

MIOCARDIOPATÍA PERIPARTO

Laura Daniela Cárdenas-Casallas¹, Amanecer Rueda-Monsalbe¹, Diego Andrés Castañeda-Martínez¹ y Erika Eliana Pinilla-Romero¹.

¹: Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Escuela de Medicina. Estudiante de IX semestre. Semillero de Investigación Grupo de Investigación biomédica y de patología y de GRECO

RESUMEN

La miocardiopatía periparto (PPCM) es una cardiopatía dilatada, rara, de origen desconocido y potencialmente mortal, para la cual se han postulado diversas hipótesis para explicar su génesis, dentro de los cuales están la miocarditis viral, la respuesta inmune y el estrés hemodinámico propios del embarazo, entre otros. Suele debutar con manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, las cuales aparecen durante el último mes del embarazo o los cinco meses posparto. En cuanto al diagnóstico se considera difícil de llevar a cabo, a raíz de la cantidad de enfermedades que tienen las mismas características clínicas y considerando que otras entidades se pueden sobreponer a esta, por dicha razón se considera un diagnóstico de exclusión, razón por la cual, su

abordaje diagnóstico implica la realización de una historia completa, cuyos hallazgos se apoyen en exámenes paraclínicos que permitan descartar otras posibles etiologías que puedan explicar la afectación a la salud de la gestante. Otro aspecto de particular importancia engloba a las consideraciones terapéuticas, para lo cual es necesario tener en mente esquemas que tengan como objetivo lograr la mejor calidad de vida tanto para la mujer embarazada como el posparto como para el producto de la gestación. El objetivo del presente artículo de revisión es presentar información actualizada sobre esta patología, incluyendo aspectos como su epidemiología, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, abordaje diagnóstico y medidas terapéuticas farmacológicas y de soporte vital.

Palabras clave: miocardiopatía periparto, embarazo, insuficiencia cardíaca.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía periparto (PPCM) es una cardiopatía dilatada, rara, de origen desconocido y potencialmente mortal. Esta patología ya había sido descrita durante el siglo XIX por Virchow y otros autores (1) y casi un siglo después para el año de 1971, Demakis et al, publicaron datos de 27 pacientes que durante el último mes de su embarazo o meses posteriores al parto se presentaron con estudios electrocardiográficos anormales, Insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomegalia, por lo que acuñaron el término de PPCM por primera vez en la historia (2).

Con el advenimiento de la ecocardiografía, en 1999 el National Heart, Lung, and Blood Institute introdujo los primeros criterios diagnósticos de PPCM, basados en la aparición de la Insuficiencia Cardíaca (IC) durante el último mes del embarazo o los cinco meses posparto, la ausencia de patologías cardíacas previas al embarazo, ecocardiografía con una FE <45%, fracción de acortamiento <30% y dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo (VI) > 2,7 cm/m² (3).

Finalmente, para el año de 2010 la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) define la PPCM como una IC secundaria a disfunción ventricular sistólica con una Fracción de Eyección (FE) reducida <45% que aparece hacia el final del embarazo o en los meses siguientes al parto (generalmente durante el primer mes del puerperio), en mujeres sin causas identificadas de insuficiencia cardíaca previo al embarazo (4).

Dentro de las potenciales causas de la PPCM se han encontrado la miocarditis viral, la respuesta inmune y el estrés hemodinámico propios del embarazo, la apoptosis acelerada de los miocitos, la inflamación inducida por citocinas, desnutrición, factores genéticos, producción excesiva de prolactina, función hormonal anormal, aumento del tono adrenérgico, isquemia miocárdica, entre otros (5–7). Sin embargo, la causa directa de la enfermedad no se ha establecido plenamente y se necesitan estudios epidemiológicos multicéntricos a gran escala para poder esclarecerlas. El cuadro clínico de las pacientes consiste en la sintomatología propia de la IC congestiva, como lo son la disnea, el edema en extremidades, ortopnea, tos o fatiga, que se pueden confundir fácilmente con los síntomas de los cambios fisiológicos propios del embarazo, por lo que para hacer un diagnóstico correcto se requiere de gran sospecha del médico tratante e incluso se ha llegado a considerar a la PPCM como un diagnóstico de exclusión debido a que algunas complicaciones que surgen del puerperio y el embarazo tardío pueden simular la función cardíaca alterada, como las infecciones, el tromboembolismo pulmonar o la isquemia miocárdica (8).

La progresión de los síntomas de la PPCM, el diagnóstico tardío, y la ausencia de tratamiento pueden llevar a complicaciones, dentro de las cuales la más reconocida y grave es el tromboembolismo venoso, producido por la estasis sanguínea secundaria a la IC causada por la dilatación ventricular y se presenta hasta en el 6% de las pacientes (9). La tasa de recuperación de la función sistólica se logra aproximadamente en el 50% de los casos, aunque puede variar del 20% al 82%, y la tasa de mortalidad se encuentra entre el 0% al 28%(10), por lo que la PPCM es una

enfermedad con repercusiones significativas en las pacientes que la padecen, y hace necesario que el personal médico conozca sus bases teóricas para poder lograr una sospecha clínica, diagnóstico y tratamiento tempranos. A lo largo de este documento se describen los hallazgos más recientes, relacionados con la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía periparto.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia varía según la región geográfica, siendo para Estados Unidos de aproximadamente 1 por cada 1000 a 4000 recién nacidos vivos (9,11,12). Para Europa, Asia y África es similar (13–15), sin embargo, se han encontrado regiones donde está incrementada, como Haití, con 1 caso por cada 300 recién nacidos vivos y Nigeria con 1 caso por cada 100 recién nacidos vivos (16,17). Estos hallazgos aún no son del todo entendidos, y se ha propuesto se deben a carencias nutricionales (como deficiencia de hierro y selenio), factores raciales, socioeconómicos, menor acceso a los servicios sanitarios de salud, y mayor prevalencia de comorbilidades como preeclampsia (18). En los últimos años la incidencia de la enfermedad ha venido en aumento, posiblemente debido a la mayor tasa de embarazos gemelares por el mayor uso de técnicas de reproducción asistida, edades maternas avanzadas o una mayor conciencia de la enfermedad por parte del personal de salud (19). Para Colombia no existen estudios epidemiológicos descriptivos y la serie de casos más grande se reportó en Medellín, constando de 5 pacientes con PPCM de entre 37 que tenían diagnóstico de enfermedad cardíaca de distintas etiologías (20).

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos actualmente se desconocen, se podría pensar que los cambios fisiológicos del embarazo desempeñan algún papel, pero el aumento de la volemia, del gasto

cardíaco y la disminución de la poscarga ocurren mucho antes de la aparición clásica de la PPCM (último mes de embarazo o primeros meses posparto). En las pacientes con PPCM se han reportado concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral α (TNF α), interferón- γ , interleucina-6, proteína C reactiva (PCR) y antígeno de apoptosis 1 (Apo-1), lo que sugiere que existe un estado inflamatorio subyacente dentro del proceso fisiopatológico de la enfermedad (21). A nivel molecular, existen dos modelos que pretenden explicar la aparición de la PPCM y se relacionan con: 1). El transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT 3) y 2). El coactivador 1- α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PGC 1 α) *Ver imagen 1*.

El primer modelo ha demostrado que la delección de STAT-3 está relacionada con una menor expresión de la enzima superóxido dismutasa dependiente de manganeso (MnSOD) (Su disminución lleva al incremento de las especies reactivas de Oxígeno y del estrés oxidativo) y con un aumento en la síntesis de catepsina D, una enzima encargada de convertir la prolactina hipofisaria de su forma típica de 23k-Da a un fragmento de 16k-Da que causa toxicidad endotelial y posee funciones antioangiogénicas (22). Este metabolito derivado de la prolactina logra el daño celular al estimular la liberación de exosomas cargados con microARN-146a en las células endoteliales miocárdicas, que posteriormente son captados por los cardiomiocitos, y llevan a una regulación a la baja de Erbb4, Nras, Notch1, e Irak1, resultando en el desarrollo de apoptosis celular (23). En ratones genéticamente modificados con cardiomiocitos knockout para STAT-3 se desarrolló el fenotipo de PPCM, pero al administrar bromocriptina a un grupo de individuos se previno el desarrollo de la enfermedad, lo que demuestra el papel etiológico del fragmento 16kDa de la prolactina en el daño cardíaco (24). Las concentraciones de STAT-3 también se han medido en los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo de 5 mujeres con PPCM, encontrándose valores disminuidos, hecho que concuerda con el modelo murino que expone a STAT-3 como potencial causa de la enfermedad (24).

En el segundo modelo murino se realizó una delección cardíaca de PGC-1 α que también produjo el fenotipo de PPCM, sin embargo, se observaron 2 mecanismos diferentes que llevaron al desarrollo de la enfermedad: *a)* El desarrollo de los mismos efectos de la delección de STAT-3 mediados por la fracción 16kDa de la prolactina y *b)* Niveles cardíacos más bajos de los Factores de Crecimiento endoteliales Vasculares (VEFG) tipo A y tipo B, debido que PGC-1 α regula su expresión a nivel celular (25). En este mismo estudio también se administró bromocriptina a un grupo de ratones con el objetivo de prevenir el desarrollo de la enfermedad, pero esto no se logró y desarrollaron el fenotipo de PPCM, sin embargo, en el otro grupo tratado con bromocriptina mas VEGF se previno efectivamente la aparición de la enfermedad. Con este modelo de PGC-1 α a diferencia del de STAT-3, se plantea que la aparición de la PPCM está asociada tanto con la prolactina como con señalizaciones antioangiogénicas aberrantes incentivadas por una ausencia de VEGF a nivel miocárdico en conjunto con el incremento de la tirosina quinasa soluble tipo-1 placentaria (sFlt1, una proteína que se une a VEGF y lo inactiva) hacia el final del embarazo. Estudios también han demostrado que las mujeres con pre-eclampsia o embarazos múltiples tienen concentraciones de sFlt1 elevadas, hecho que podría explicar la mayor prevalencia de PPCM en estos grupos de pacientes(26). De este modo, las hipótesis de los cambios vaso-hormonales, la apoptosis miocárdica, y el incremento del estado oxidativo parecen ser las más aceptadas en la fisiopatología de la PPCM, debido a que estos cambios bioquímicos son sincrónicos con el momento de la aparición de la enfermedad (el peri-parto), y ocurren mucho tiempo después de la instauración de los cambios hemodinámicos propios del embarazo (27).

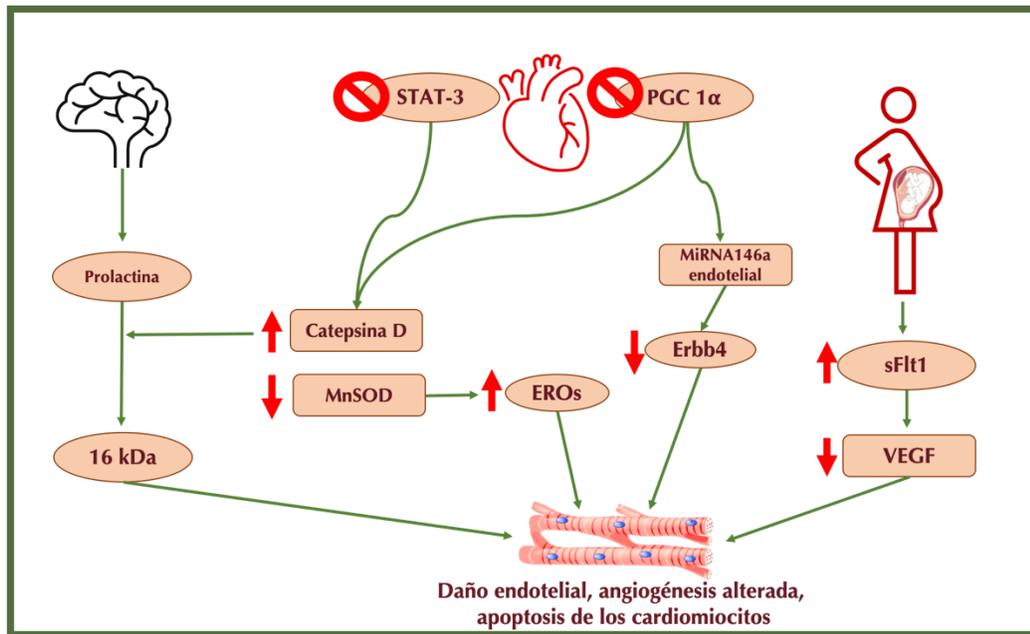


Imagen 1. Fisiopatología de la PPCM. Las alteraciones en STAT-3 y PGC1 α estimulan la síntesis de catepsina D que convierte la prolactina a su forma 16kDa, metabolito tóxico para las células endoteliales, además disminuye la síntesis de MnSOD, lo que incrementa el estrés oxidativo. La acción reducida de PGC1- α causa liberación de exosomas ricos en Micro RNA146a por las células endoteliales cardíacas, lo que contribuye a la inhibición de la angiogénesis y a la apoptosis de los cardiomiocitos. Al final del embarazo la síntesis de sFlt1 placentaria aumenta, disminuyendo la disponibilidad de VEGF sérica, lo que altera la angiogénesis miocárdica. MnSOD: superóxido dismutasa dependiente de manganeso; VEGF: Factor de Crecimiento endotelial Vascular; sFlt1: tirosina quinasa soluble tipo-1; miRNA146a: Micro-RNA146a; EROs: Especies reactivas de Oxígeno.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PPCM es difícil de llevar a cabo, a raíz de la cantidad de enfermedades que tienen las mismas características clínicas y considerando que otras entidades se pueden sobreponer a esta. Por esto mismo, se considera un diagnóstico de exclusión. (28) Entre algunos autores se defiende la teoría que ve a la PPCM como un diagnóstico sindrómico y no como una enfermedad propiamente dicha. (28)

ANAMNESIS:

- **FACTORES DE RIESGO:** Mujeres de raza negra, tienen un riesgo 3-6 veces mayor en comparación con mujeres caucásicas, además de presentar síntomas precozmente (30). En algunas series cuentan por hasta un 40% del total de casos. Trastornos hipertensivos del embarazo se presentan en un 59% de los casos de PPCM, donde la preeclampsia se identifica en el 22% de estos casos. Las gestaciones múltiples se presentan hasta en un 14.5% de los casos en mujeres estadounidenses. Factores como edad son importante en medida tal que 50% de los casos se ve en mujeres mayores a 30 años, también se ha descrito un riesgo 10 veces mayor de presentar esta condición en mujeres mayores de 40 años en comparación con menores de 20. (19). Se han descrito otros factores como Multiparidad, gestación producto de Fertilización in Vitro, bajo estatus socioeconómico y administración de tocolítico, principalmente en las últimas 4 semanas. (32) (30) El antecedente de PPCM en gestación anterior aumenta el riesgo de presentarla en embarazos actuales y próximos, sin embargo se requiere individualización para gestionar la necesidad de intervención (34), (35), (32), (8).

- **SÍNTOMAS Y SIGNOS:** Uno de los mayores inconvenientes con el diagnóstico de falla cardíaca en el embarazo es que las manifestaciones clínicas pueden solaparse como síntomas de una gestación normal, éstos Soplo sistólico, venas distendidas de cuello, edemas, taquicardia. palpitations, fatiga, y disminución de la tolerancia al ejercicio. En este punto, la Persistencia de

síntomas durante el postparto puede ser indicación de mayor investigación. (32) Síntomas relevantes pueden ser el dolor de pecho, y malestar abdominal, secundario a congestión hepática. (35) Se debe sospechar PPCM si una mujer reporta ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas masivos o síntomas tromboembólicos como hemoptisis o síntomas neurológicos. (36) (35) Un pequeña proporción de pacientes puede presentarse con shock cardiogénico, arritmias severas y complicaciones tromboembólicas severas . En cuanto a signos clínicos puede ser evidente taquicardia, distensión yugular, ritmo de galope, ascitis, tensión arterial normal o baja por bajo gasto cardiaco y desplazamiento del latido apexiano (35). Crépitos pulmonares son menos comunes, puede haber evidencia de regurgitación mitral o tricúspidea. (30) (36)

AYUDAS DIAGNÓSTICAS

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG): No es específico para la PPCM, pero permite la detección de signos de Isquemia Miocárdica (37). No existen cambios específicos asociados a PPCM, se puede identificar hipertrofia de ventrículo izquierdo y cambios del segmento ST y alteraciones de la repolarización (onda T), y arritmias como fibrilación o flutter auricular, taquicardia ventricular. Y complicaciones poco específicas como prolongación de intervalo PR y bloqueo de rama derecha. (30), (38). El hallazgo más común es Taquicardia sinusal. (36) Un electrocardiograma normal no excluye la posibilidad de PPCM (19). Anormalidades de la aurícula izquierda son pronósticas de menor recuperación de LVEF a los 6 y 12 meses. Y una disminución del 21% en la supervivencia libre de eventos a un año. Un ECG normal predice recuperación de LVEF >50% en un 84%. (39)

ECOCARDIOGRAMA (ECOCg): Está indicada para realizarse tan pronto se sospeche el diagnóstico (38). Esta prueba es ampliamente disponible, y se puede realizar fácilmente en la cama del paciente. Determinando rápidamente la función ventricular izquierda excluyendo o fortaleciendo la posibilidad diagnóstica (37). Se caracteriza por dilatación ventricular izquierda, a veces derecha, regurgitación mitral secundaria y evidencia de trombos en ventrículo izquierdo (36).

La LVEF es típicamente <45%. El ECOCg puede además demostrar hipertensión pulmonar, y crecimiento de cavidades auriculares. Se debe evaluar el ápex ventricular izquierdo si se evidencia reducción de LVEF. (19)as pacientes con PPCM y diámetro de fin de diástole de ventrículo izquierdo > 6cm y acortamiento fraccional en modo M de 20% o menos tienen predisposición a disfunción persistente de ventrículo izquierdo. Pacientes con disminución de reserva contráctil demostrada con un ECOCg de estrés con Dobutamina están en riesgo de recaídas, por lo que esta prueba puede servir para identificar grupos d riesgo (30).

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA (MRI): Existe controversia en su uso como medio diagnóstico de PPCM, sin embargo, es útil para identificar diagnósticos diferenciales (32). Ofrece la ventaja de Caracterizar el tejido miocárdico de forma única (37). Es la elección para evaluar la presencia de fibrosis cardíaca, con el uso de Gadolinio tiene valor pronóstico en falla cardíaca. Presta facilidad para evaluar volumen de cámaras cardíaca, función ventricular e identificar trombos en ventrículo izquierdo en pacientes con PPCM en comparación con ECOCg. (36). Sirve para identificar PPCM inflamatoria o no inflamatoria. Y para hacer diagnóstico diferencial con entidades isquémicas o infiltrativas cardíacas. De acuerdo a la ACOG el contraste con Gadolinio está contraindicado durante la gestación y se recomienda evitar la lactancia por al menos un día (30). No se recomienda para uso de rutina (38).

BIOPSIA ENDOCARDICA: Se considera un procedimiento invasivo, poco disponible y con altos rangos de complicaciones. Sus hallazgos son poco específicos y abarcan cambios comunes como edema, inflamación, hipertrofia y fibrosis. Puede considerarse en escenario de sospecha de miocarditis, cuando no hay mejoría en 2 semanas de tratamiento para falla cardíaca o en presencia de arritmias ventriculares malignas (3). No añade información diagnóstica o pronóstica en el caso de PPCM (38), por lo cual, no se recomienda su uso rutinario (37)

ANGIOGRAFIA: Tiene utilidad para hacer el diagnóstico diferencial de PPCM con entidades isquémicas coronarias. (37)

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: Es poco claro su rol diagnóstico, pues no ofrece ventajas en el caso de PPCM, pues no permite evaluar de forma precisa el tamaño del corazón. Sin embargo, es parte importante del abordaje diagnóstico de la disnea. Se considera segura en la gestación, a pesar de la dosis de radiación (36). En el caso de PPCM, puede mostrar congestión pulmonar venosa (19).

BIOMARCADORES

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS: Son secretados por el ventrículo izquierdo estresado y lesionado, y puede indicar del proceso de falla cardíaca (40). Se recomienda la medición de péptidos natriuréticos circulante en cada paciente con sospecha de falla cardíaca. Actualmente, tanto el Péptido natriurético cerebral (BNP) como su prohormona NT-proBNP se usan como medios de tamizaje. Los valores altos no tienen valor de especificidad para entidad cardíacas del embarazo, pero un valor negativo excluye la posibilidad (37), pues estos no están elevados en un embarazo normal (36), (30), (19). Sin embargo no permiten diferenciar PPCM de otras entidades (38).

FACTORES REGULADORES ANGIOGÉNICOS SOLUBLES: Estos factores incluyen sFLT1 soluble y factor de crecimiento placentario (PIGF). PIGF es proangiogénico y sFLT1 es antiangiogénico. Una proporción elevada de sFLT1 / PIGF al principio del embarazo puede predecir problemas más tarde en el embarazo. Según evidencia actual, el biomarcador sFLT1 juega un papel importante en la patogénesis de la PPCM. (40)

RELAXINA: La relaxina-2 aumenta durante el embarazo, es un marcador de protección, útil para la función cardíaca pues aumenta el gasto cardíaco, el volumen de plasma, frecuencia cardíaca y flujo sanguíneo renal y disminuye la resistencia vascular. También posee propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. En sujetos con PPCM, las concentraciones altas de relaxina-2 se asociaron con mayor recuperación miocárdica a los 2 meses. (40)

AUTOANTICUERPOS CARDÍACOS: Se sabe que estas moléculas pueden tener un rol en la patogénesis de PPCM. Secretadas en respuesta a la liberación de antígenos cardíacos en procesos inflamatorios o lesiones. Se ha descrito que el Autoanticuerpo contra el adrenoceptor β 1-cardíaco, es un biomarcador implicado en la patogénesis de esta condición.

PROLACTINA DE 16-KDA : Hipotéticamente escindida a partir de la prolactina, esta sustancia se ha propuesto como cardiotóxica y con rol importante en la patogénesis de PPCM, soportado por evidencia de mejoría en pacientes con el uso de bromocriptina como inhibidor de la prolactina. Los niveles de esta molécula y de catepsina D están elevados en las pacientes en comparación con el grupo control (40), (35).

ALGORITMOS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO:

ALGORITMO FETT ET AL. (30) (40): Fett et al sugirieron un cuestionario auto aplicado con capacidad diagnóstica para PPCM

(1) Ortopnea: (a) ninguno 0 puntos, (b) necesita elevar la cabeza 1 punto, (c) necesita elevar 45 ° o más 2 puntos.

(2) Disnea: (a) ninguna - 0 puntos, (b) al subir ocho o más escalones - 1 punto, (c) al Caminar a nivel 2 puntos.

(3) Tos inexplicable: (a) Ninguno 0 puntos, (b) Por la noche 1 punto, (c) Día y noche 2 puntos.

(4) Edema con fóvea en extremidades inferiores: (a) ninguna - 0 puntos, (b) debajo de la rodilla 1 punto, (c) arriba y debajo de la rodilla 2 puntos.

(5) Aumento de peso excesivo durante el último mes de embarazo: (a) menos de 2 libras por semana - 0 puntos, (b) 2 a 4 libras por semana - 1 punto, (c) más de 4 libras por semana 2 puntos.

(6) Palpitaciones: (a) ninguno 0 puntos, (b) cuando está acostado por la noche - 1 punto, (c) día y noche, cualquier posición 2 puntos.

Interpretación: 5 o más puntos = ver cardiólogo re: péptido natriurético tipo B (BNP) en plasma y ecocardiograma.

ALGORITMO / GARG ET AL. (2015) (30): Aunque los síntomas de disnea y fatiga pueden ser el resultado de cambios fisiológicos normales durante el embarazo, se debe obtener un electrocardiograma y un nivel de péptido natriurético cerebral en estas pacientes, además de las pruebas de laboratorio de referencia, como un hemograma completo y paneles de función metabólica y hepática básica. Si el electrocardiograma y el nivel de péptido natriurético cerebral son anormales, debe obtenerse un ecocardiograma. (30).

ALGORITMO DE LA HEART FAILURE ASSOCIATION (HFA) WORKING GROUP ON PPCM 2016 (35), (38):

Este algoritmo requiere la presencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) ecocardiográfica de $\leq 45\%$; e incluye dos partes que deben realizarse simultáneamente para permitir el diagnóstico y tratamiento oportunos:

1. Evaluación del distrés cardiopulmonar: La presencia de criterios que definan el distrés cardiopulmonar debe conducir al ingreso en la unidad de cuidados intensivos cardíacos: inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica <90 mmHg, frecuencia cardíaca >130 lpm o <45 lpm), dificultad respiratoria (frecuencia respiratoria >25 / min; saturación de oxígeno periférico $<90\%$), o signos de hipoperfusión tisular con metabolismo celular anormal del oxígeno (aumento de lactato en sangre $>2,0$ mmol / L; saturación de oxígeno venosa central baja $<60\%$, si está disponible; estado mental alterado; frío , piel húmeda, moteada; oliguria $<0,5$ ml / kg / h) (38).
2. Confirmación del diagnóstico: dado que la PPCM es un diagnóstico de exclusión, se deben realizar varias pruebas adicionales de acuerdo a la sospecha de algún diagnóstico de exclusión. (38).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Presentación antes de la semana 36 de embarazo: miocardiopatía preexistente (dilatada), edema pulmonar secundario a (pre) eclampsia, miocarditis, disfunción miocárdica relacionada con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido), miopatía metabólica, cardiopatía isquémica (p. Ej. Disección espontánea de arterias coronarias) (28).

Presentación durante el parto complicado o traumático: embolia de líquido amniótico, miocardiopatía de Takotsubo (28). **Presentación aguda inmediatamente después del parto**

después de la administración de misoprostol: espasmo de la arteria coronaria con disfunción cardíaca subsiguiente, embolia de líquido amniótico (28). **Presentación a los 6 meses del parto:**

miocardiopatía familiar preexistente (dilatada), miocarditis (28). Presentación primaria con (taquicardia) arritmias o muerte súbita cardíaca: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, prolapso de la válvula mitral. (28)

NOMBRE	CARACTERÍSTICAS	HALLAZGOS	CONSIDERACIÓN
		ECCG	DIAGNÓSTICA
PPCM	Aparición de disnea posparto + péptidos natriuréticos elevados.	Disfunción ventricular izquierda y / o derecha.	Considere MRI.
CARDIOMIOPATÍA PREEXISTENTE	Inicio más temprano (durante el segundo trimestre). A veces antecedentes familiares, péptidos natriuréticos elevados.	Evidencia de defectos congénitos valvulares preexistentes.	Considere MRI. Considere pruebas o genéticas.
INFARTO ASOCIADO A LA GESTACIÓN	Dolor retroesternal, malestar abdominal náuseas + troponinas elevadas.	Acinesia o hipocinesia regional.	Considere angiografía coronaria.
EMBOLISMO PULMONAR/ EMBOLISMO AMNIÓTICO	Dolor torácico pleurítico, Dímero D, troponinas y péptidos natriuréticos elevados.	Disfunción de ventrículo derecho con presión elevada, signo de McConnell.	Considere Tomografía computarizada o Gammagrafía V / Q; considere la angiografía.
MIOCARDITIS	Pródromo viral. Troponina y/o péptidos natriuréticos elevados.	Hipocinesias regional general.	Considere MRI, Considere biopsia miocárdica.

Tabla No. 1. Modificada de Bahuersachs et Al. (2016).

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El momento del diagnóstico de esta enfermedad es uno de los principales factores para tener en cuenta en la toma de decisiones respecto al manejo de la paciente con miocardiopatía periparto (28). De esta forma, si se reconoce la enfermedad durante el embarazo, se suele indicar manejo médico guiado por un equipo multidisciplinar constituido por profesionales expertos en obstetricia, cardiología, medicina materno fetal, anestesiología, enfermería, farmacia y trabajo social. Dicho equipo debe llegar a un consenso para determinar el momento y el método para el parto, evaluar si hay indicaciones para el mismo, además de estimar la relación riesgo beneficio para el recién nacido(29). Por lo general, se recomienda el parto por vía vaginal en ausencia de otras indicaciones para la cesárea, sin embargo, se ha observado una tendencia de incremento en la frecuencia de partos por vía abdominal en mujeres con cualquier tipo de miocardiopatía según los resultados presentados por Lima y colaboradores (43)

Los objetivos terapéuticos para el manejo médico de la cardiomiopatía periparto no distan aquellos que se plantean para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la población adulta no embarazada, a saber, reducción de la precarga, terapia vasodilatadora para disminuir la poscarga, el tratamiento integral de otras comorbilidades que empeoran el estado clínico de la paciente, por ejemplo, la obesidad, dislipidemias, hipertensión o diabetes mellitus, además de optimizar el estado del volumen mediante una diuresis adecuada y mantenimiento del equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular (44)

Dentro de los medicamentos que deben evitarse durante la gestación se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en razón a la alta teratogenicidad que implica su uso durante este periodo, encontrándose descritos en la literatura eventos perjudiciales como oligohidramnios, agenesia renal

e incluso muerte fetal(45). No obstante, el uso de estos medicamentos se permite durante la lactancia, aunque, algunos autores recomiendan la limitación absoluta de la lactancia materna debido a la presencia de estos medicamentos en la leche materna(46)

Asimismo, se indica el uso de diuréticos con precaución por la posibilidad de esta clase de fármacos de disminuir el flujo sanguíneo placentario (47) dentro de los diuréticos se considera el uso de hidroclorotiazida o clorotiazida como seguros (48); mientras que se contraindica el uso de diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona por su efecto antiandrogénico sobre el feto(49). Sobre los diuréticos de asa, se ha comprobado en ámbitos experimentales la posibilidad de desencadenar eventos adversos en modelos animales(50). Pese a estos hallazgos, se permite el uso de hidroclorotiazida o furosemida durante el embarazo y la lactancia, a dosis muy bajas y con un estrecho control de la diuresis (48).

Por lo general, el uso de los betabloqueadores se considera seguro (recomendación clase IA para el tratamiento de falla cardíaca con fracción de eyección reducida), sin embargo, se prefiere el uso de agentes selectivos para el bloqueo de los receptores beta 1 durante la gestación, debido a que el uso de betabloqueadores no selectivos que actúen sobre receptores beta 2 adrenérgicos puede implicar eventos desfavorables debido a la presencia de dichos receptores a nivel del músculo liso uterino (51).Estos fármacos se deben usar con precaución durante el embarazo y se contraindican durante la lactancia, debido a que pueden ser excretados por leche materna(46). El betabloqueador de elección es el carvedilol, el cual posee un efecto bloqueador adicional sobre receptores alfa, por lo cual disminuye la poscarga(52).

Para el manejo de crisis de insuficiencia cardíaca aguda con descompensación clínica marcada se debe considerar el uso de inotrópicos, dentro de estos, el levosimendán, el cual puede aumentar la contractilidad cardíaca sin aumentar las demandas de oxígeno del miocardio y produce una disminución en las concentraciones séricas de péptidos natriuréticos, es el inotrópico de elección

según la Sociedad Europea de Cardiología, dicha organización recomienda su uso incluso ante que los agentes catecolaminérgicos (52–54). Debe tenerse presente que las pacientes que requieren terapia inotrópica a pesar del manejo médico óptimo pueden ser candidatas para la implantación de un dispositivo de asistencia mecánica o trasplante de corazón.

Otros fármacos útiles sin los nitratos, los cuales pueden resultar beneficiosos porque disminuyen tanto la precarga como la poscarga en pacientes normotensas(49). Son apropiados para controlar la poscarga en el escenario clínico de un evento agudo. Dentro de este grupo farmacológico se permite el uso de hidralazina o nitroglicerina, no obstante, el nitroprusiato se contraindica durante el embarazo por la toxicidad derivada del cianuro (55).

Respecto al empleo de medicamentos inmunosupresores, como la terapia con inmunoglobulina, azatioprina o metilprednisolona, se han realizado informes de uso en casos de series pequeñas, y dado el tamaño tan limitado de la población estudiada no se recomienda ni se respalda su uso en la práctica clínica diaria a pesar de los resultados prometedores que han mostrado los informes preliminares de los ensayos (56). Aún así, otros autores realizan una recomendación en contra del uso de terapias inmunosupresoras sin evidencia de miocarditis, teniendo en cuenta que estos medicamentos a menudo tienen efectos secundarios significativos, y los estudios en otras formas de miocarditis no han demostrado un beneficio claro de la terapia inmunosupresora (55).

Finalmente, la administración de digoxina se considera segura durante el embarazo, y se puede usar cuando es necesaria por su efecto inotrópico y cronotrópico, en especial, en los casos en los cuales las pacientes entran en fibrilación auricular no controlada (41).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El principal determinante del tiempo del tratamiento es la clínica que presenta la paciente, de esta manera, so la disfunción cardíaca persiste, los medicamentos deben mantenerse por un periodo de

tiempo indeterminado. No obstante, las directrices para el manejo posterior a la recuperación de la función ventricular son inciertas, ya que, por una parte, algunos autores respaldan la continuación de la medicación en razón a reporte de disfunción sistólica subclínica y de deterioro tardío de la disfunción ventricular tras periodos de recuperación parcial o completa, incluso si la paciente no vuelve a embarazarse (19). De cualquier forma, los diuréticos pueden suspenderse si la paciente no manifiesta signos congestivos; si se considera discontinuar los demás medicamentos, dicho retiro debe realizarse de manera gradual, guiado por una valoración clínica frecuente además de monitoreo ecocardiográfico de la fracción de eyección ventricular izquierda, en lo posible, cada 3 a 6 meses, y una vez retirados todos los medicamentos, se considera adecuada una revisión anual con las mismas herramientas(19).

ANTICOAGULACIÓN

Se ha observado una mayor incidencia de eventos tromboembólicos en mujeres con cardiomiopatía dilatada, por esta razón la trombopprofilaxis debe considerarse, en especial para pacientes con FEVI gravemente reducida, fibrilación auricular o trombo intracavitario en el ventrículo izquierdo (9,17) La Asociación Americana del Corazón recomienda la anticoagulación a partir de FEVI <30% (19) a diferencia de la Sociedad Europea de Cardiología, la cual establece una FEVI <35% como umbral para el inicio de terapia anticoagulante (57) Se debe usar heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular debido a que no atraviesan la barrera placentaria; la warfarina se contraindica durante la gestación por los efectos teratógenos descritos con su administración. Durante la lactancia, se considera seguro el uso tanto de heparinas, como de warfarina. (49)

NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS

-Pentoxifilina es un derivado de la xantina y dentro de sus efectos se han observado la inhibición de la apoptosis, así como de la producción de factor de necrosis tumoral alfa. Su interés terapéutico surge a partir de las observaciones a partir de las cuales se han registrado niveles elevados de TNF-

a en patologías relacionadas con disfunción del ventrículo izquierdo como la miocardiopatía periparto (57–59). Dentro de los beneficios del uso de la pentoxifilina se encuentran que mejora la clase funcional y el funcionamiento del ventrículo izquierdo. En un estudio realizado por Sliwa y colaboradores (59) se compararon los resultados obtenidos a partir de administrar terapia convencional para insuficiencia cardíaca por miocardiopatía periparto respecto a la administración de la misma terapia acompañada de 400 mg de pentoxifilina tres veces al día durante seis meses. En esta serie un 52% de las pacientes tratadas con la terapia convencional tuvieron un desenlace desfavorable definido como la muerte, fracaso para mejorar la FEVI en 10 puntos, o la clase funcional NYHA III o IV, a comparación de un 27% de las pacientes que recibieron la pentoxifilina. No obstante, lo anterior no ha sido reproducible en otros estudios por lo cual no se recomienda el uso de pentoxifilina de manera rutinaria para el tratamiento de la miocardiopatía periparto (44).

-Bromocriptina: es un agonista del receptor 2 de dopamina, por lo cual tiene un efecto inhibitorio sobre la liberación de prolactina a nivel de la adenohipófisis. Hilfiker-Kleiner y colaboradores en su estudio (24) son los primeros autores que postulan un posible efecto beneficioso del uso de la bromocriptina a partir de la observación de que dentro de la fisiopatología de la miocardiopatía periparto interviene el estrés oxidativo exacerbado el cual desencadena la activación de la catepsina D, enzima lisosómica que se encarga de escindir la prolactina en una variante de 16kDa con propiedades antiangiogénicas y proapoptóticas, dichos efectos se verían contrarrestados por la inhibición de la secreción de prolactina. Este efecto favorable descrito teóricamente ha sido comprobado en diversos ensayos clínicos aleatorizados, por esta razón la Sociedad Europea de Cardiología en sus guías publicadas en el año 2018 ha incluido a la bromocriptina como un agente terapéutico a tener en cuenta para el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares durante el embarazo (recomendación clase IIB), para lo cual recomiendan dosis de 2,5 mg dos veces al día por dos semanas, seguida de un ciclo de 6 semanas a dosis de 2,5 mg diarios, dicho régimen terapéutico se reserva para pacientes con una fracción de eyección inferior al 25% (57). En casos

de menor gravedad se estiman dosis de 2,5 mg diarios durante una semana. Sin embargo, durante su uso se han reportado algunas complicaciones importantes como las secundarias a trombosis vasculares (accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio) por lo cual se recomienda la administración de trombotilaxis concomitante (38). A largo plazo, se desconocen los efectos para la madre o el producto de la gestación. Por otra parte, las guías americanas estiman que el uso de la bomocriptina es aún experimental (19).

-Administración de terapia con microARN-146a antisentido: ofrece una ventaja superior a las demás terapias propuestas terapéuticas, la cual consiste en que no interfiere con la lactancia. Por el momento, su uso únicamente se ha probado en ratones y dentro de los resultados se observó una disminución en la progresión de la disfunción sistólica, pero no se revirtieron los cambios miocárdicos establecidos(23).

TRABAJO DE PARTO Y PARTO

Previo a decidir la terminación de la gestación es razonable el intento de estabilizar a la materna para evitar las posibles complicaciones fetales secundarias a la prematuridad (19) Por otra parte, si la inestabilidad hemodinámica persiste a pesar del tratamiento médico óptimo, debe considerarse la gestión urgente del parto, o la terminación de la gestación si las complicaciones ocurren previamente a la viabilidad del feto. Idealmente las pacientes estables en cuanto a su valoración clínica deberían tener un parto por vía vaginal a menos que se presenten indicaciones obstétricas para la realización de una cesárea (19) ya que el parto por vía abdominal en estas pacientes se asocia con mayor frecuencia a hemorragia, infección y complicaciones tromboembólicas (60). Además, se debe anticipar el riesgo posparto de sobrecarga de líquidos y edema pulmonar.

Ante un paro cardíaco, las recomendaciones orientan la práctica clínica hacia la actuación de acuerdo con los protocolos de soporte cardíaco vital avanzado, teniendo en mente algunas particularidades de la mujer gestante como la preparación para una posible vía aérea difícil,

desaturación rápida. Si en un lapso de 4 minutos la paciente no retorna hacia un estado de circulación espontánea, se debe practicar una cesárea perimortem(61).

En el puerperio inmediato se espera una mejoría importante de la clínica de la paciente debido a la eliminación de la compresión a los grandes vasos ejercidos por el útero grávido, la autotransfusión ejercida por las contracciones uterinas y la movilización y reabsorción de líquidos, todos estos factores mencionados aumentan el retorno venoso, mejorando así la precarga (19).

En cuanto a los resultados perinatales, se estima que los recién nacidos de mujeres con cardiopatía periparto presentan puntajes Apgar, peso al nacer y longitud menores en comparación con hijos de madres sin dicha enfermedad (44)

ANTICONCEPCIÓN

En los embarazos posteriores la paciente con antecedente de una miocardiopatía periparto se asocia con resultados maternoperinatales adversos, por lo cual la anticoncepción es uno de los ejes fundamentales del manejo integral de estas pacientes y debe discutirse en el momento del diagnóstico o antes del alta hospitalaria posterior al parto(19). Se prefieren métodos anticonceptivos no hormonales como el dispositivo intrauterino o basados en progestágeno solo, frente a alternativas como las pastillas anticonceptivas orales combinadas, estas últimas, por el contenido de estrógenos, aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos y cardiovascular (4). Dentro de las ventajas del uso del dispositivo intrauterino se encuentran que no aumentan el riesgo de tromboembolia venosa, tampoco interaccionan con los medicamentos de mantenimiento de la insuficiencia cardíaca; de igual forma, los implantes subcutáneos de progestágenos son una opción segura y efectiva. En segunda línea, se considera el acetato de medroxiprogesterona inyectable de depósito; por otra parte, los métodos de barrera se consideran menos efectivos. También se deben analizar la posibilidad de la intervención mediante métodos quirúrgicos como la ligadura de trompas y la vasectomía (19).

Adicionalmente, la literatura disponible menciona que el principal predictor de resultados adversos en un embarazo próximo es la función miocárdica, en especial, lo referido a si la paciente se ha recuperado completamente y la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo previo a la nueva gestación, por lo cual se recomienda la estimación de dichos parámetros mediante la ejecución de pruebas de esfuerzo o imágenes diagnósticas previas al embarazo (19).

EFFECTOS DE LA LACTANCIA MATERNA

La lactancia en estas pacientes debe tener un abordaje individualizado, teniendo en cuenta los beneficios de lactancia para el recién nacido, por lo cual la restricción de la lactancia solo debe reservarse para contextos clínicos descompensados o de difícil manejo. Hay investigaciones que sugieren que el cese de la lactancia puede resultar provechoso para el control clínico de estas pacientes, asumiendo los efectos de la prolactina. Si la madre tolera la lactancia, la recomendación es continuarla. Las mujeres que tienen una FEVI inferior a un 25% o que presenten shock cardiogénico pueden beneficiarse de la inhibición farmacológica de la prolactina(19).



Imagen 2: Manejo de la falla cardíaca secundaria a miocardiopatía periparto. Modificado de Honigberg MC, Givertz MM (62)

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Dispositivos mecánicos para soporte circulatorio

Normalmente las pacientes con miocardiopatía periparto suelen recuperarse cuando tienen un diagnóstico y un tratamiento temprano (44). Aquellas pacientes en las que el tratamiento ha fallado o que presenten un shock cardiogénico, los dispositivos circulatorios mecánicos han mostrado tener un papel importante en diversos estudios. Por un lado la circulación con membrana extracorporeal (OMECE) y otros dispositivos más antiguos como el balón intra-aórtico (BIA) siguen usándose en el manejo agudo de pacientes con MCPP pero por otro lado el soporte circulatorio mecánico se ha expandido a incluir también dispositivos de asistencia ventricular mecánica (DAV)(63).

- **Balón Intra-aórtico**

Es un Sistema de soporte mecánico cuyos efectos benéficos se basan en el principio de la **contrapulsación** en donde la sangre es expulsada “fuera de la fase del ciclo normal”. Éste se coloca en la aorta torácica y posteriormente va a inflar y desinflar el balón de 30 a 50 mL teniendo así un efecto posterior en sístole y diástole(69). Aunque no existen ensayos grandes y significativos que evalúen la importancia del BIA en el tratamiento de miocardiopatía periparto, varios informes de casos han descrito el rol que juega en cuanto al apoyo de pacientes con MCPP hasta que el ventrículo izquierdo recupere su funcionalidad o su eficacia como un puente a otros DAV. (64)

- **Oxigenación de membrana extracorpórea ven arterial**

Es una modalidad de soporte temporario artificial del sistema respiratorio y/o cardiovascular. La sangre de la paciente es drenada del organismo desde una cánula en una vena central se pasa por un oxigenador de membrana que también es conocido como pulmón artificial y la sangre se devuelve en una arteria (68). Puede proporcionar hasta 5 L/min de gasto cardiaco. Se hace necesaria la anticoagulación con el fin de prevenir la formación de coágulos en la cánula y en el circuito. (65)

- **Dispositivos de asistencia ventricular percutáneos**

Este tipo de dispositivos han ido ganando un papel importante en el cuidado de pacientes que presentan una disfunción cardíaca severa (70). Éstos han sido usados en pacientes con tratamiento percutáneo coronario alto y en pacientes con MCPP que se están recuperando de un shock cardiogénico. Lo que hacen es proporcionar una descarga ventricular rápida y fiable con parámetros hemodinámicos mejorados que pueden revertir la disfunción del órgano.

- **Dispositivos de asistencia ventricular implantables**

Se basa en una bomba mecánica que ayuda al corazón a bombear sangre desde los ventrículos hacia el resto del cuerpo. Este tipo de dispositivos se deben considerar cuando el tratamiento médico

mencionado anteriormente ha fallado incluidos los DAV percutáneos. Los objetivos tras la implantación siguen 1 de los 3 caminos siguientes: trasplante, recuperación o una terapia de destino (66). La recuperación es rara pero es posible y se puede extraer el DAV cuando la paciente muestre una mejora en la fuerza de eyección y una reducción de la disfunción ventricular izquierda (67).

Trasplante de corazón

El trasplante cardíaco es una opción para el tratamiento de pacientes con MCPP y una insuficiencia cardíaca severa que no responden al tratamiento convencional (61).

Se ha encontrado que el porcentaje de trasplantes de corazón en pacientes con cardiomiopatías relacionadas al embarazo es de 4% a 6%. Como se mencionó anteriormente, de las pacientes con MCPP que se tratan con dispositivos mecánicos para soporte circulatorios el 41% de las que podrían resolver en un trasplante lo tendrán en los siguientes 12 meses y el 58% tras 36 meses.

Debido al limitado número de donadores solo entran en la lista de espera aquellas pacientes que no tienen ningún tipo de contraindicaciones. Entre las contraindicaciones absolutas para el trasplante encontramos hipertensión pulmonar fija, enfermedades sistémicas, infecciones activas y cualquier neoplasia de alto riesgo. Las contraindicaciones relativas son numerosas e incluyen diabetes con daño orgánico, IMC > 35 y alguna enfermedad periférica o cerebrovascular no susceptible a una revascularización (44). Respecto a la evolución pos trasplante se ha encontrado que estas pacientes muestran una mayor tasa de rechazo agudo y debido a esto hay una necesidad de tratamiento con inmunosupresores con un consecuente elevado porcentaje de infecciones. (62)

CONCLUSIONES:

La miocardiopatía periparto es una entidad compleja, cuya fisiopatología ha sido ampliamente estudiada, sin embargo, persiste una ausencia de conocimiento en cuanto a una única causa que dispare dichos mecanismos anormales. Su valoración diagnóstica supone un reto importante, en la

medida en que requiere un aboraje semiológico y paraclínico completo para descartar otras enfermedades que suelen presentarse con mayor frecuencia en la misma población. Por otra parte, su manejo requiere de una serie de intervenciones completas que dependen del momento en el cual se reconozca esta entidad, además de la gravedad con la cual se presente.

REFERENCIAS:

1. C. P. De L'influence reciproque de la grossesse et del maladies du Coeur. Medical Faculty of Paris, France; 1880.
2. By JOHN G. DEMAKIS, M.D., SHAHBUDIN H. RAHIMTOOLA, M.B., M.R.C.P.E., GEORGE C. SUTRON, M.D., W. ROBERT MEADOWS MD, PAUL B. SZANTO, M.D., JOHN R. TOBIN MD, AND ROLF M. GUNNAR, M.S. MD. Natural Course of Peripartum Cardiomyopathy. 1971;44:1053–1061.
3. Hibbard JU, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. 1999;94(2):311–6.
4. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail [Internet]. 2010 Aug;12(8):767–78. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfq120>
5. Ntusi NBA, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy : A systematic review ☆. Int J Cardiol. 2009;131(2):168–79.

6. Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, Jr GFC. Peripartum cardiomyopathy : a selenium disconnection and an autoimmune connection. 2002;86:311–6.
7. Klingel K, Na M, Bu BD, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. 2005;363–5.
8. Sliwa K, Fett J, Elkayam U, Schweitzer HA. Peripartum cardiomyopathy. 2006;687–93.
9. Kolte D, Khera S, Aronow WS, Palaniswamy C, Mujib M, Ahn C, et al. Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Peripartum. 2011;1–13.
10. Ul Z, Asad A. Peripartum cardiomyopathy : A systematic review of the literature.
11. Gunderson EP, Croen LA. Epidemiology of Peripartum Cardiomyopathy. 2011;118(3):583–91.
12. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JY, et al. Incidence , Mortality , and Racial Differences in Peripartum Cardiomyopathy. 2007;10–2.
13. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and Etiology of Cardiomyopathy in Africa. 2005;
14. Desai D, Sa FCP, Moodley J. Peripartum cardiomyopathy : experiences at King Edward VIII Hospital , Durban , South Africa and a review of the literature. 1995;(July):118–23.
15. Pandit V, Shetty S, Kumar A, Sagir A. Incidence and outcome of peripartum cardiomyopathy from a tertiary hospital in South India. 2009;(July):168–9.
16. JAMES D. FETT, MD; LEN G. CHRISTIE, MD; ROBERT D. CARRAWAY, MD; AND JOSEPH G. MURPHY M, OBJECTIVE: Five-Year Prospective Study of the Incidence and Prognosis of Peripartum Cardiomyopathy at a Single Institution.

2005;80(December):1602–6.

17. Isezuo S, Abubakar SA. Epidemiologic profile of peripartum cardiomyopathy in a tertiary care hospital. 2007;17(2):228–33.
18. Arany Z. Understanding Peripartum Cardiomyopathy. 2018;(August 2017):1–12.
19. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 Jan;75(2):207–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109719384578>
20. Arango G, Upegui A, Castillo JM, González JG, Rubio J, Mojica L. Paciente embarazada con enfermedad cardiaca * Manejo periparto basado en la estratificación del riesgo . Serie de casos Pregnant patient with cardiac diseases * Risk based peripartum management . Case series 2005-2009. 2010;38(3):348–60.
21. Sliwa K, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Fo O, Hilfiker-kleiner D, et al. Peripartum cardiomyopathy : inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. 2013;(2006):441–6.
22. Lkhider M, Castino R, Bouguyon E, Isidoro C, Ollivier-bousquet M. Cathepsin D released by lactating rat mammary epithelial cells is involved in prolactin cleavage under physiological conditions. 2004;148.
23. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen N-Q-N, Scherr M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. J Clin Invest [Internet]. 2013 May 1;123(5):2143–54. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/64365>
24. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A

Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy.
Cell [Internet]. 2007 Feb;128(3):589–600. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867407000608>

25. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, et al. Cardiac Angiogenic Imbalance Leads to Peri-partum Cardiomyopathy. 485(7398):333–8.
26. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia , a disease of the maternal endothelium : the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. 2011;123(24).
27. Zigelbaum NK, Bhinder J, Gupta CA, Frishman WH, Aronow WS. Peripartum Cardiomyopathy Incidence, Risk Factors, Diagnostic Criteria, Pathophysiology, and Treatment Options. 2020;28(3).
28. Baris L, Cornette J, Johnson MR, Sliwa K, Roos-Hesselink JW. Peripartum cardiomyopathy: disease or syndrome? Vol. 105, Heart. 2019. p. 357–62.
29. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. Circulation. 1971 Nov;44(5):964–8.
30. Garg J, Palaniswamy C, Lanier GM. Peripartum cardiomyopathy: Definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. Cardiol Rev. 2015;23(2):69–78.
31. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, 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 Mar;283(9):1183–8.
32. Stergiopoulos K, Lima F V. Peripartum cardiomyopathy-diagnosis, management, and long

- term implications. Vol. 29, Trends in Cardiovascular Medicine. Elsevier Inc.; 2019. p. 164–73.
33. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005 Apr;111(16):2050–5.
 34. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct;62(18):1715–23.
 35. Azibani F, Sliwa K. Peripartum Cardiomyopathy: an Update. Vol. 15, Current Heart Failure Reports. *Current Heart Failure Reports*; 2018. p. 297–306.
 36. Jackson AM, Dalzell JR, Walker NL, Coats CJ, Jhund PS, Petrie MC. Peripartum cardiomyopathy: diagnosis and management. *Heart*. 2018 May;104(9):779–86.
 37. Koenig T, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy. *Herz*. 2018;43(5):431–7.
 38. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, 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* [Internet]. 2016 Sep;18(9):1096–105. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.586>
 39. Honigberg MC, Elkayam U, Rajagopalan N, Modi K, Briller JE, Drazner MH, et al. Electrocardiographic findings in peripartum cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):524–9.

40. Fett JD. Peripartum cardiomyopathy: challenges in diagnosis and management. Vol. 14, Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2016. p. 1035–41.
41. Ballard LC, Cois A, Kea B. Peripartum Cardiomyopathy: a Review. Curr Emerg Hosp Med Rep [Internet]. 2019 Sep 22;7(3):127–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40138-019-00192-3>
42. Davis MB, Walsh MN. Cardio-Obstetrics. Circ Cardiovasc Qual Outcomes [Internet]. 2019 Feb;12(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005417>
43. Lima F V., Yang J, Xu J, Stergiopoulos K. National Trends and In-Hospital Outcomes in Pregnant Women With Heart Disease in the United States. Am J Cardiol [Internet]. 2017 May;119(10):1694–700. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914917301881>
44. Robbins KS, Krause M, Nguyen AP, Almehlisi A, Meier A, Schmidt U. Peripartum Cardiomyopathy: Current Options for Treatment and Cardiovascular Support. J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]. 2019 Oct;33(10):2814–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077019301417>
45. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. N Engl J Med [Internet]. 2006 Jun 8;354(23):2443–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055202>
46. Kearney L, Wright P, Fhadil S, Thomas M. Postpartum Cardiomyopathy and Considerations for Breastfeeding. Card Fail Rev [Internet]. 2018;4(2):112. Available from: <https://www.cfrjournal.com/articles/postpartum-cardiomyopathy-and->

considerations-breastfeeding

47. Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T. Pregnancy in Patients With Pre-Existing Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Jul;58(4):337–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109711015816>
48. Laliberte B, Reed BN, Ather A, Devabhakthuni S, Watson K, Lardieri AB, et al. Safe and Effective Use of Pharmacologic and Device Therapy for Peripartum Cardiomyopathy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2016 Sep;36(9):955–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1795>
49. Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin Perinatol* [Internet]. 2014 Aug;38(5):309–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000514000391>
50. Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trial. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2014 Sep;27(13):1291–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2013.852180>
51. Freyer AM. *Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. *Obstet Med* [Internet]. 2009 May 22;2(2):89–89. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/om.2009.090002>
52. Gammill HS, Chettier R, Brewer A, Roberts JM, Shree R, Tsigas E, et al. Cardiomyopathy and Preeclampsia. *Circulation* [Internet]. 2018 Nov 20;138(21):2359–66. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031527>
53. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *BMJ* [Internet]. 2019 Jan 30;k5287. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k5287>

54. Altenberger J, Gustafsson F, Harjola V-P, Karason K, Kindgen-Milles D, Kivikko M, et al. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2018 Mar;71(3):129–36. Available from: <http://journals.lww.com/00005344-201803000-00002>
55. Koczo A, Marino A, Jeyabalan A, Elkayam U, Cooper LT, Fett J, et al. Breastfeeding, Cellular Immune Activation, and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy. *JACC Basic to Transl Sci* [Internet]. 2019 Jun;4(3):291–300. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452302X19300531>
56. Bhakta P, Biswas BK, Banerjee B. Peripartum Cardiomyopathy: Review of the Literature. *Yonsei Med J* [Internet]. 2007;48(5):731. Available from: <https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2007.48.5.731>
57. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Sep 7;39(34):3165–241. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/34/3165/5078465>
58. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial Effects of Pentoxifylline in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Carvedilol. *Circulation* [Internet]. 2001 Feb 27;103(8):1083–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.103.8.1083>
59. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Bergemann A, Hopley M, Sareli P. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2002 Jun;4(3):305–9. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1016/S1388-9842%2802%2900008-9>

60. Ecker JL, Frigoletto FD. Cesarean Delivery and the Risk–Benefit Calculus. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Mar 1;356(9):885–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp068290>
61. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 May 2;36(18):1090–7. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv009>
62. Honigberg MC, Givertz MM. Arrhythmias in Peripartum Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* [Internet]. 2015 Jun;7(2):309–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877918215000398>
63. Desai SR, Hwang NC. Advances in left ventricular assist devices and mechanical circulatory support. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32: 1193–213.
64. Samalavicius RS, Puodziukaite L, Radaviciute I, et al. Prophylactic use of an intra-aortic balloon pump in a high-risk patient with peripartum cardiomyopathy requiring cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2018;33:67–71.
65. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, et al. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008;17(Suppl 4):S41–7.
66. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: Device strategies and patient selection: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2648–67.

67. Birks EJ, George RS, Hedger M, et al. Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: A prospective study. *Circulation* 2011;123:381–90.
68. Moreno, M. P. Fust, S. Torregrosa. Cap. 57 Asistencia respiratoria (ECMO): técnica e indicaciones. C. Gomar, M. Mata, J.L. Pomar. *Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea*. 2º edc. A.E.P. 2012 p. 651-662
69. Moulopulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping in the aorta: Mechanical assistance to the failing circulation. *Am Heart J* 1962; 62: 669.
70. S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).