uterine growth restriction, prematurity, patent ductus arteriosus, stillbirth, neonatal hypotension and death	Cannot use during pregnancy. After delivery, should be used as part of guideline-directed medical therapy for afterload reduction and LV remodeling.	Enalapril and captopril can be used
Aldosterone receptor antagonists	No	Spironolactone has been associated with antiadrenergic activity, feminization of male rat fetuses and permanent changes in reproductive tract in both sexes	As per guideline-directed medical therapy for heart failure.	Spironolactone can be used
Sacubitril-valsartan	No	Same as ACE-I/ARB	As per guideline-directed medical therapy for heart failure.	No information in human, present in rat milk
Ivabradine	Scant data in humans; would avoid due to concerns in animal studies	Scant data in humans, animal data suggest risk	As per guideline-directed medical therapy for heart failure.	No information in human, present in rat milk
ANTICOAGULANTS				
Low molecular weight heparin	Yes	Caution at time of delivery and with neuraxial anesthesia; does not cross placenta; consider the need for monitoring anti-Xa levels	For prevention and treatment of thromboembolic complications during pregnancy and as bridge to warfarin postpartum.	Yes
Warfarin	Avoid	Warfarin embryopathy and fetopathy	For prevention and treatment of thromboembolic complications postpartum.	Yes

Legend:

	Data or experience to support use
	Caution with using this medication
	Data is limited or inconclusive

Figura 9: Insuficiencia cardíaca y tratamiento farmacológico: indicaciones y seguridad en el embarazo y la lactancia (57).

No existen datos sobre la seguridad y el uso, durante o después del embarazo, de los agentes farmacéuticos desarrollados más recientemente para la IC con FEy reducida, incluidos el sacubitrilo-valsartán y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, pero estos agentes se utilizan cada vez más después del parto en pacientes con MCPP, sobre la base de la extrapolación del tratamiento médico dirigido por las directrices para la miocardiopatía dilatada y otras formas de IC con FEy reducida. La mayoría de los medicamentos estándar para la IC son compatibles con la lactancia materna, pero no hay información disponible sobre la seguridad de los agentes más nuevos (61).

6.7.1 Terapia convencional: Como mencionamos en fisiopatología, se ha implicado a la hormona prolactina en el origen de la MCPP. La bromocriptina, es un medicamento derivado de la ergotamina, clasificado como un agonista dopaminérgico tipo 2 que actúa estimulando los receptores de dopamina en el cuerpo estriado, inhibiendo la liberación de prolactina en la adenohipófisis, siendo considerada en la actualidad un tratamiento prometededor de la IC asociada a MCPP. Distintos reportes de casos sugieren un efecto beneficioso en el tratamiento adyuvante de bromocriptina asociado a la terapia estándar (61).

Un estudio aleatorizado realizado en 20 pacientes con diagnóstico reciente de MCPP se asoció el tratamiento convencional para IC (compuesto por IECA, beta-bloqueante y diuréticos) más bromocriptina vs el tratamiento convencional, se evidenció que en el grupo asociado a bromocriptina las pacientes evolucionaron favorablemente, con mejoría de la función ventricular a los 6 meses. Con una tasa de recuperación de la FEy del VI del 27% inicial al 58% a los 6 meses en el grupo con bromocriptina vs del 27% al 36% el grupo placebo (57). También fue evaluado de manera incompleta en este mismo estudio la evolución de los recién nacidos de estas mujeres dado que la bromocriptina suprime la lactancia, no siendo afectados el índice de crecimiento de los niños. Un factor importante a tener en cuenta es la supresión de la lactancia debido a que la mayor prevalencia de esta enfermedad es en pacientes de países subdesarrollados donde suprimir la lactancia puede generar déficits nutricionales y alteración del crecimiento de estos niños.

La sugerencia es iniciar como terapia adyuvante Bromocriptina en dosis de 2,5 mg dos veces día por dos semanas luego 2,5 mg día por 6 semanas. Algunos estudios sugieren titular la dosis hasta encontrar valores plasmáticos disminuidos.

En el registro EORP PPCM publicado este mes, se incluyeron 552 pacientes con miocardiopatía periparto, 85 fueron tratados con bromocriptina (15%). En el análisis de casos completo, el tratamiento con bromocriptina se asoció con una reducción de los resultados maternos adversos (odds ratio [OR] 0,29, intervalo de confianza del 95% [IC] 0,10-0,83, $p = 0,021$). Como conclusiones de ese trabajo, se determinó que entre las mujeres con MCPP, el tratamiento con bromocriptina añadido al tratamiento estándar se asoció con mejores resultados maternos después de 6 meses (66).

Se destaca la necesidad de nuevos y amplios estudios randomizados y multicéntricos para considerar que la bromocriptina se puede incorporar junto al tratamiento estándar de la IC. Debe tenerse precaución con los fenómenos tromboembólicos asociados a su uso (59), aunque en el último trabajo publicado se observaron eventos tromboembólicos en el 5,9% de los pacientes del grupo de bromocriptina frente al 5,6% del grupo de atención estándar ($p = 0,900$) (66). Actualmente se está investigando el uso de bromocriptina para suprimir la liberación de prolactina de la pituitaria y podría considerarse en pacientes con una FEy del VI inferior al 35%.

La pentoxifilina un derivado xantinico que actúa inhibiendo el factor de necrosis tumoral, fue también estudiado en pacientes con miocardiopatía periparto, demostrando beneficio en la función ventricular y la supervivencia en un pequeño ensayo aleatorizado con 29 pacientes. Sus efectos benéficos fueron atribuidos a la disminución del FNT-alfa, PCR, FAS/apo-1(61). Todavía se necesitan más estudios científicos que identifiquen la relación y eficacia de esta droga en pacientes con MCPP.

6.7.2 Anticoagulación: se debe tener especial consideración con la anticoagulación ya que la MCPP estaría asociada más frecuentemente a fenómenos trombóticos, por distintos mecanismos entre ellos el estado protrombótico propio del embarazo, dilatación de cavidades cardiacas, estasis sanguínea por reposo prolongado y sumado el efecto

protrombótico descrito por algunos autores del tratamiento con bromocriptina. Se han informado numerosos casos de formación de coágulos en los ventrículos izquierdo y derecho, así como de la ocurrencia de eventos tromboembólicos como cuadro de presentación de la MCPP (**Figura 10**).

Se indica de manera inmediata iniciar con la anticoagulación, en dosis profilácticas o anticoagulantes en todas las pacientes diagnosticadas con MCPP y en tratamiento con bromocriptina y/o cuando la función sistólica ventricular sea severamente reducida.

Según la Sociedad Española de Cardiología se sugiere el tratamiento anticoagulante a todas las pacientes con MCPP con una FEy del VI $<35\%$, mientras que la Sociedad Americana de Cardiología sugiere su inicio a una FEy del VI $<30\%$ (62,63). La anticoagulación de elección en el embarazo es con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular y posterior al parto, siempre que la paciente se encuentre hemodinámicamente estable, podrá iniciarse antagonistas de la vitamina K. Dado que no atraviesan la barrera placentaria, las heparinas de bajo peso molecular son seguras para el feto, a diferencia de las antivitaminas K y los nuevos anticoagulantes orales.



Figura 10: Ecocardiograma transtorácico inicial que mostró un trombo apical móvil de 1,8 x 2,3 cm (flecha). Extraído de: Yao J, et al. A rare case of peripartum cardiomyopathy complicated by renal and splenic infarctions. Med J Aust 2024; 220(1):17-9.

6.7.3 Tratamiento de la MCPP aguda con injuria cardiopulmonar y/o inestabilidad hemodinámica: el pilar terapéutico en estas pacientes se basa en algunos puntos clave como ajustar la precarga, optimizar la oxigenación, control estricto hemodinámico con requerimiento de drogas inotrópicas/vasoactivas, considerar el momento óptimo del parto que siempre se elige parto natural en estos casos y eventual inicio de terapia adyuvante como la bromocriptina.

Para optimizar la oxigenación se puede requerir oxígeno suplementario o ventilación mecánica no invasiva con el objetivo de mantener una saturación periférica de oxígeno mayor al 95%, reduciendo así las complicaciones asociadas a la intubación orotraqueal. Debe considerarse la intubación orotraqueal en casos refractarios a la ventilación no invasiva (64).

Siempre que la paciente tenga signos de sobrecarga se debe administrar diuréticos endovenosos y en presencia de depleción intravascular, mayormente en pacientes que presentaron sangrados excesivos en el parto o que hayan recibido un tratamiento excesivo con diuréticos se recomienda administrar fluidos endovenosos controlados.

En pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica y signos de shock cardiogénico se considera la titulación de drogas inotrópicas y vasopresores sin dudar. Según la guía Europea de Cardiología se sugiere como inotrópico de elección el uso de Levosimendán a una dosis de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en infusión continua, sin dosis de carga en los casos de insuficiencia cardíaca grave. Sus efectos se han asociados a una mejoría hemodinámica y una rápida descongestión (65). Teniendo en cuenta que en nuestro medio no siempre se dispone del levosimendán, la dobutamina sería otra opción debiendo utilizarse con precaución en pacientes con shock cardiogénico. En un estudio randomizado con 24 pacientes con MCPP que comparó la terapia convencional con el agregado de levosimendán no se observó mejores resultados siendo su indicación discutible por algunos autores (66). Otro estudio reciente que comparó levosimendán con milrinona demostró mejoría hemodinámica con el uso de ambas drogas (67).

El uso de Bromocriptina también ha mostrado beneficios en pacientes con inestabilidad clínica e injuria pulmonar (68).

6.7.4 Terapia avanzada: las pacientes que a pesar de la terapia instaurada persistan con inestabilidad hemodinámica deberán ser consideradas a iniciar terapia de apoyo circulatorio mecánico de forma temprana.

Se considera que del total de pacientes que presentan shock cardiogénico durante o posterior al embarazo, el 60% corresponde a pacientes con MCPP, siendo sumamente importante reconocer a tales pacientes de forma temprana y considerar el traslado a un centro experimentado de alta complejidad (69).

El uso de balón de contrapulsación intraaórtico, dispositivos de asistencia ventricular percutánea y oxigenación por membrana extracorpórea han sido utilizados con éxito en estas pacientes, debiendo ser considerando siempre que haya disponibilidad.

En casos necesarios se puede utilizar dispositivos de apoyo temporal en la etapa aguda considerando que en este tipo de miocardiopatía la tasa de recuperación de la función ventricular es más alto que las demás miocardiopatías, o si persiste con el deterioro hemodinámico considerar cambiar a un dispositivo de mayor duración siempre que esté disponible, o menos frecuente como puente al trasplante (44).

Debido a que hay escasa evidencia en cuanto al tipo de dispositivo de elección en esta entidad se debe considerar a la hora de elegir la disponibilidad local, la experiencia del centro, el apoyo hemodinámico necesario y los riesgos implicados a cada paciente (70).

En los casos que la oxigenación sea adecuada se pueden preferir dispositivos para lograr la recuperación circulatoria, percutáneos (balón de contrapulsación aórtico o el dispositivo Impella) con la ventaja de presentar una rápida colocación, o quirúrgicos.

Debido a los escasos datos de la MCPP con el uso de este dispositivo sumado a los resultados negativos del estudio IABP-SHOCK II todavía es incierta su indicación (71). La bomba Impella es otra alternativa, considerada eficaz en pacientes con MCPP según la experiencia clínica, generalmente como puente a la recuperación.

El trasplante cardiaco se reserva para los casos donde no se recupera la función ventricular luego de 6-12 meses. Los resultados parecen ser menos favorables en estas pacientes presentando tasas más altas de mortalidad y rechazo del injerto que en otros receptores (72).

6.7.5 Prevención de muerte súbita: según las directrices actuales de la sociedad Americana de Cardiología y de la guía europea de IC se recomienda el implante de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) como prevención primaria de muerte súbita a todos pacientes con disfunción ventricular severa, FEy<35% en pacientes con CF II-III de la NYHA y <30% en pacientes en CF I, que no presenten mejoría a pesar del tratamiento médico optimo luego de 3 meses (73,74). Hasta el día de hoy son escasos los trabajos publicados con abordaje específico en este grupo de pacientes.

Es discutible la indicación para la colocación de CDI ya que la MCPP se asocia a una mayor tasa de recuperación de la función ventricular izquierda comparada con otras miocardiopatías, lo cual no se recomienda la colocación de manera precoz, aunque también existe el riesgo de muerte súbita previo a la recuperación ventricular que está presente en estas pacientes.

En un estudio pequeño de mujeres con MCPP de reciente diagnostico se evidenció que 3 de cada 7 pacientes que tenían dispositivos portátiles presentaron fibrilación ventricular (75). En contraposición a estos datos otro estudio multicéntrico retrospectivo de dispositivos portátiles en 107 pacientes no se evidenció choques durante 4 meses de seguimiento. A pesar de la contradicción de los datos hallados y de la falta de evidencia especifica en este grupo de pacientes, puede ser considerada la indicación de cardio desfibriladores externos en pacientes con MCPP con disfunción ventricular severa hasta la recuperación de la función ventricular izquierda o hasta el implante de un dispositivo definitivo. Otra opción viable sería el uso de cardiodesfibriladores subcutáneos, con la ventaja de no tener complicaciones relacionadas al retiro de cables endovasculares (69).

De no observar mejoría en la función ventricular en un periodo posterior a 3 a 6 meses de tratamiento optimo se debe indicar un CDI, en algunas pacientes se pueden beneficiar con

la terapia de resincronización cardíaca. Un pequeño informe de casos demostró un remodelado positivo y una mejoría de la FEy en 2 pacientes con miocardiopatía periparto refractaria al tratamiento médico óptimo que fueron tratadas con terapia de resincronización cardíaca (77).

6.7.6 Parto: el manejo del trabajo de parto y el parto en pacientes con MCPP durante la gestación puede ser complejo y debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que incluya un obstetra con experiencia en medicina materno-fetal, un anestesiólogo, un cardiólogo y un especialista en IC avanzada, especialmente cuando la paciente se encuentra hemodinámicamente inestable. Las pacientes hemodinámicamente estables pueden tener un parto vaginal. La lactancia materna generalmente no está contraindicada. El momento ideal del parto debe ser considerado con la paciente y ese equipo multidisciplinario priorizando siempre la salud materno-fetal.

En caso de inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento médico instaurado el parto debe ser anticipado, dejando reservado la cesárea para ese grupo de pacientes. Se sugiere la cesárea con anestesia epidural en un centro experimentado. Las pacientes inestables se benefician de una estabilización hemodinámica previo al parto asociado a un control estricto en el postparto por el riesgo de sobrecarga hídrica y edema agudo de pulmón dado por la movilización de fluidos, aumento del retorno venoso asociado a la pérdida de compresión de la vena cava al retirar el feto.

3.6 PRONOSTICO

El pronóstico de las pacientes que presentan MCPP es variable, con una notoria disminución de la mortalidad en los últimos años, presumida por el mayor conocimiento actual de esta enfermedad como así también de su tratamiento.

Se estima que aproximadamente el 50% de las pacientes presentan una recuperación completa o parcial de la función sistólica del VI, presentando en el 50% restante un deterioro persistente de la función ventricular y en algunos casos llevando a la muerte (79).

La recuperación total de la función ventricular ocurre en una proporción significativa de las enfermas, lo que no es habitual en otras formas de miocardiopatías.

En uno de los mayores estudios realizado recientemente en Estados Unidos en 2 grandes centros académicos que incluyó a 100 pacientes con diagnóstico de MCPP y se evidencio que el 42% de las pacientes recuperó la función ventricular, 23% de forma completa, con una recuperación retrasada más allá de los primeros 6 meses en la mayoría de las pacientes. Los factores asociados a una mayor recuperación incluyen a criterios ecocardiográficos: una FEy mayor a 30% y diámetro diastólico del VI menor a 5,5 cm² al momento del diagnóstico, la raza caucásica y el diagnostico en el periodo postparto (80,81).

En el mismo estudio se observó una tasa de mortalidad del 11%, reflejando datos similares en estudios anteriores en Estados Unidos, que estimaron una tasa del 6 al 10%.

En el 2015 se publicó el resultado del estudio IPAC (*Investigations of Pregnancy Associated Cardiomyopathy*), un estudio prospectivo que observó a 100 pacientes, evidenciando una recuperación de la función ventricular completa en el 65% de las pacientes y demostrando que la FEy basal y la raza son predictores de recuperación, sin embargo, tal estudio presentó un seguimiento limitado a 6 meses. La mortalidad en este estudio fue del 4% (82). En Sudáfrica la tasa de mortalidad reportada a los 6 meses y 2 años son del 10% y el 28%, respectivamente.

No se ha podido determinar claramente, la causa de esta diferencia de la mortalidad entre distintos países, pero podrían ser resultado de variantes socioeconómicas, ambientales y genéticas.

Los embarazos posteriores siguen siendo un reto para los médicos ya que incluso después de la recuperación total de la función ventricular el riesgo de recurrencia es alto.

Una FEy del VI más baja en la presentación se correlaciona más fuertemente con la disfunción sistólica persistente, pero no tiene un alto valor predictivo. Otros indicadores de resultados adversos incluyen una presentación tardía (más de 1 semana después del parto), realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética, dilatación del VI y disfunción del ventrículo derecho (61).

El Registro PPCM del Programa de Investigación Observacional EURObservacional (EORP) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) es el estudio prospectivo más grande de MCPP (88). Utilizando datos a nivel de pacientes mujeres en el Registro PPCM EORP de la ESC, se derivó un modelo pronóstico para predecir la recuperación del VI a los 6 meses. Se basa en datos accesibles y de fácil acceso e incluye una puntuación simple que se puede aplicar fácilmente en la práctica clínica para predecir la probabilidad de recuperación del VI de una persona en el momento de la presentación (**Figura 11**). Una mejor predicción de quiénes se recuperarán y quiénes no pueden orientar la información y el asesoramiento personalizado, la derivación a servicios especializados, la optimización más oportuna de los tratamientos cuando sea apropiado y la evitación de tratamientos innecesarios cuando no sea apropiado. Si bien la evidencia es escasa y cada caso deba ser abordado de manera individualizada las pacientes deben recibir información de los riesgos que implica un nuevo embarazo (12).

Ante la recuperación total de la función ventricular el embarazo no está contraindicado, aunque se deberá controlar de forma estricta por el riesgo, aunque bajo de complicación. En las pacientes que presenten una recuperación parcial de la función ventricular se recomienda evaluar la reserva contráctil con un ecocardiograma estrés en busca de disfunción subclínica, aunque se necesitan más investigaciones sobre la utilidad de estas pruebas (84-85).

De no haber recuperación de la función ventricular el embarazo siguiente no debe ser recomendado por el alto riesgo de complicaciones, deterioro persistente de la función ventricular y la alta mortalidad materna asociada. En una revisión de casos publicada en el año 2010 de 93 enfermas con disfunción ventricular persistente que presentaron nueva gestación, casi la mitad presentó deterioro de la función ventricular y el 16% murió. Además, en estas pacientes tienden a ser más altas las tasas de aborto y parto prematuro (86). De acuerdo con estos datos las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (publicada en 2018) desaconsejan el embarazo en mujeres que presentan la FEy del VI menor a 50% (87).

ESC EORP PPCM Recovery Score

Recovery defined as LVEF $\geq 50\%$ at 6 months

LV ejection fraction		Total score	Predicted recovery at 6 months
$\leq 35\%$	0		
$> 35\%$	1		
LV end diastolic diameter		≤ 1	6%
$\geq 62\text{mm}$	0	2	14%
53-61mm	1		
$< 53\text{mm}$	4	3	23%
Human developmental index			
Low	0	4	35%
Medium	0		
High	1	5	49%
Duration of symptoms			
$> 10\text{days}$	0	6	65%
$\leq 10\text{days}$	1		
QRS duration		7	75%
$\geq 110\text{ms}$	0		
81-109ms	2	8	83%
$\leq 80\text{ms}$	3		
Pre-eclampsia		9	90%
No	0		
Yes	1	≥ 10	95%

Total score ____

Figura 11: Puntuación y probabilidad prevista de recuperación del VI para cada para pacientes con diagnóstico de MCPP (88).

7 - CASO CLINICO

Motivo de consulta: disnea.

Enfermedad actual: femenina de 27 años consulta a guardia por disnea clase I que fue progresando hasta funcional III-IV, ortopnea y edemas de miembros inferiores de 5 días de evolución por lo que se solicitó internación en unidad coronaria.

Antecedentes

Factores de riesgo cardiovascular: obesidad, sedentarismo.

Toxicos: niega.

Sin antecedentes personales ni familiares de cardiopatía.

Primípara, parto vaginal inducido, sin complicaciones. Se mantuvo asintomática con clase funcional I de NYHA hasta los 20 días postparto.

Examen físico

- Signos vitales:

FC: 98 x min.;

FR: 22 x min.;

TA: 90/60mm Hg;

Tº C 36,9

- Aparato cardiovascular: ingurgitación yugular 2/3 con colapso inspiratorio parcial. Pulsos periféricos conservados y simétricos. Latido apexiano palpable en 4º espacio intercostal línea media clavicula. Edemas infrapatelares (+). R1- R2 presentes en cuatro focos aumentados de intensidad, R3 positivo y R4 negativo. Soplo holosistólico regurgitativo 2/6 foco mitral con irradiación axilar.

- Aparato respiratorio: buena entrada de aire bilateral. crepitantes basales bilaterales. Saturación de oxígeno 89% (FIO2 0,21) y 96% (Cánula nasal a 3 litros).
- Abdomen: globoso (Tejido adiposo), blando, depresible e indoloro a la palpación superficial y profunda. No se palpan visceromegalias. RHA presentes.
- Aparato neurológico: lúcido sin signos de foco motor sensitivo, ni meníngeos.

Dentro de los exámenes complementarios encontramos un electrocardiograma que sólo evidenciaba onda T negativas asimétricas en DI-AVL y de V3 a V6 interpretadas como sobrecarga del VI (**Figura 12**), y una radiografía de tórax que presentó cardiomegalia a expensas fundamentalmente de crecimiento del VI, signos de edema intersticial y derrame pleural bilateral (**Figura 13**).

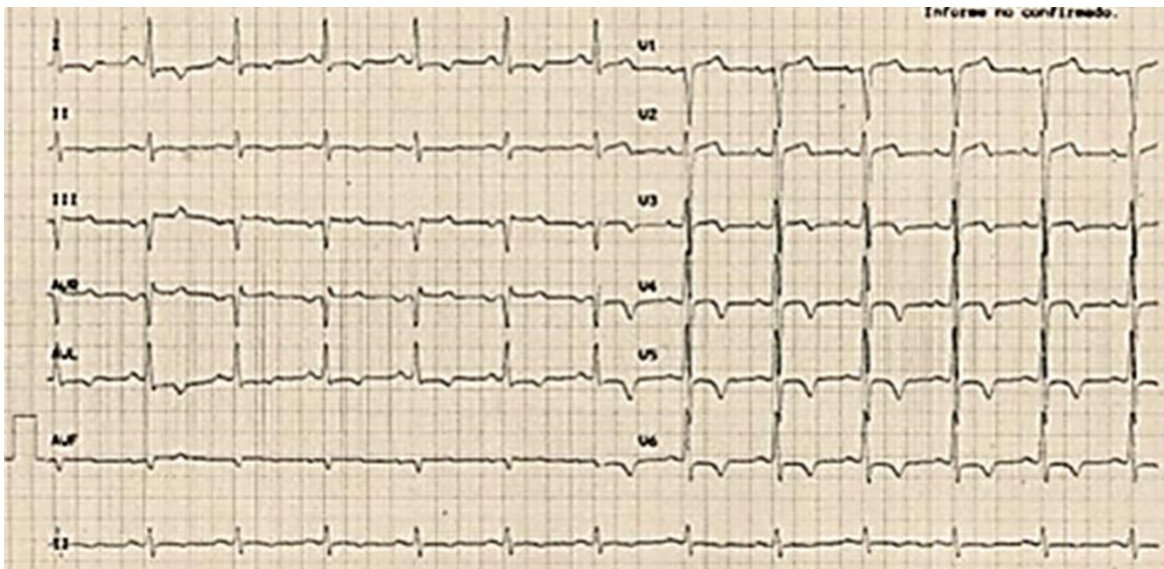


Figura 12: Electrocardiograma de ingreso de la paciente.

En lo que respecta a los datos encontrados en el laboratorio, se informó: hematocrito 40%; hemoglobina 13 g/dl; Leucocitos: 8.860/mm³ (Neutrófilos: 62 %, Linfocitos 27%); plaquetas

361.000/mm³; glucemia 98 mg/dl; urea 40 mg/dl; creatinina 0.77 mg/dl y un estado ácido base con un PH 7,4 – PCO₂ 26 mmHg - PO₂ 90 mmHg – HCO³ 16mEq/l (Acidosis metabólica con compensación respiratoria).

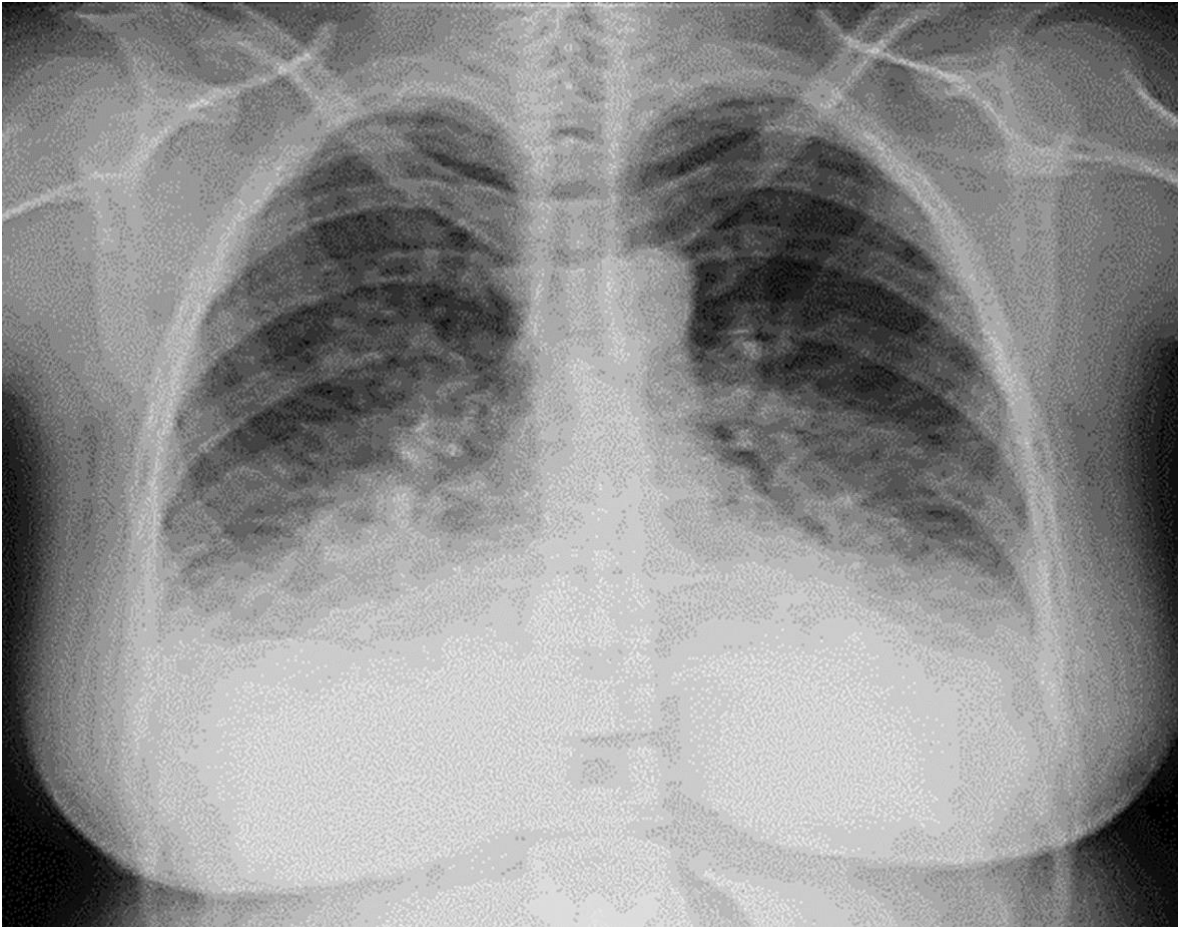


Figura 13: radiografía de tórax anteroposterior de ingreso.

En base a la enfermedad actual, examen físico y con el complemento de la radiografía de tórax, se planteó como diagnóstico IC en el contexto de una paciente en puerperio, por lo se decidió realizar un ecocardiograma transtorácico (**Figura 14**).



Figura 14: ecocardiograma transtorácico (Eje largo paraesternal izquierdo y en Modo M) que evidenció una marcada dilatación del VI, hipocinesia global con FEy de 22%, insuficiencia mitral severa funcional por dilatación anular.

Con el resultado del ecocardiograma y en base a los antecedentes, enfermedad actual y estudios complementarios, se interpretó un cuadro compatible de IC asociada a una probable MCPP con FEy deteriorada. Se indicó el tratamiento convencional con dapagliflozina 10mg día, sacubitrilo-valsartan 200 mg día, espironolactona 25mg día, carvedilol 25 mg día y anticoagulación (Heparina-acenocumarol). Con respecto al tratamiento específico de la entidad, se comenzó con bromocriptina, por lo que se le explicó la implicancia de utilizar esta droga como es no amamantar (la paciente dio su conformidad) y luego de 7 días, por buena evolución clínica se decidió alta hospitalaria continuar con tratamiento y seguimientos ambulatorios. Luego de 6 meses de tratamiento médico optimo se realizó nuevo ecocardiograma transtorácico que evidencio mejoría de su FEy (45%) y del remodelado VI.

8 – DISCUSIÓN

Es de relevancia destacar que se la considera una enfermedad subdiagnosticada, reforzando así la importancia de una alta sospecha diagnóstica inicial para lograr un diagnóstico precoz, dado el impacto positivo que puede generar la evolución de esta enfermedad como fue en nuestro caso.

De las hipótesis fisiopatológicas estudiadas, la de mayor sustento es la del entorno hormonal, inflamatorio y vascular del embarazo, pero sin embargo la mayoría de los autores sustentan que es de una etiología multifactorial.

La presentación clínica y los métodos diagnósticos utilizados no difieren de las demás causas de insuficiencia cardíaca.

El manejo terapéutico es similar al tratamiento convencional de la IC, teniendo especial atención con el riesgo teratogénico de cada medicamento y adaptados a su vez a la lactancia (Decisión que se tomó en nuestro caso).

Los objetivos del tratamiento específico es mejorar los síntomas, retrasar la progresión de la disfunción ventricular y mejorar la sobrevida

Con el constante avance en base a las distintas teorías fisiopatológicas, se han demostrado que nuevas terapéuticas como en el caso de bromocriptina es una herramienta terapéutica que continua en evaluación (**Figura 15**).

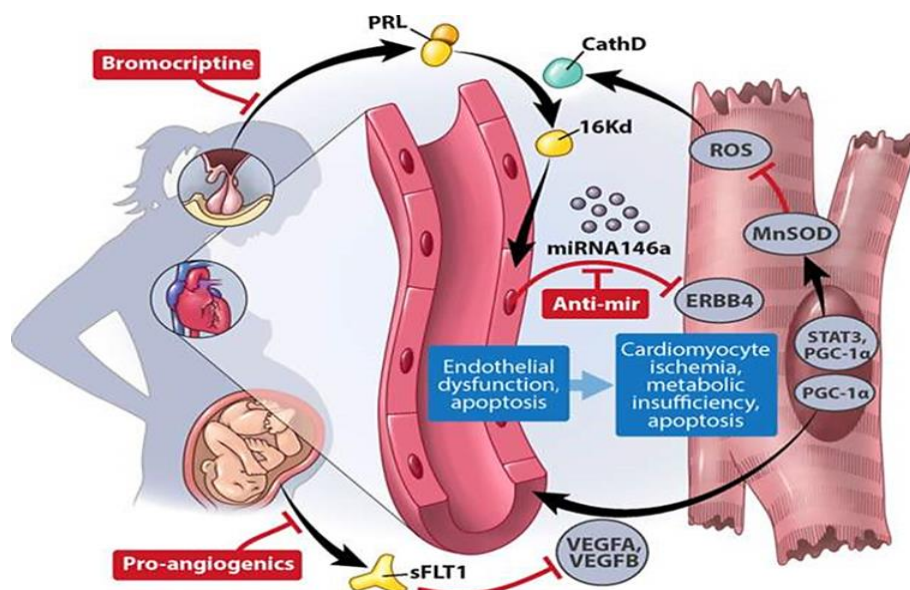


Figura 15: mecanismo de acción de bromocriptina (61).

Sin embargo, es fundamental el desarrollo de ensayos multicéntricos para una mejor evidencia. Recomendación débil de la Sociedad Europea del 2018 (**Figura 16**).



Figura 16: esquema clásico para el tratamiento de pacientes con MCPP según recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología de 2018.

Otro factor para tener en cuenta con el uso de esta medicación es la supresión de la lactancia, en vista que esta es una enfermedad que predomina en países pobres, debiendo valorar siempre el riesgo beneficio en cuanto a los potenciales beneficios de esta droga y los riesgos que conlleva suprimir la lactancia en países con altos índices de desnutrición infantil en donde la lactancia materna es fundamental. Elemento no participante en nuestro caso ya que se utilizaron otros suplementos en coordinación no neonatología.

La indicación de anticoagulación es sugerida entre todos los autores siempre que haya disfunción ventricular severa y/o tratamiento con bromocriptina como fue en este caso.

Se dispone de escasos datos sobre la indicación de CDI en estas pacientes y su indicación temprana debe evitarse ya que una gran parte de las pacientes recupera la función ventricular a los 6 meses, si bien debe tenerse en cuenta las posibilidades que presentan estas pacientes de presentar arritmias malignas hasta la recuperación ventricular, siendo una opción razonable el uso de dispositivos portátiles. El score pronóstico de esta paciente para predecir la recuperación del VI a los 6 meses fue de 5 (49% de probabilidad a los 6 meses).

9 - CONCLUSIÓN

La MCPP es una entidad diferente principalmente por la población que afecta, mujeres jóvenes, sin comorbilidades previas y en el periodo gestacional, lo que conlleva un riesgo doble, con una elevada morbilidad materno fetal.

En Argentina los datos respecto a esta enfermedad son escasos siendo necesaria la creación de registros para lograr un mejor conocimiento local.

Es considerada una enfermedad subdiagnosticada, por lo tanto, su incidencia va en ascenso a medida que se comprenda mejor la enfermedad y se presente una mejor identificación de casos por parte del equipo médico.

Si bien todavía quedan preguntas sobre su patogénesis y terapéutica, en los últimos años se han producido grandes avances en la comprensión de esta entidad, y en base a los diversos estudios relacionados a su fisiopatología se abrieron nuevas investigaciones prometedoras en cuanto a biomarcadores y tratamientos específicos que esperamos que en los próximos años nos brinde mejor evidencia.

Con los registros internacionales actualmente en curso, se derivarán en más conocimientos sobre fisiopatología, terapéutica y pronóstico a nivel mundial.

10 - BIBLIOGRAFIA

- 1- Davis U, Akhter M, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111(16):2050-5.
- 2- Demakis J, Rahimtoola S. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 1971;44(5):964-8.
- 3- Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Jun;11(6):364-70.
- 4- Van Hoven K, Kitsis R, Katz S, et al. Peripartum versus idiopathic dilated cardiomyopathy in young women--a comparison of clinical, pathologic and prognostic features. *Int J Cardiol*. 1993;40(1):57-65.
- 5- Liu L, Arany Z. "Maternal cardiac metabolism in pregnancy". *Cardiovasc Res*. 2014; 101:545-553.
- 6- Hull E, Hafkesbring E. Toxic postpartal heart disease. *New Orleans: Med Surg J*. 1937; 89: 550-57.
- 7- Demakis J, Rahimtoola S, Sutton GC, Meadows WR, Szanto PB, Tobin JR et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 1971;44(6):1053-61.
- 8- Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):659-70.
- 9- Pearson G, Veille J, 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(9):1183-8.
- 10- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy: 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;(8):767-78.

- 11- Brar S, Khan S, Sandhu G, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):302-4.
- 12- Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Nonhoff J et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1090-7.
- 13- Kolte D, Khera S, Aronow W, et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e001056.
- 14- Davidson N, Trevitt L, Parry E. Peripartum cardiac failure. An explanation for the observed geographic distribution in Nigeria. *Bull World Health Organ.* 1974;51(2):203-8.
- 15- Ntusi N, Badri M, Gumede F, et al. Pregnancy-associated heart failure: A comparison of clinical presentation and outcome between hypertensive heart failure of pregnancy and idiopathic peripartum cardiomyopathy. *PLoS One.* 2015;10(8):1–13.
- 16- Karaye K, Ishaq N, Sa'idu H, et al. PEACE Registry Investigators. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of peripartum cardiomyopathy in Nigeria: results from the PEACE Registry. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):235-243.
- 17- Krishnamoorthy P, Garg J, Palaniswamy C, et al. Epidemiology and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: findings from the Nationwide Inpatient Sample. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(10):756-61.
- 18- Irizarry O, Levine L, Lewey J, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Between African American and Non-African American Women. *JAMA Cardiol.* 2017;2(11):1256-1260.
- 19- Karaye K, Mohammed I, Ogah O, et al. Rationale and design for the peripartum cardiomyopathy in Nigeria (PEACE) Registry. *International Cardiovascular Forum Journal* 2017; 12: 12–17.
- 20- Mendelson M, Chandler J. Postpartum cardiomyopathy associated with maternal cocaine abuse. *Am J Cardiol.* 1992;70(11):1092-4.
- 21- Cénac A, Simonoff M, Moretto P, et al. A low plasma selenium is a risk factor for peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Sahelian Africa. *Int J Cardiol.* 1992;36(1):57-9.
- 22-

- Lampert M, Hibbard J, Weinert L, et al. Peripartum heart failure associated with prolonged tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):493-5.
- 23- Bassett J, Burks A, Levine D, et al. Maternal and fetal metabolic effects of prolonged ritodrine infusion. *Obstet Gynecol.* 1985; 66: 755-761.
- 24- Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;133(14):1397-409.
- 25- Farber P, Glasgow L. Viral myocarditis during pregnancy: encephalomyocarditis virus infection in mice. *Am Heart J.* 1970; 80: 96–102.
- 26- Melvin K, Richardson P, Olsen E, et al. Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N Engl J Med.* 1982; 307: 731–4.
- 27- Rizeq M, Rickenbacher P, Fowler M, et al. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 474–7.
- 28- Peradejordi M, Favalaro L, Bertolotti A, et al. Predictores de Mortalidad o trasplante cardíaco en la miocardiopatía periparto. *Rev Argent Cardiol.* 2013;81(1):45-52.
- 29- Lyden D, Huber S. Aggravation of coxsackie virus, group B, type-3-induced myocarditis and increase in cellular immunity to myocyte antigens in pregnant Balb/c mice and animal treated with progesterone. *Cell Immunol.* 1984; 87: 462–72.
- 30- Gleicher N. Pregnancy-related cell traffic, microchimerism and autoimmunity: the possibility of reducing autoimmune disease prevalence. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2007; 2:341-5.
- 31- Gleicher N, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy, an autoimmune manifestation of allograft rejection? *Autoimmun Rev.* 2009;8(5):384-7.
- 32- Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet.* 2006;368(9536):687-93.
- 33- Ware J, Li J, Mazaika E, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2601-2.
- 34- Horne B, Rasmusson K, Alharethi R, et al. Genome-wide significance and replication of the chromosome 12p11.22 locus near the PTHLH gene for peripartum cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):359-66.
- 35- Lee Y, Judge D. The Role of Genetics in Peripartum Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10(5-6):437-445.

- 36- Adams J, Sakata Y, Davis M, et al. Enhanced Galphaq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10140-5.
- 37- Sakata Y, Hoit B, Liggett S, et al. Decompensation of pressure-overload hypertrophy in Gq-overexpressing mice. *Circulation*. 1998; 97: 1488–95.
- 38- Polanía D, Navarrete S, Acuña E, et al. Miocardiopatía periparto. *Rev Insuf Cardíaca*. 2009;4(4):177-83.
- 39- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589-600.
- 40- Negoro S, Kunisada K, Fujio Y, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress through the upregulation of manganese superoxide dismutase. *Circulation*. 2001;104(9):979-81.
- 41- Hilfiker-Kleiner D, Meyer G, Schieffer E, et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(24):2354-5.
- 42- Fett J, Carraway R, Dowell D, et al. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):1005-10.
- 43- 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(3):118-23.
- 44- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200.
- 45- Hu C, Li Y, Zou Y, et al. Troponin T measure ent can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Heart*. 2007; 93(4): 488-90.

- 46- Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096-105
- 47- Lampert M, Lang R. Peripartum cardiomyopathy. *American Heart Journal.* 1995; 130: 860-70
- 48- Hibbard J, Lindheimer M, Lang R. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 311–6.
- 49- Maw A, Hassanin A, Ho P, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasonography and chest radiography in adults with symptoms suggestive of acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(3):e190703.
- 50- Laissy J, Hyafil F, Feldman L, et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology.* 2005;237(1):75-82.
- 51- Ray J, Vermeulen M, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016;316(9):952-61.
- 52- Witlin A, Mabie W, Sibai B. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(1 Pt 1):182-8.
- 53- Ruys T, Maggioni A, Johnson M, et al. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):124-8.
- 54- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001;108(3):776-89.
- 55- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom-Lundqvist C, et al. European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM). ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147-97

- 56- Haghikia A, Tongers J, Berliner D, et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: subanalysis of the German PPCM registry. *Int J Cardiol.* 2016;18(9):1096-105.
- 57- Davis M, Arany Z, McNamara D, et al. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):207-221.
- 58- Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(35):2671-9
- 59- Kolte D, Khera S, Aronow W, et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e001056.
- 60- Haghikia A, Podewski E, Berliner D, et al. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(11):911-7.
- 61- Arany Z. Peripartum Cardiomyopathy *N Engl J Med.* 2024;390(2):154-164.
- 62- Consejo de insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar. Normativas de la miocardiopatía dilatada periparto. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Disponible en <https://www.sac.org.ar/area-de-consensos-y-normas/normas>.
- 63- Fett J. Caution in the use of bromocriptine in peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2083.
- 64- Masip J, Roque M, Sánchez B, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2005; 294:3124–3130.
- 65- Labbene I, Arrigo M, Tavares M, et al. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(1):39-42
- 66- Van der Meer P, van Essen B, Viljoen C, et al. Bromocriptine treatment and outcomes in peripartum cardiomyopathy: the EORP PPCM registry. *Eur Heart J.* 2024 Sep 2;ehae559. doi: 10.1093/eurheartj/ehae559.

- 67- SA. AHHE-T. Comparison between milrinone and levosimendan infusion in patients with peripartum cardiomyopathy". *Ains Shams Journal of Anesthesiology*. 2014; 7:114-120
- 68- Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010; 121:1465–1473.
- 69- Davis M, Arany Z, McNamara D, et al. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):207-221.
- 70- Gevaert S, Van Belleghem Y, Bouchez S, et al. Acute and critically ill peripartum cardiomyopathy and ‘bridge to’ therapeutic options: a single center experience with intra-aortic balloon pump, extra corporeal membrane oxygenation and continuous-flow left ventricular assist devices. *Crit Care*. 2011;15:R93.
- 71- Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012; 367:1287–1296.
- 72- Rasmusson K, Brunisholz K, Budge D, et al. Peripartum cardiomyopathy: post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 180– 186.
- 73- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;(8):891-975.
- 74- Jessup M, Abraham W, Casey D, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA 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. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.

- 75- Duncker D, Haghikia A, König T, et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function-value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1331-6.
- 76- Saltzberg M, Szymkiewicz S, Bianco N. Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyopathy in women using a wearable cardiac defibrillator. *J Card Fail.* 2012;18(1):21-7.
- 77- Mouquet F, Mostefa M, Lamblin N, et al. Unexpected and rapid recovery of left ventricular function in patients with peripartum cardiomyopathy: impact of cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(5):526-9.
- 78- Ecker J, Frigoletto F Jr. Cesarean delivery and the risk-benefit calculus. *N Engl J Med.* 2007;356(9):885-8.
- 79- Fett J, Sannon H, Thélisma E, et al. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(2):125-7.
- 80- Pillarisetti J, Kondur A, Alani A, et al. Peripartum cardiomyopathy: predictors of recovery and current state of implantable cardioverter-defibrillator use. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2831-9.
- 81- Amos A, Jaber W, Russell S. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J.* 2006;152(3):509-13.
- 82- McNamara D, Elkayam U, Alharethi R, et al. IPAC Investigators. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in north america: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(8):905-14.
- 83- Felker G, Jaeger CJ, Klodas E, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2000; 140(5):785-91.
- 84- Goland S, Weinstein J, Zalik A, et al. Angiogenic Imbalance and Residual Myocardial Injury in Recovered Peripartum Cardiomyopathy Patients. *Circ Heart Fail.* 2016;9(11):e003349.
- 85- Barbosa M, Freire C, Nascimento B, et al. Rest left ventricular function and contractile reserve by dobutamine stress echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(4):287-93.

86- Elkayam U. "Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum cardiomyopathy". J Am Coll Cardiol. 2014; 64:1629-1636

87- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165-3241.

88- Jackson A, Goland S, Farhan H, et al. A novel score to predict left ventricular recovery in peripartum cardiomyopathy derived from the ESC EORP Peripartum Cardiomyopathy Registry. European Heart Journal.2024;45(16):1430–1439.