

Miocardopatía periparto

Mirian Carina Roldán¹

Resumen

La miocardopatía periparto (MCP) es una forma de insuficiencia cardíaca sistólica con fracción de eyección ventricular izquierda reducida que afecta a las mujeres en edad fértil durante el embarazo o en el período posparto temprano. Pueden producirse retrasos en el diagnóstico porque los síntomas y signos de la MCP alcanzan imitar los hallazgos normales del embarazo tardío y el período periparto. Aunque algunas mujeres tienen una enfermedad relativamente leve y una recuperación completa, otras experimentan una morbilidad y una mortalidad significativas. Aunque la afección prevalece en todo el mundo, las mujeres con ascendencia de raza negra parecen estar en mayor riesgo y la afección tiene una incidencia particularmente alta en Nigeria y Haití. Otros factores de riesgo incluyen la preeclampsia, la edad materna avanzada y el embarazo de gestación múltiple. Aunque la fisiopatología completa de la MCP sigue sin estar clara, la investigación de la última década sugiere la importancia de las vías vasculo-hormonales en mujeres con susceptibilidad subyacente. Al menos algunas mujeres con la afección albergan una mutación genética subyacente del sarcómero. Más de la mitad de las mujeres afectadas recuperan la función sistólica, aunque algunos quedan con una miocardopatía crónica y una minoría requiere soporte mecánico o trasplante cardíaco (o ambos). Otras posibles complicaciones incluyen tromboembolismo y arritmia. Actualmente, el manejo implica tratamiento para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con atención a minimizar los posibles efectos adversos sobre el feto en mujeres que aún están embarazadas o en lactancia. La bromocriptina es un posible tratamiento específico de la enfermedad que se encuentra bajo investigación. Esta revisión describirá la clasificación, factores de riesgo, etiología, fisiopatología, factores pronósticos, diagnóstico, tratamiento y asesoramiento.

Insuf Card 2022;17(2):42-60

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Miocardopatía periparto - Embarazo - Posparto - Miocardopatía dilatada - Lactancia - Fisiopatología - Prolactina - Disfunción endotelial - Placenta - Pronóstico - Tratamiento - Seguimiento

Summary

Peripartum cardiomyopathy

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a form of systolic heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) that affects women of childbearing age during pregnancy or in the early postpartum period. Delays in diagnosis may occur because the symptoms and signs of PPCM may mimic the normal findings of late pregnancy and the peripartum period. Although some women have relatively mild illness and full recovery, others experience significant morbidity and mortality. Although the condition is prevalent worldwide, women of black descent appear to be at higher risk, and the condition has a particularly high incidence in Nigeria and Haiti. Other risk factors include preeclampsia, advanced maternal age, and multiple gestation pregnancy. Although the full pathophysiology of PPCM remains unclear, research over the past decade suggests the importance of vascular-hormonal pathways in women with underlying susceptibility. At least some women with the condition harbor an underlying genetic mutation

¹ Médica especialista universitario en cardiología. Coordinadora en Unidad Coronaria. Hospital Italiano de La Plata. Buenos Aires. República Argentina. Médica cardióloga. Servicio de Cirugía y Recuperación Cardiovascular. Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce "Néstor Kirchner". Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina.

Basado en el Trabajo presentado en la Diplomatura Universitaria en Insuficiencia Cardíaca. Universidad Católica Argentina.

Correspondencia: Dra. Mirian C. Roldán.
E-mail: mcroldan760@gmail.com

Recibido: 27/01/2022
Aceptado: 11/03/2022

of the sarcomere. More than half of affected women recover systolic function, although some remain with chronic cardiomyopathy and a minority require mechanical support or cardiac transplantation (or both). Other possible complications include thromboembolism and arrhythmia. Management currently involves treatment for heart failure with reduced ejection fraction, with attention to minimizing possible adverse effects on the fetus in women who are still pregnant or nursing. Bromocriptine is a potential disease-specific treatment that is under investigation. This review will describe the classification, risk factors, etiology, pathophysiology, prognostic factors, diagnosis, treatment, and counseling.

Keywords: Heart failure - Peripartum cardiomyopathy - Pregnancy - Postpartum - Dilated cardiomyopathy - Lactation - Pathophysiology - Prolactin - Endothelial dysfunction - Placenta - Prognosis - Treatment - Follow-up

Resumo

Cardiomiopatía periparto

A cardiomiopatía periparto (CMPP) é uma forma de insuficiência cardíaca (IC) sistólica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida que acomete mulheres em idade fértil durante a gravidez ou no puerpério precoce. Atrasos no diagnóstico podem ocorrer porque os sintomas e sinais da CMPP podem mimetizar os achados normais do final da gravidez e do período periparto. Embora algumas mulheres tenham doença relativamente leve e recuperação completa, outras apresentam morbidade e mortalidade significativas. Embora a condição seja prevalente em todo o mundo, as mulheres de ascendência negra parecem estar em maior risco, e a condição tem uma incidência particularmente alta na Nigéria e no Haiti. Outros fatores de risco incluem pré-eclâmpsia, idade materna avançada e gestação múltipla. Embora a fisiopatologia completa da CMPP permaneça incerta, pesquisas na última década sugerem a importância das vias vascular-hormonais em mulheres com suscetibilidade subjacente. Pelo menos algumas mulheres com a condição abrigam uma mutação genética subjacente do sarcômero. Mais da metade das mulheres afetadas recuperam a função sistólica, embora algumas permaneçam com cardiomiopatía crônica e uma minoria necessite de suporte mecânico ou transplante cardíaco (ou ambos). Outras complicações possíveis incluem tromboembolismo e arritmia. O manejo atualmente envolve o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, com atenção para minimizar possíveis efeitos adversos sobre o feto em mulheres que ainda estão grávidas ou amamentando. A bromocriptina é um potencial tratamento específico da doença que está sob investigação. Esta revisão irá descrever a classificação, fatores de risco, etiologia, fisiopatologia, fatores prognósticos, diagnóstico, tratamento e aconselhamento.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca - Cardiomiopatía periparto - Gravidez - Pós-parto - Cardiomiopatía dilatada - Lactação - Fisiopatologia - Prolactina - Disfunção endotelial - Placenta - Prognóstico - Tratamento - Acompanhamento

Introducción

La miocardiopatía periparto (MCP) es una forma de insuficiencia cardíaca (IC) sistólica con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida que afecta a las mujeres en edad fértil durante el embarazo o en el período posparto temprano. Pueden producirse retrasos en el diagnóstico porque los síntomas y signos de la MCP pueden imitar los hallazgos normales del embarazo tardío y el período periparto¹. Aunque algunas mujeres tienen una enfermedad relativamente leve y una recuperación completa, otras experimentan una morbilidad y una mortalidad significativas². Esta revisión describirá la clasificación, factores de riesgo, etiología, fisiopatología, factores pronósticos, diagnóstico, tratamiento y asesoramiento.

Definición y epidemiología

En 2010, el Grupo de Estudio sobre miocardiopatía periparto de la *Heart Failure Association* (HFA) de

la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) definió la MCP como una miocardiopatía idiopática rara que ocurre hacia el final del embarazo o en los meses posteriores al parto, aborto o aborto espontáneo, sin otras causas de insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida (ICFER) del ventrículo izquierdo (VI) <45%¹. Dado que hay pacientes con características típicas de MCP y de una clara alteración de la función ventricular, también algunos pacientes con un valor de FEVI entre el 45% y el 50% pueden ser ocasionalmente diagnosticados de MCP. Dado que no existe una prueba específica para confirmar la MCP, sigue siendo un diagnóstico de exclusión y se deben considerar diagnósticos diferenciales. En particular, el agravamiento de una cardiopatía preexistente por cambios hemodinámicos mediados por el embarazo debe diferenciarse de la MCP. Se han informado casos de síndrome de Tako-tsubo agudo durante el último trimestre o después de un parto de emergencia, y éstos requieren una evaluación cuidadosa para diferenciarlos de la MCP. Los resultados son variables, las mujeres pueden tener una recuperación completa, disfunción

miocárdica persistente e IC, o un deterioro rápido, y como consecuencia conducir a la necesidad urgente de asistencia circulatoria mecánica temporal o a largo plazo y trasplante cardíaco^{1,2}.

La incidencia de MCPP difiere ampliamente según el origen étnico/racial y regional de las mujeres. Los africanos y los afroamericanos tienen un mayor riesgo de desarrollar MCPP, con una incidencia estimada de 1:100 embarazos en Nigeria y 1:300 en Haití, mientras que la incidencia en las poblaciones caucásicas varía de 1:1500 embarazos en Alemania a 1:10.000 en Dinamarca. En un gran estudio estadounidense de pacientes, las mujeres afroamericanas fueron diagnosticadas con MCPP a una edad temprana, pero en el período posparto tardío, evidenciando más probabilidades de presentar una FEVI <30% en comparación con las mujeres no afroamericanas. En un estudio japonés, la incidencia fue tan baja como 1:20.000. Por el contrario, un análisis que parece más representativo de la población asiática se publicó recientemente a partir de una base de datos a nivel nacional y calculó la incidencia de MCPP en Corea del Sur en 1:1741¹⁻³. Los factores predisponentes para la MCPP parecen ser multiparidad y embarazos múltiples, antecedentes familiares, origen étnico, tabaquismo, diabetes, hipertensión, preeclampsia, desnutrición, edad de la madre (las madres mayores tienen mayor riesgo) y uso prolongado de beta agonistas tocolíticos⁴. En estudios poblacionales de los Estados Unidos más del 40% de los casos ocurrieron en mujeres afroamericanas⁵. De manera similar, los estudios estatales informan que la MCPP ocurre de 3 a 16 veces más a menudo en mujeres afroamericanas en comparación con mujeres caucásicas. La preeclampsia y la hipertensión arterial (HTA) están fuertemente asociadas con la MCPP. Un meta-análisis de 22 estudios que incluyeron 979 casos de MCPP informó que la preeclampsia estaba presente en el 22% de las mujeres con MCPP, en comparación con una tasa de antecedentes mundial promedio del 5%, y otros trastornos hipertensivos estaban presentes en el 37%⁶. La HTA y la preeclampsia pueden producir IC y edema pulmonar debido a la disfunción diastólica predominante del VI⁷. Aunque la disfunción sistólica del VI subclínica puede detectarse mediante imágenes de *strain* y *speckle tracking*, la FEVI se conserva. La mayoría de las mujeres con preeclampsia no desarrollan MCPP, sólo diagnosticada cuando la función sistólica se encuentra disminuida. Los embarazos multigestacionales se informan en el 7% al 14,5% de las mujeres con MCPP en los Estados Unidos. Un metanálisis de 16 estudios de MCPP mostró una incidencia general de embarazos gemelares en el 9% de las mujeres, en comparación con el promedio nacional del 3%⁸. La edad materna mayor también parece estar asociada con MCPP: la mitad de los casos de MCPP ocurren en mujeres >30 años, y un estudio informó que la edad materna >40 años tenía una razón de probabilidades de 10 de desarrollar la enfermedad, en comparación con mujeres <20 años⁹. Aunque una minoría de mujeres con

MCPP tiene antecedentes familiares de miocardiopatía, el conocimiento de los síntomas de la IC durante y después del embarazo puede mejorar la detección de MCPP en estas pacientes.

Fisiopatología

Aunque la patogenia completa de la MCPP sigue sin estar clara, los avances recientes han comenzado a dilucidar los mecanismos subyacentes. Una hipótesis anterior sugería que una miocarditis viral desencadena MCPP. Sin embargo, en una serie de biopsias endomiocárdicas realizadas en 26 pacientes con MCPP y 33 pacientes con otras cardiomiopatías, la misma proporción de muestras en cada grupo (aproximadamente 30%) tenía genomas virales detectables¹⁰. Además, en 38 mujeres de Nigeria, proporciones similares de mujeres con MCPP y controles tenían evidencia serológica de infección por enterovirus¹¹. La inflamación está presente de forma variable en las biopsias endomiocárdicas tomadas de mujeres con la afección, pero pocos pacientes cumplen con los criterios histológicos de miocarditis^{10,12-14}. De 40 mujeres en el estudio de investigaciones en miocardiopatía asociada al embarazo (IPAC: *Investigations in Pregnancy-Associated Cardiomyopathy*) que se sometieron a imágenes de resonancia magnética cardíaca (RMC), sólo una tuvo hallazgos potencialmente consistentes con miocarditis¹⁵. Aunque los marcadores inflamatorios se elevan en mujeres con MCPP, el mecanismo subyacente no parece ser infeccioso¹⁶⁻¹⁸.

Hipótesis actuales

El pensamiento actual favorece un modelo de “dos golpes” de la patogénesis MCPP, en el que un daño vascular causado por los efectos antivasculares u hormonales de la última etapa del embarazo y el período posparto temprano (Figura 1) inducen una miocardiopatía en mujeres con una predisposición subyacente⁵.

Predisposición genética

Se ha observado durante mucho tiempo que algunos casos de MCPP se agrupan en familias. El análisis de las genealogías afectadas por la enfermedad y los registros de miocardiopatía dilatada (MCD) identificaron variantes en los genes que codifican las proteínas sarcoméricas titina, miosina y troponina^{5,19,20}. Posteriormente, la secuenciación de 43 genes asociados con MCD en 172 mujeres con MCPP detectó 26 variantes truncadas, el 65% de las cuales ocurrieron en TTN (el gen que codifica la titina)²¹. Las variantes identificables estaban presentes en el 15% de las mujeres con MCPP, que es similar la prevalencia del 17% en mujeres con MCD y significativamente mayor que la observada en la población de referencia²¹. Las variantes de TTN se superpusieron considerablemente con mutaciones que

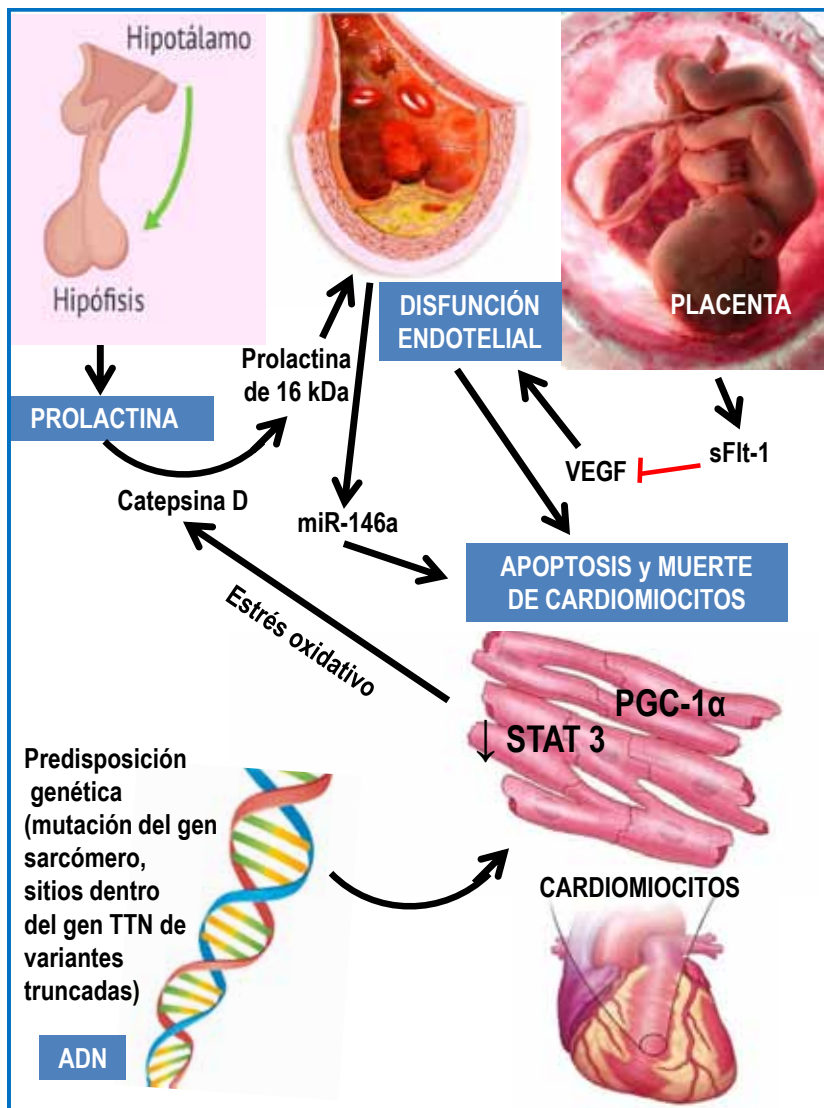


Figura 1. Fisiopatología de la miocardiopatía periparto. La secreción de prolactina por la glándula hipófisis anterior, la regulación positiva del microARN-146a endotelial (miRNA-146a) y la secreción placentaria del receptor de tirosina quinasa tipo fms soluble 1 (sFlt-1) conducen a disfunción endotelial y muerte de cardiomiocito. La susceptibilidad genética también está presente en algunos pacientes. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*). PGC-1 α : receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (*proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α*). STAT3: transductor de señal y activador de la transcripción 3 (*signal transducer and activator of transcription 3*). Modificado de Honigberg MC y col.⁵

Prolactina

Un estudio de 2007 sugirió que la prolactina, una proteína de 23 kDa secretada por la pituitaria anterior, juega un papel en la patogénesis de la MCPP²³. Ya se sabía que los ratones con sobreexpresión del factor de transcripción STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*: transductor de señal y activador de la transcripción 3) eran relativamente resistentes a la cardiotoxicidad inducida por antraciclina debido a la regulación al alza de enzimas como la superóxido dismutasa de manganeso (MnSOD) que elimina las especies reactivas del oxígeno (ROS: *reactive oxygen species*) generada por el metabolismo cardíaco²⁴. El STAT3 se activa

se sabe que causan MCD²². Además, la presencia de una variante de TTN en comparación con variantes en otros genes predijo una FEVI más baja a los 12 meses (FEVI a los 12 meses: 44% vs 54% en general, $P=0,005$; FEVI a los 12 meses: 38% vs 52% entre mujeres negras, $P=0,04$). Se observaron 50 mutaciones truncantes de TTN en el 13% de las mujeres negras y el 8% de las mujeres blancas con MCPP, lo que podría ser una posible explicación del peor pronóstico observado en las mujeres negras con la afección. Curiosamente, ninguna de las mujeres negras con una variante TTN tenía HTA o preeclampsia, mientras que 15 de 17 mujeres negras sin una variante TTN tenían HTA²¹. Esta discrepancia sugiere la posibilidad de una fisiopatología heterogénea (que la enfermedad hipertensiva y cierta susceptibilidad genética pueden causar MCPP a través de diferentes mecanismos) y merece un estudio más profundo⁴. Las razones por las que algunas mujeres con estas mutaciones presentan MCPP y otras presentan MCD, que generalmente se manifiesta más tarde en la vida y no se recupera espontáneamente, no están dilucidadas aun^{1,3,4}.

en el corazón materno normal durante el embarazo y el puerperio²³. A través de mecanismos desconocidos, el estrés oxidativo estimula a los cardiomiocitos a expresar catepsina D, una enzima que escinde la prolactina en un fragmento de 16 kDa, lo que provoca apoptosis endotelial y deserción capilar²⁵. Los ratones preñados que carecían de STAT3 en sus cardiomiocitos tenían una mayor expresión de prolactina de 16 kDa. Estos ratones tenían una mayor deserción capilar coronaria, mayores concentraciones de ROS y también exhibieron el fenotipo MCPP, a diferencia de los ratones con expresión preservada de STAT3. Es importante destacar que la administración de bromocriptina para bloquear la secreción de prolactina revirtió la MCPP en ratones deficientes en STAT3. Los autores también encontraron una expresión más baja de STAT3 en el miocardio (a partir de especímenes de biopsia y trasplante) y niveles séricos más altos de prolactina de 16 kDa en un pequeño número de mujeres con MCPP en comparación con los controles²³. Cabe señalar que el fragmento de 16 kDa es solo una de varias moléculas de “vasoinhibina” antiangiogénicas derivadas de la prolactina^{26,27}.

Investigaciones posteriores realizadas por el mismo grupo demostraron que la prolactina de 16 kDa ejerce efectos cardiotoxicos a través de la regulación al alza del microARN-146a (miR-146a)^{28,29}. El fragmento de 16 kDa hace que las células endoteliales liberen exosomas que contienen miR-146a y otros microARN. MiR-146a bloquea varias vías, incluidas *ErbB4*, *Nras* y *Notch1*, que conducen a la muerte de los cardiomiocitos. Las mujeres con MCPP tienen niveles elevados de miR-146a circulante, que se normaliza después de la administración de bromocriptina. La administración de oligonucleótidos antisentido para silenciar miR-146a disminuye la disfunción sistólica observada, deserción capilar y fibrosis cardíaca. Por lo tanto, miR-146a puede servir como biomarcador y objetivo terapéutico en MCPP^{1,27-29}.

Factores angiogénicos placentarios

La alta prevalencia de preeclampsia en mujeres con MCPP sugiere una posible fisiopatología compartida. El receptor de tirosina quinasa tipo fms soluble 1 (sFlt-1: soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1) es una proteína antiangiogénica secretada por la placenta en cantidades exponencialmente crecientes hacia el final del embarazo. El sFlt-1 secuestra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*) circulante y el factor de crecimiento placentario (PGF: *placental growth factor*) y se cree que es el principal impulsor de la HTA y la disfunción endotelial en la preeclampsia³⁰. Además, los niveles de sFlt-1 se correlacionan con la tensión longitudinal global y el aumento de la masa ventricular izquierda en mujeres con preeclampsia^{2,31,32}.

Un modelo de ratón diferente sugiere que el sFlt-1 también contribuye a la patogénesis de MCPP. El coactivador gamma 1α (PGC-1α: *proliferator activated receptor gamma coactivator-1α*) del receptor activado por proliferador es un coactivador transcripcional que promueve la angiogénesis y la regulación positiva de MnSOD (mitigando así el estrés oxidativo), además de regular el metabolismo mitocondrial³³. Los ratones con una delección genética específica cardíaca de PGC-1α desarrollaron miocardiopatía dilatada después del embarazo³⁴. La administración de sFlt-1 exógeno indujo cardiomiopatía e IC incluso en ratones *knockout* para PGC-1α no preñados y causó cardiomiopatía perceptible pero menos grave en ratones de tipo salvaje³⁴. La bromocriptina y el VEGF mitigaron parcialmente la miocardiopatía asociada al embarazo cuando se administraron por separado y restauraron por completo la función cardíaca cuando se administraron juntos^{4,34,35}. Los niveles de sFlt-1 disminuyen rápidamente después del parto (después de que se extrae la fuente placentaria de sFlt-1) en mujeres sanas, pero permanecen más altos que el rango normal en mujeres con MCPP^{34,36}. La fuente de sFlt-1 posparto persistentemente elevada no se conoce actualmente. En el estudio IPAC, la concentración de sFlt-1 en el momento del diagnóstico de MCPP

se correlacionó con la clase funcional según NYHA (*New York Heart Association*) y los eventos adversos del paciente³⁶. Llama la atención que la mayoría de las mujeres con MCPP presentan en el período posparto³⁷; niveles de sFlt-1 y otras hormonas placentarias alcanzando su punto máximo durante el trabajo de parto. Este pico puede contribuir a un síndrome que se manifiesta después del parto³⁸. Actualmente se está investigando el posible papel de otras hormonas placentarias, como la activina A^{4,39,40}.

Mecanismos autoinmunes

Pequeñas series han demostrado que los autoanticuerpos contra los receptores adrenérgicos⁴¹ y las proteínas sarcoméricas⁴² son más comunes en pacientes con MCPP. Sin embargo, actualmente se desconoce el significado clínico de estos hallazgos.

Presentación clínica y diagnóstico

La mayoría de las mujeres presentan signos y síntomas de IC que incluyen dificultad para respirar con el esfuerzo, fatiga, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema de miembros inferiores y opresión en el pecho^{5,43}. La exploración física a menudo revela taquipnea, taquicardia, presión venosa yugular elevada, estertores pulmonares y edema periférico. Una minoría de pacientes presentará *shock* cardiogénico, arritmias graves y complicaciones tromboembólicas.

La mayoría de las mujeres con MCPP son diagnosticadas en el período posparto temprano; también, debe haber un alto índice de sospecha hacia el final del embarazo. Los diagnósticos diferenciales varían según la etapa de presentación: preparto versus posparto (Tabla 1). Los retrasos frecuentes en el diagnóstico se producen debido al reconocimiento insuficiente de esta enfermedad y al solapamiento de los signos y síntomas del embarazo normal con los de la IC. Los retrasos en el diagnóstico se asocian con una mayor incidencia de complicaciones prevenibles y peores resultados.

Pruebas de diagnóstico

Ecocardiografía

La ecocardiografía está indicada lo antes posible en todos los casos de sospecha de MCPP para confirmar el diagnóstico, evaluar la enfermedad cardíaca concomitante o preexistente, excluir complicaciones de la MCPP (como por ejemplo: trombos en el VI) y obtener información de pronóstico (por ejemplo, FEVI e hipertensión pulmonar)^{6,9}.

La FEVI suele ser <45%. Además de la disfunción sistólica, el ecocardiograma puede demostrar dilatación y/o disfunción del VI y del ventrículo derecho, insuficiencia funcional mitral o tricuspídea, hipertensión

pulmonar y agrandamiento de la aurícula izquierda o biauricular. Pueden producirse trombos intracardíacos, por ello el vértice del VI debe visualizarse con claridad, especialmente cuando la FEVI está muy reducida^{1,6,9}.

Biomarcadores

Los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) y pro-BNP N-terminal no cambian significativamente durante el embarazo normal⁴⁴ y pueden estar levemente elevados en el contexto de la preeclampsia; pero suelen estar marcadamente elevados en la MCPP^{45,46}. El papel más importante de los péptidos natriuréticos es descartar IC (con un umbral <100 pg/ml para BNP y <300 pg/ml para NT - proBNP se puede descartar con alta probabilidad), y no deben usarse únicamente para establecer el diagnóstico de MCPP. Aunque un estudio demostró niveles plasmáticos de BNP >1860 pg/ml como un factor independiente para la disfunción persistente del VI, las propiedades pronósticas de los péptidos natriuréticos siguen siendo inciertas^{1,6,9,47,48}. Las concentraciones de troponina sérica medidas al inicio del estudio pueden predecir la disfunción persistente del VI después de 6 meses^{1,49}.

Los biomarcadores más específicos serían útiles para permitir un diagnóstico más rápido y confiable de MCPP, pero aún no se han definido adecuadamente.

Los candidatos incluyen prolactina de 16 kDa, interferón-gamma, dimetilarginina asimétrica (ADMA: *asymmetric dimethylarginine*) y microARN-146a^{16,28,46}. Existe controversia sobre el impacto de la angiogénesis desequilibrada. Recientemente, se sugirió que el factor de crecimiento placentario alto (PIGF: *placenta growth factor*) y/o el sFlt-1/PIGF bajo son útiles para diagnosticar la MCPP. Se necesita más investigación en este campo antes de poder hacer recomendaciones^{1,2,5,45}.

Electrocardiograma

El electrocardiograma puede mostrar anomalías inespecíficas, cambios inespecíficos del ST y la onda T, arritmias auriculares y ventriculares, alteraciones de la conducción; por ello debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de MCPP, ya que es seguro, económico y puede ayudar a distinguir una MCPP de otras causas con similares síntomas. Aunque no existe un patrón de ECG específico para la MCPP, en la evaluación inicial, el ECG rara vez es normal y las anomalías de la repolarización son comunes⁵¹⁻⁵³. El bloqueo de rama izquierda del haz de His puede ser un signo indirecto de miocardiopatía y se debe descartar una cardiopatía estructural en estas mujeres⁵⁴. En un estudio africano de escasos pacientes, se observó agrandamiento auricular izquierdo en un 17% de las mujeres y predijo una menor supervivencia libre de eventos. El ECG normal en el 49% de las mujeres presagió una mayor probabilidad de recuperar la función sistólica y de supervivencia libre de soporte mecánico o trasplante al año⁴⁴. Un es-

tudio reciente identificó un intervalo QTc prolongado al inicio del estudio que se encontró en casi el 50% de los pacientes, y la taquicardia como predictores de un mal resultado en la MCPP⁵⁵.

Un electrocardiograma normal no descarta la MCPP^{1,56}.

Otras imágenes

Las radiografías de tórax muestran congestión venosa pulmonar y agrandamiento de la silueta cardíaca^{1,2}.

La RMC proporciona mediciones precisas de la fracción de eyección y de la cámara cuando el ecocardiograma es inadecuado, pero se evita el uso de gadolinio durante el embarazo^{1,2}.

Después de la estabilización, la RMC puede proporcionar una evaluación más precisa de la estructura y la función cardíaca y, en ocasiones, puede ser útil si existe una gran sospecha de otro diagnóstico, como miocardiopatía arritmogénica del VD y miocarditis. El valor incremental de la resonancia magnética cardíaca además de la ecocardiografía es incierto. Debe evitarse la administración de gadolinio para evaluar el realce tardío hasta después del parto debido al mayor riesgo de mortalidad, muerte neonatal y problemas reumatológicos, inflamatorios⁵⁷.

Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica agrega información limitada de diagnóstico o pronóstico en la MCPP. Puede usarse para excluir miocarditis aguda después del parto, revelar presencia viral significativa y excluir miocarditis autoinmune rara, almacenamiento o enfermedad metabólica⁵⁸. No está claro si la miocarditis puede ser o no un mecanismo de MCPP o si la miocarditis es una entidad distinta. Ocasionalmente se ha identificado miocarditis en pacientes que se cree que tienen MCPP⁵⁹. No se recomienda la biopsia endomiocárdica de rutina en pacientes con sospecha de MCPP^{1,2,5}.

Diagnóstico diferencial

La MCPP es un diagnóstico de exclusión. Para evitar el sobrediagnóstico, es importante prestar especial atención a la posible enfermedad cardíaca preexistente, incluidas las miocardiopatías y la enfermedad valvular. La preeclampsia grave puede causar IC relacionada con disfunción diastólica; pero la MCPP sólo se diagnostica en presencia de disfunción sistólica. Las posibles causas de IC relacionada con el embarazo se enumeran en la Tabla 1.

Un diagnóstico diferencial importante en pacientes que presentan IC aguda al final del embarazo o directamente después del parto es la preeclampsia grave, que produce edema pulmonar debido principalmente a la disfunción diastólica. En un estudio sudafricano que comparó la IC hipertensiva del embarazo y la MCPP, la MCPP se

TABLA 1. Diagnósticos diferenciales

Diagnóstico	Historia	Comienzo	Biomarcadores	Ecocardiografía/ RMN cardíaca	Diferenciación de MCPP
MCPP	Sin enfermedad cardíaca conocida, sin signos y / o síntomas de IC antes del embarazo	Hacia el final del embarazo y los meses posteriores al parto	Péptidos natriuréticos elevados	Función VI sistólica reducida, FEVI <45%	
Miocarditis	Infección viral previa (por ejemplo, respiratoria)	Inicio agudo o subagudo después de una infección viral	Troponina elevada, PCR elevada	Función sistólica del VI normal o reducida, patrón típico de realce tardío de gadolinio en el miocardio, derrame pericárdico	RMN cardíaca (patrón RTG), biopsia de miocardio
Miocardiopatía preexistente	Signos y / o síntomas de IC y / o enfermedad cardíaca conocida antes del embarazo	Durante el segundo trimestre del embarazo	Péptidos natriuréticos elevados	Función sistólica del VI reducida, posible disfunción del VD, patrón típico de RTG miocárdico (MCD)	Historia, ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca (patrón RTG)
Síndrome de Tako-tsubo	Dolor de pecho, parto muy estresante o emergencia debido a complicaciones fetales	Inicio agudo, durante o inmediatamente después del parto	Péptidos natriuréticos elevados	Alteración motilidad regional con patrón atípico	Historia clínica ecocardiografía
Infarto	Dolor precordial o epigástrico	Comienzo agudo durante el embarazo o después del parto	Elevación troponina	alteración motilidad regional de la pared, isquemia, escara miocárdica	H CL, ECG, CCG, RMN cardíaca (patrón RTG)
Embolia pulmonar	Dolor precordial edema unilateral disnea aguda	Inicio agudo durante embarazo o después del parto	Elevación péptidos natriuréticos, troponina D	Disfunción y dilatación del VD, VI habitualmente normal	TC, centello VQ
Embolia de líquido amniótico	Dolor precordial durante o inmediatamente después del parto, disnea aguda.	Inicio agudo durante o inmediatamente después del parto	Elevación péptidos natriuréticos	Disfunción y dilatación del VD	Historia clínica, Ecocardiograma
HTA preeclampsia	HTA preexistente o de comienzo en el embarazo, proteinuria	Durante Segundo trimestre del embarazo	Elevación péptidos natriuréticos	HVI Disfunción diastólica disfunción transitoria del VI	Historia, ecocardiografía
MCD	Predisposición familiar	Durante Segundo trimestre del embarazo	Elevación péptidos natriuréticos	HVI patrón relace tardío con gadolinio (TSVI)	Historia, ecocardiografía, RMN cardíaca
Cardiopatía congénita preexistente	Signos y síntomas de IC previos al embarazo, enfermedad cardíaca conocida cirugía cardíaca previa.	Durante Segundo trimestre del embarazo	Elevación péptidos natriuréticos	Defectos congénitos, corregidos o no, shunts	Historia, ecocardiografía
Valvulopatía preexistente	Signos y síntomas de IC previos al embarazo, enfermedad cardíaca conocida	Durante Segundo trimestre del embarazo	Elevación péptidos natriuréticos	Estenosis o regurgitación valvular, válvulas protésicas	Historia, ecocardiografía

MCPP: miocardiopatía periparto. HTA: hipertensión arterial. VI: ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. H CL: historia clínica. TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo. RTG: realce tardío de gadolinio. IC: insuficiencia cardíaca. RMN: resonancia magnética nuclear. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. TC: tomografía computada. MCD: miocardiopatía dilatada. VD: ventrículo derecho. Centello VQ: centellograma ventilación/perfusión. ECG: electrocardiograma. CCG: cineangiografía coronariografía.

asoció con mayor frecuencia con embarazo gemelar, tabaquismo, cardiomegalia con FEVI inferior, hipertrofia auricular izquierda, anomalías del QRS, inversión de la onda T y fibrilación auricular⁶⁰. Por el contrario, las pacientes con IC hipertensiva del embarazo tenían más probabilidades de tener antecedentes familiares de

HTA, HTA y preeclampsia en un embarazo anterior, taquicardia en el momento de la presentación e hipertrofia del VI. La mortalidad fue del 17% en MCPP en comparación con el 0% entre la IC hipertensiva del embarazo. Esos datos sugieren diferencias significativas en la presentación y el resultado de esas dos afecciones

que afectan el tratamiento a largo plazo, el pronóstico y el asesoramiento sobre embarazos posteriores^{1,2,4}. En caso de *shock* cardiogénico, se debe considerar el infarto de miocardio asociado con el embarazo, la embolia pulmonar y la embolia de líquido amniótico⁴. En la situación posterior al parto, la MCPP a menudo se presenta con IC de desarrollo lento con síntomas inespecíficos como dificultad para respirar, fatiga, dolor de pecho, tos y malestar abdominal que conducen a un diagnóstico tardío. MCPP se debe sospechar en todas las mujeres con un retraso en el retorno al estado previo al embarazo^{6,15,61}.

En general, la MCPP debe diferenciarse de otras causas de IC como la MCD (preexistente), la cardiopatía congénita del adulto, la miocardiopatía tóxica después de, por ejemplo, la quimioterapia y el síndrome de Tako-tsubo^{3,7,18}. Particularmente después de un parto muy estresante o una emergencia debido a complicaciones fetales, los niveles altos de catecolaminas maternas, así como los fármacos uterotónicos o tocolíticos con propiedades catecolaminérgicas pueden desencadenar el síndrome de Tako-tsubo^{3,62}.

Pronóstico

Datos recientes sugieren que el 50-80% de las mujeres con MCPP se recuperan a un rango normal de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI $\geq 50\%$), y la mayor parte de esta recuperación ocurre dentro de los primeros seis meses^{2,5,18,27,56}.

El tamaño ventricular izquierdo y la FEVI en el momento del diagnóstico predicen con mayor fuerza la recuperación del VI. En el estudio IPAC, la FEVI $< 30\%$ y el diámetro diastólico final ventricular izquierdo (DDFVI) > 60 mm indicaron una menor probabilidad de recuperación del VI y un mayor riesgo de necesidad de soporte mecánico, trasplante y de muerte⁵⁶. De 27 mujeres con una FEVI inicial $< 30\%$, sólo 10 se recuperaron a una FEVI normal a los 12 meses (pero ninguna presentó un DDFVI > 60 mm), en comparación con 56 de 65 mujeres con FEVI inicial $\geq 30\%$. Ninguna mujer con FEVI inicial $< 30\%$ y DDFVI > 60 mm recuperó la función sistólica, mientras que 50 de 55 mujeres con FEVI $\geq 30\%$ y FEVI < 60 mm se recuperaron⁵⁶. Este hallazgo es consistente con estudios anteriores realizados en EEUU^{63,64} y Alemania⁴⁶, donde se evidenció que una mejor FEVI en el momento del diagnóstico se asoció con una mejor recuperación. Además, la función ventricular derecha en el momento del diagnóstico con MCPP predice independientemente la recuperación miocárdica y los eventos clínicos^{1,3,56,65}.

La ascendencia afroamericana se asocia con una menor probabilidad de recuperación. En el estudio IPAC, la FEVI media a los 12 meses de seguimiento fue del 47% para las mujeres afroamericanas y del 56% para las mujeres no afroamericanas ($P=0,001$), y 16 de 27 mujeres afroamericanas recuperaron la FEVI $\geq 50\%$ en

comparación con 50 de 65 mujeres no afroamericanas ($P=0,13$)⁵⁶. De manera similar, en una serie reciente de 220 mujeres, las mujeres de raza negra tenían más probabilidades que las mujeres de otras razas de presentar una FEVI $< 30\%$ en el momento del diagnóstico (56,5% vs 39,5%; $P=0,03$) y tenían más probabilidades de empeorar después del diagnóstico (35,3% vs 18,4%; $P=0,02$) a pesar del uso similar de medicamentos en ambos grupos⁶⁶. Aunque las tasas de eventos clínicos adversos (como la muerte y el trasplante cardíaco) en la mayoría de los estudios contemporáneos son lo suficientemente bajas como para que las diferencias significativas entre los grupos raciales no sean aparentes, un estudio reciente de 52 mujeres de raza negra y 104 mujeres de otras razas mostró tasas más altas de muerte o trasplante en las mujeres de raza negra ($P=0,03$)⁶⁷. Las diferencias genéticas probablemente explican una gran proporción de estas disparidades raciales^{1,56}.

La MCPP asociada con la HTA puede representar un fenotipo de enfermedad diferente de otros casos de MCPP. Estudios en Alemania⁴⁶, Dinamarca⁶⁸ y Japón⁶⁹ encontraron tasas más altas de recuperación del VI en mujeres que tenían un trastorno hipertensivo del embarazo.

En el estudio IPAC, la relaxina (hormona vasodilatadora y pro-angiogénica) se asoció con una menor dilatación del VI en el momento del diagnóstico y una recuperación más temprana de la FEVI⁵⁶. Además, un aumento en la concentración de troponina se asocia modestamente con la disfunción ventricular izquierda persistente. En una serie china de 106 pacientes, la troponina T $\geq 0,04$ mg/ml tuvo una sensibilidad del 55% y una especificidad del 91% para una FEVI $\leq 50\%$ a los seis meses de seguimiento^{49,56}.

Al igual que en otras formas de cardiomiopatía, la presencia de realce tardío de gadolinio (RTG) en la RMC identifica regiones con fibrosis miocárdica y nos permite valorar de forma directa el tejido miocárdico anormal⁷¹⁻⁷⁴ y puede presagiar una disminución de la recuperación de la función sistólica, aunque se necesitan más estudios sobre su valor pronóstico en MCPP⁵. Los datos sobre los hallazgos de la RMC en MCPP son limitados e inconsistentes, con RTG reportado en 5-71% de las mujeres en series pequeñas^{5,56}. De las 40 mujeres en el estudio IPAC que se sometieron a RMC, solo dos tenían RTG en la evaluación inicial y tres tenían RTG a los seis meses⁵⁶. Ninguna de las dos mujeres de este estudio que falleció tenía RTG^{5,56}.

Complicaciones

La mayoría de las mujeres con MCPP son diagnosticadas después de presentar signos y síntomas de IC. Un estudio encontró que el 2,6% de las mujeres que tuvieron MCPP en los EEUU entre 2004 y 2011 también tuvieron *shock* cardiogénico⁵⁶. El soporte circulatorio mecánico se utilizó en el 1,5% de los casos, y el 0,5% de las mujeres se sometieron a un trasplante cardíaco^{5,56}. En el estudio

INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*), el 48% de las mujeres que necesitaron soporte mecánico para MCPP se sometieron a un trasplante dentro de los 36 meses⁷⁵. En el estudio IPAC (n=100), cuatro mujeres se sometieron a la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI), una de las cuales se sometió posteriormente a un trasplante⁵⁶.

La complicación grave más común de la MCPP parece ser la tromboembolia, que afecta al 6,6% de las mujeres con MCPP, según estudios en EEUU⁵⁶, y al 6,8% en Europa (*EURObservational Research Programme worldwide registry*)^{3,8}.

La trombosis puede ocurrir tanto en las cámaras cardíacas izquierdas como derechas^{1,2,5,56}. Los mecanismos subyacentes a la trombosis intracardíaca en la MCPP incluyen la dilatación cardíaca y la hipocontractilidad que conducen a la estasis sanguínea, así como a la lesión endotelial⁴. Además, el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad secundario al aumento de los niveles de los factores VII, VIII, X, fibrinógeno y factor von Willebrand; disminución de la actividad de la proteína C y S; y disminución de la fibrinólisis: cambios que se normalizan entre seis y ocho semanas después del parto^{1,2,4,6,11,15}.

Las arritmias contribuyen en gran medida a la morbilidad y mortalidad en mujeres con MCPP, y se cree que la muerte súbita por taquiarritmia ventricular es responsable de más de una cuarta parte de las muertes en esta población^{76,77}. En los EEUU entre 2004 y 2011, el 2,1% de las mujeres con MCPP tuvo un paro cardíaco, y el 2,9% se sometió a la implantación de un dispositivo cardíaco⁵⁶. En una serie alemana de 49 mujeres con MCPP y FEVI $\leq 35\%$ de las cuales usaron desfibriladores cardioversores automáticos portátiles durante 120 días, seis pacientes experimentaron taquiarritmias ventriculares; estas arritmias incluyeron cinco episodios de fibrilación ventricular, dos episodios de taquicardia ventricular sostenida y un episodio de taquicardia ventricular no sostenida⁷⁸. Un análisis de 9841 ingresos hospitalarios por MCPP en los EEUU encontró que se produjeron arritmias en el 18,7% de los casos, con taquicardia ventricular en el 4,2%⁷⁹. Las estimaciones sobre la mortalidad difieren significativamente según las regiones y los grupos raciales y la duración del seguimiento. En EEUU en el estudio IPAC, las tasas de mortalidad fueron del 4%, mientras que en una población del 96% de mujeres afroamericanas fue del 11%, en Haití del 15% y en África del 28%, habiendo menos datos disponibles sobre los resultados a largo plazo^{1,2,5,56}.

Tratamiento

El tratamiento de la IC durante el embarazo requiere modificaciones especiales para garantizar la seguridad fetal. Después del parto, la mayoría de los medicamentos para la IC son compatibles con la lactancia (Tabla 2).

Anticoagulación

Debido a los informes de una mayor incidencia de trombos del VI y tromboembolismo sistémico en mujeres con MCPP, del estado de hipercoagulabilidad del embarazo y el período posparto temprano, la anticoagulación debe considerarse en el contexto de una FEVI severa al final del embarazo y de 6 a 8 semanas después del parto. La *American Heart Association* sugiere la anticoagulación cuando la FEVI es $<30\%$, mientras que la Sociedad Europea de Cardiología sugiere utilizar una FEVI $\leq 35\%$ como umbral a la anticoagulación^{1,2,6,8}. No hay datos publicados disponibles para guiar la decisión de anticoagulación terapéutica versus la profiláctica. La warfarina atraviesa la placenta y se evita durante el embarazo por indicaciones distintas de la anticoagulación de las válvulas cardíacas mecánicas. La heparina de bajo peso molecular no atraviesa la placenta y se puede utilizar durante el embarazo. Tanto la warfarina como la heparina de bajo peso molecular se consideran seguras durante la lactancia. Los nuevos anticoagulantes no se han estudiado durante el embarazo o la lactancia y generalmente se evitan^{9,80,81}.

Tratamiento con bromocriptina

La bromocriptina es un agonista de la dopamina e inhibe la liberación de prolactina.

El concepto de que la MCPP es impulsada por la forma antiangiogénica y proapoptótica de la prolactina de 16 kDa, llevó a la experimentación con bromocriptina para inhibir la secreción de prolactina y así prevenir el desarrollo de MCPP en un modelo de ratón^{7,8,82}. Luego un estudio piloto comparó el resultado de 10 pacientes sudafricanas con MCPP que recibieron bromocriptina además de la terapia estándar de IC comparadas con el de 10 pacientes que recibieron sólo terapia estándar^{2,8}. Las pacientes tratadas con bromocriptina (2,5 mg dos veces al día durante 2 semanas, seguidos de 2,5 mg al día durante 6 semanas) tuvieron una mayor mejoría en la evolución de la FEVI a los 6 meses (27% a 58%; $P=0,012$) que el grupo de control (27% a 36%), y menos experimentaron el criterio de valoración compuesto (n=1,10%) (definido como muerte, clase funcional III/IV según NYHA o FEVI $<35\%$ a los 6 meses) en comparación con el grupo de control (n=8; 80%; $P=0,006$). Un segundo estudio africano comparó el resultado de 48 pacientes con esta patología que recibieron tratamiento con furosemida e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) a un número igual de pacientes que reciben adicionalmente bromocriptina 2,5 mg dos veces al día durante 4 semanas^{1,2,8,82}. La FEVI fue similar al ingreso, pero mayor en el grupo de bromocriptina a las 2 semanas ($P=0,01$) ya los 3, 6 y 12 meses ($P=0,001$). La mortalidad a los 6 meses fue alta en ambos grupos pero menor en las mujeres tratadas con bromocriptina (17% vs 29%; $P=0,0001$). Los resultados de estos 2 estudios

Tabla 2. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca y medicamentos anticoagulantes en el embarazo y durante la lactancia: indicaciones y seguridad

Medicamento	Indicaciones	Durante el embarazo	Efectos adversos potenciales	Durante la lactancia
Tratamiento para la insuficiencia cardíaca				
Diuréticos de asa (furosemida)	Para signos y síntomas de congestión y sobrecarga de líquidos	Si	Precaución en caso de hipovolemia o hipotensión que puede conducir a una disminución de la perfusión placentaria	Sí, pero la diuresis excesiva puede provocar una disminución de la producción de leche.
Betabloqueantes (metoprolol es el más utilizado)	Para el tratamiento estándar de IC; considerar el tratamiento de mujeres con embarazo posterior	Si	RCIU; bradicardia fetal e hipoglucemia	Si
Hidralazina/nitratos	Para la reducción de la poscarga durante el embarazo (en lugar de IECA/BRA-II) cuando sea necesario	Si	Precaución con la hipotensión	Sí, pero IECA/BRA-II generalmente se eligen después del parto
Digoxina	Se puede usar con IC sintomática y/o disfunción sistólica durante el embarazo o después según las Guías	Si	Sin defectos congénitos asociados	Si
IECA/BRA-II	No se puede usar durante el embarazo. Después del parto, debe usarse como parte de la terapia médica dirigida por las Guías para la reducción de la poscarga y la remodelación del VI.	No	Anuria, oligohidramnios, contracturas de las extremidades fetales, deformación craneofacial, atresia pulmonar, hipocalvaria fetal, RCIU, prematuridad, conducto arterioso persistente (ductus), muerte al nacer, hipotensión neonatal y muerte	Se puede usar enalapril y captopril
Antagonistas de los receptores de aldosterona	Según la terapia médica dirigida por las Guías para la IC	No	Espironolactona se ha asociado con actividad antiadrenérgica, feminización de fetos de ratas macho y cambios permanentes en el tracto reproductivo en ambos sexos.	Se puede usar espironolactona
Sacubitrilo-valsartán	Según la terapia médica dirigida por las Guías para la IC	No	Igual que IECA/BRA-II	Sin información en humanos, presente en leche de ratas
Ivabradina	Según la terapia médica dirigida por las Guías para la IC	Datos escasos en humanos; podría evitarse debido a datos en estudios con animales	Datos escasos en humanos, los datos en animales sugieren riesgo	Sin información en humanos, presente en leche de ratas
Anticoagulantes				
Heparina de bajo peso molecular	Para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas durante el embarazo y como puente a la warfarina posparto	Si	Precauciones en el momento del parto y con anestesia neuroaxial; no atraviesa la placenta; considerar la necesidad de monitorear los niveles de anti-Xa	Si
Warfarina	Para la prevención y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas posparto	Evitar	Embriopatía y fetopatía por warfarina	Si
Anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, dabigatrán)	Para la prevención y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas posparto	No	Los datos limitados sugieren posibles malformaciones, RCIU	Desaconsejado debido a la falta de datos

IC: insuficiencia cardíaca. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. BRA-II: bloqueadores de los receptores de angiotensina II. RCIU = restricción del crecimiento intrauterino.

africanos y su aplicabilidad general se vieron limitados por la tasa de mortalidad inusualmente alta en el grupo de control en comparación con otros estudios^{1,2,8,27,65,82}. Un registro observacional de 115 pacientes alemanas con MCPP informó que la bromocriptina, además de la terapia estándar, se asoció con una mayor tasa de mejora en la FEVI, pero no hubo diferencias significativas en las tasas generales de recuperación⁴⁶. Recientemente, un ensayo aleatorizado de 2 regímenes diferentes de bromocriptina (1 semana en 27 pacientes frente a 8 semanas en 31 pacientes) en Alemania encontró resultados similares en ambos grupos⁸². El tratamiento se inició en una media de $1,6 \pm 1,6$ meses después del parto, además de la terapia estándar de IC que incluía IECA/bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), beta bloqueantes (BB), antagonistas de mineralocorticoides y agentes diuréticos. Los investigadores postularon una asociación entre la bromocriptina y los resultados favorables, pero la ausencia de un grupo de control que no reciba bromocriptina hace que los resultados no sean concluyentes⁸².

Las implicaciones de no amamantar debido a la bromocriptina deben discutirse con la paciente.

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2018 incluyen una recomendación débil (Clase IIb, Nivel de evidencia: B) para el uso de bromocriptina⁸³. Debido a la asociación con complicaciones trombóticas, se recomienda la anticoagulación terapéutica junto con bromocriptina^{2,56,82} (Figura 2).

Tratamiento de MCPP grave

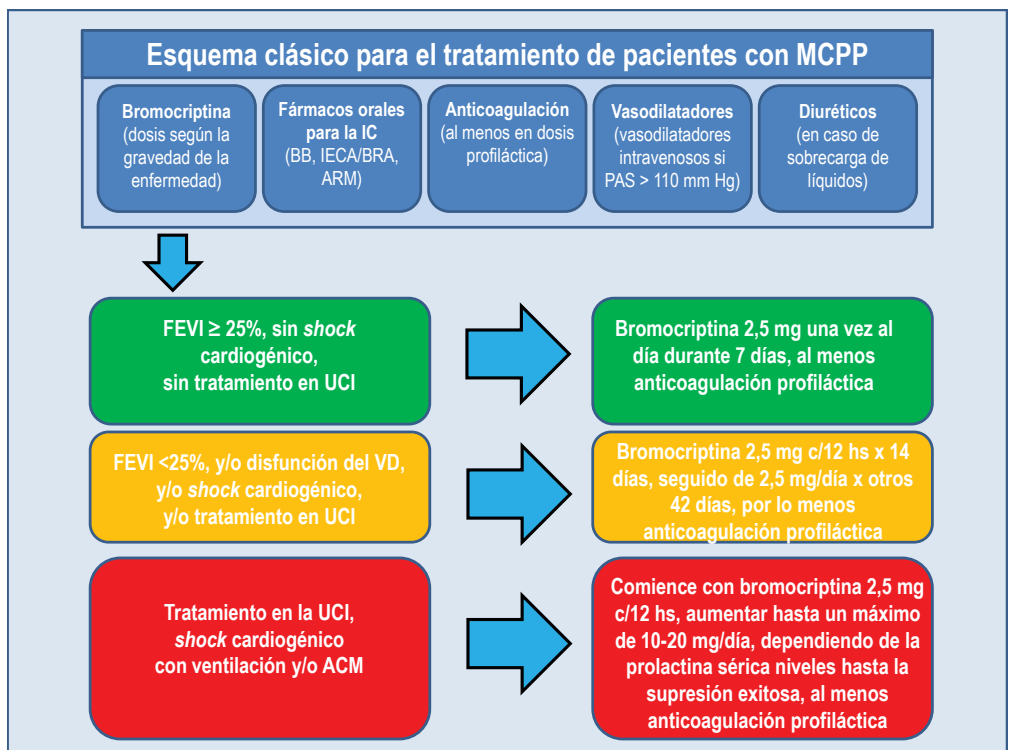
Los vasodilatadores intravenosos, como la nitroglicerina, pueden ser necesarios en el contexto de la IC aguda

descompensada durante el embarazo. El nitroprusiato de sodio es menos deseable debido al riesgo teórico de toxicidad por cianuro⁸⁴. Los posibles efectos adversos de la dobutamina se describieron en un estudio observacional de 27 pacientes no aleatorizadas con MCPP y FEVI $\leq 25\%$ ⁸⁵. Las 7 mujeres tratadas con dobutamina tuvieron peores resultados, pero puede haber habido sesgo de selección en este pequeño estudio. El levosimendan es un medicamento inotrópico alternativo^{6,80}, pero no se demostró que mejorara los resultados en un estudio aleatorizado de 24 pacientes con MCPP⁸⁶. Una comparación reciente de milrinona y levosimendan en 15 mujeres con MCPP mostró una mejoría hemodinámica comparable con ambos fármacos^{6,13,56,82,87} (Figura 3).

Terapias avanzadas

Un total del 60% de los casos de *shock* cardiogénico durante o poco después del embarazo son causados por MCPP^{6,88}. El soporte circulatorio mecánico temporal con bomba de balón intraaórtico, la terapia con dispositivo de asistencia ventricular percutánea y la oxigenación por membrana extracorpórea se han utilizado con éxito en la MCPP y deben considerarse de forma temprana en pacientes con inestabilidad hemodinámica a pesar del soporte inotrópico^{6,75,89-92}. También pueden ser necesarios DAVI temporales o duraderos. De 99 mujeres con MCPP que recibieron DAVI, el 6% se recuperó y el 48% pasó a un trasplante cardíaco^{2,6,75}. Un estudio de 485 mujeres con MCPP que recibieron trasplante cardíaco entre 1987 y 2010 informó tasas más altas de fracaso del injerto y menor supervivencia ajustada por edad, lo que puede explicarse por un mayor rechazo, una mayor sensibilización y una mayor agudeza antes del trasplante^{6,93}.

Figura 2. Esquema clásico para el tratamiento de pacientes con miocardiopatía periparto aguda (MCPP). Cabe destacar que este esquema se dirige a pacientes después del parto que no amamantan. Si se considera el tratamiento con bromocriptina (recomendación de clase IIb), se recomiendan diferentes regímenes según la gravedad de la enfermedad. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. BRA: bloqueador del receptor de angiotensina. IC: insuficiencia cardíaca. UCI: unidad de cuidados intensivos. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ACM: asistencia circulatorio mecánico. ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides. VD: ventrículo derecho. PAS: presión arterial sistólica. Modificado de Bauersachs y col.¹



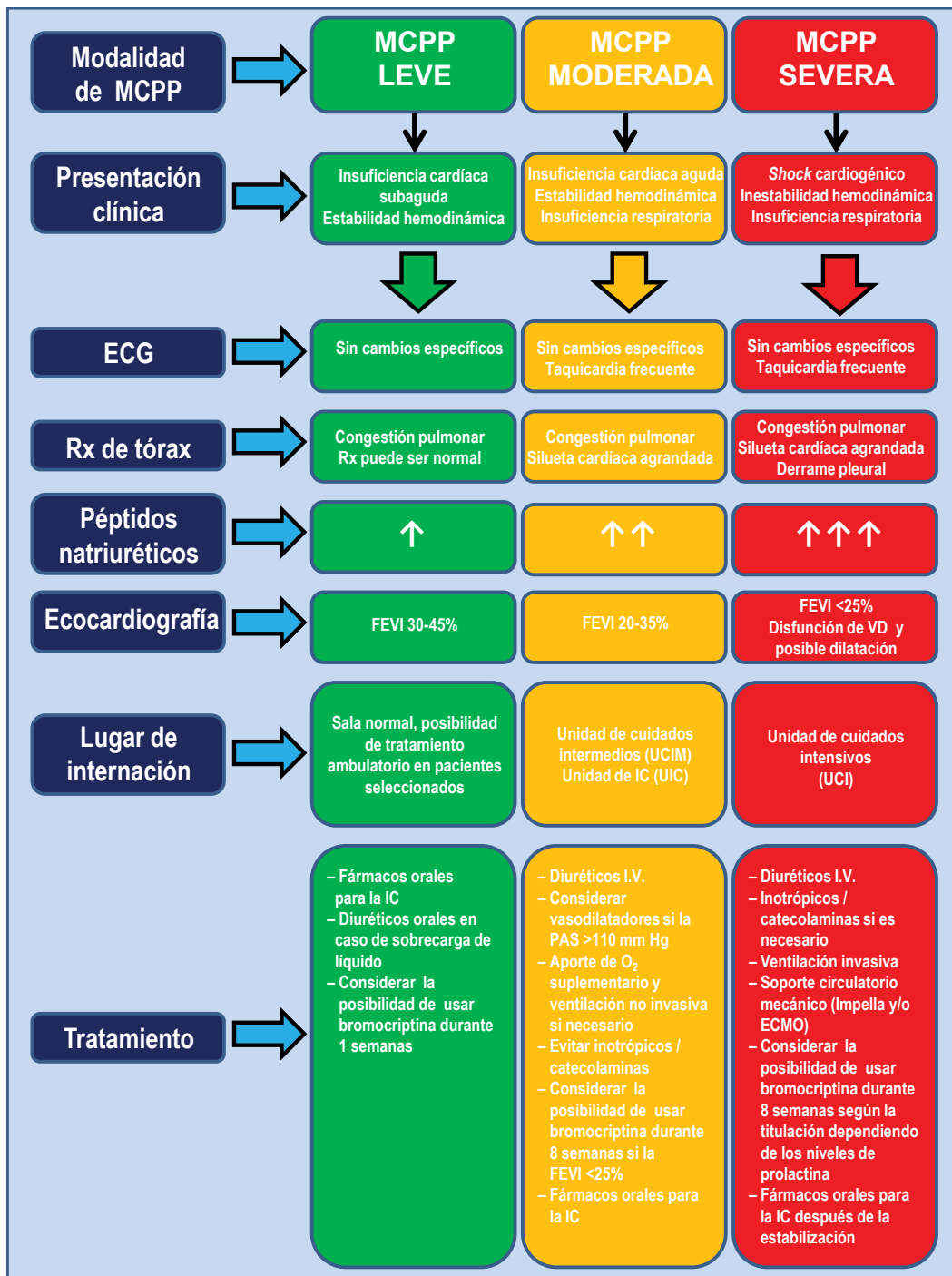


Figura 3. Resumen de diferentes escenarios clínicos en pacientes con miocardiopatía periparto (MCPP). Los resultados típicos de las pruebas de diagnóstico y las opciones recomendadas de seguimiento/tratamiento se muestran según la gravedad de la enfermedad. ECG: electrocardiograma. ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea. IC, insuficiencia cardíaca. UIC: unidad de insuficiencia cardíaca. UCI: unidad de cuidados intensivos. UCIM: unidad de cuidados intermedios. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. PAS: presión arterial sistólica. Modificado de Bauersachs y col.¹

Parto

El momento y el modo de parto en las pacientes que presentan MCPP durante el embarazo deben ser discutidos con la paciente y coordinados por un equipo de expertos en obstetricia, cardiología, medicina materno-fetal, anestesiología, enfermería, farmacia y trabajo social⁹⁴. Es razonable intentar estabilizar a la madre para evitar posibles complicaciones fetales de la prematuridad. La inestabilidad hemodinámica a pesar de la terapia médica debe inducir a un parto temprano o a su interrupción si es antes de la viabilidad fetal. Las pacientes estables deberían tener parto por vía

vaginal a menos que existan razones obstétricas para la cesárea. El parto por cesárea se asocia con una mayor incidencia de hemorragia, infección y complicaciones tromboembólicas⁹⁵.

Las pacientes inestables pueden beneficiarse de la optimización hemodinámica invasiva antes del parto y de la monitorización durante el parto y el período posparto temprano. Después del parto, la eliminación de la compresión de la vena cava inferior por parte del feto, las contracciones uterinas y la movilización y reabsorción de líquidos contribuyen a un aumento del retorno venoso. Debe anticiparse el riesgo posparto de sobrecarga de líquidos y edema pulmonar^{1,2}.

Recomendaciones al alta hospitalaria

Lactancia

La lactancia materna confiere múltiples beneficios para los bebés y las madres y es recomendada por la Organización Mundial de la Salud y la Academia Estadounidense de Pediatría. Con base en la hipótesis de la prolactina, la sociedad europea en 2010 sobre MCPP desaconsejaba la lactancia materna⁴. Datos recientes de IPAC demostraron que la lactancia materna no se asoció con resultados adversos, marcadores inflamatorios o disfunción miocárdica persistente⁵⁶. La observación de que la lactancia materna parece ser segura en la MCPP sugiere que la estimulación continua de la secreción de prolactina puede no ser dañina. La mayoría de los medicamentos para la IC pueden administrarse de forma segura durante la lactancia y no deben ser una razón para desaconsejar a las mujeres sobre la lactancia⁵⁶.

Prevención de muerte súbita

Debe evitarse la colocación prematura de desfibriladores automáticos implantables (DAI), porque una gran proporción de mujeres se recuperará a una FEVI >35% dentro de los primeros 6 meses posparto y no cumplirá con los criterios para la colocación de un DAI⁹⁶. Desafortunadamente, las mujeres con MCPP pueden experimentar un paro cardíaco en los primeros meses después del diagnóstico^{1,9,10} y necesitan protección. Un análisis de 9.841 hospitalizaciones con diagnóstico primario de MCPP reveló que el 18,7% tenía una arritmia; de ellos, el 4,2% tenía taquicardia ventricular, el 1% fibrilación ventricular y el 2,2% un paro cardíaco^{1,9,79}. En un pequeño estudio prospectivo de mujeres con MCPP recién diagnosticado, se encontró que 3 de 7 pacientes con FEVI severamente reducida que cumplían con un desfibri-

lador/cardioversor portátil tenían fibrilación ventricular que fue apropiadamente descargada⁷⁸. Un estudio multicéntrico retrospectivo posterior realizado por el mismo grupo informó que de 49 mujeres con MCPP recién diagnosticado y FEVI <35%, el 12% (n=6) tenía taquiarritmias ventriculares (5 episodios de fibrilación ventricular, 2 con taquicardia ventricular sostenida y 1 con taquicardia ventricular no sostenida) y no hubo choques inapropiados⁷⁹. Por el contrario, un análisis retrospectivo de cardioversores/desfibriladores portátiles en 107 pacientes con MCPP encontró que no se administraron descargas (apropiadas o inapropiadas) durante un promedio de 4 meses de seguimiento². Por lo tanto, a pesar de los datos contradictorios en estudios pequeños, y hasta que haya más información disponible, puede ser razonable considerar el uso de desfibriladores/cardioversores portátiles para mujeres con MCPP de nueva aparición y disfunción grave del VI como un puente hacia la recuperación o hasta que esté indicado un DAI.

Anticoncepción

La anticoncepción debe discutirse en el momento del diagnóstico o antes del alta hospitalaria. En una mujer con disfunción persistente del VI, el riesgo de un embarazo posterior probablemente supera cualquier riesgo asociado con la anticoncepción. Por lo tanto, se debe alentar a las mujeres a que seleccionen el método que usarán de manera más consistente^{4,10}.

Duración del tratamiento

En presencia de disfunción cardíaca persistente, la medicación cardíaca debe continuarse indefinidamente. Después de la recuperación del VI, se desconoce la duración óptima del tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento farmacológico crónico en pacientes con MCPP después del parto

Droga	Insuficiencia cardíaca persistente y ausencia de recuperación completa del VI	Recuperación completa y sostenida (FEVI >55% y clase funcional I de la NYHA)
BB	Esencial para todos los pacientes en tratamiento estándar o máxima dosis tolerada	Continúe con todos los medicamentos (BB, IECA/BRA/ARNI, MRA) durante al menos 12 a 24 meses después de la recuperación completa, enfoque individual/discutir con el paciente. Suspender paso a paso y controlar los síntomas y la función del VI: 1. ARM 2. IECA/BRA/ARNI 3. BB
IECA	Esencial para todos los pacientes en dosis estándar o máximas toleradas	
BRA	Recomendado en pacientes que no toleran los IECA	
ARNI	Recomendado en pacientes con FEVI <40% que son sintomáticos a pesar de las dosis máximas de BB, IECA/BRA y ARM	
ARM	Recomendado en pacientes con FEVI <40%, preferiblemente eplerenona debido a los menores efectos secundarios hormonales y menor reducción de la presión arterial en comparación con la espironolactona	
Ivabradina	Recomendado en pacientes en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca persistente >70 lpm en reposo a pesar de la titulación máxima tolerada de BB.	Suspender si la frecuencia cardíaca <50 lpm y/o en caso de recuperación completa
Diuréticos	Recomendado en pacientes con sobrecarga de líquidos.	Disminuir la dosis/suspender si no hay signos de sobrecarga de líquidos, mantener sólo si es parte de la terapia antihipertensiva

Tener en cuenta que el inicio de todos los medicamentos para la insuficiencia cardíaca solo es posible en pacientes que no amamantan.

MCPP: miocardiopatía periparto. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. BRA: bloqueador del receptor de angiotensina. ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina. BB: beta bloqueantes. VI: ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides. NYHA: New York Heart Association.

Una justificación para la continuación del tratamiento médico está respaldada por la evidencia de disfunción sistólica del VI subclínica y los informes anecdóticos de deterioro tardío de la función del VI. Se notificaron

deformaciones bidimensionales circunferenciales longitudinales y apicales globales del VI deterioradas en 29 mujeres con recuperación del VI (definida como FEVI \geq 50%) al menos 12 meses después de la MCPP aguda lo

Tabla 4. Asesoramiento y manejo posparto en la MCPP

Posterior al embarazo	FEVI recuperado (\geq 50%)	FEVI no recuperado ($<$ 50%)
Preconcepción o primera visita	Asesoramiento sobre riesgos previos a la concepción y planificación de seguimiento: - Reevaluación clínica y FEVI sin bloqueantes renina-angiotensina durante 3 meses. - Ecocardiograma basal y nivel de BNP/NT-proBNP.	Asesoramiento sobre riesgos previos a la concepción, incluida la discusión de formas alternativas de formar una familia. Si está embarazada y no está considerando la terminación: - Estrechar la planificación del seguimiento, suspender los bloqueadores de la renina-angiotensina y cambiar a hidralazina/dinitrato de isosorbide. - Ecocardiograma basal y nivel de BNP/NT-proBNP.
Riesgos maternos	-20% tiene una recaída. El deterioro severo es raro. Mortalidad improbable. La tasa de recuperación posterior es alta.	Mayor riesgo de recaída. -50% muestra > deterioro en la disfunción del VI. Aumento de la morbilidad y la mortalidad. El parto prematuro y el aborto son más comunes.
Medicamentos	Continúe la terapia con BB (preferiblemente metoprolol). No está claro el rendimiento del inicio del tratamiento profiláctico con BB. Diuréticos y dinitrato de hidralazina/isosorbide en caso de deterioro clínico o funcional del VI.	Continúe la terapia con BB (preferiblemente metoprolol). Hidralazina/dinitrato de isosorbide para la mejoría hemodinámica y sintomática. Considere la digoxina. Considere la anticoagulación si hay disfunción grave del VI (FEVI $<$ 35%).
Seguimiento	Vigilancia estrecha de los síntomas durante el embarazo y el puerperio con evaluación ecocardiográfica repetida de la función del VI y el nivel de BNP/NT-proBNP al final del primer y segundo trimestre, 1 mes antes del parto, después del parto antes del alta hospitalaria, 1 mes después del parto, y en cualquier momento si se desarrollan síntomas.	Vigilancia estrecha de los síntomas durante el embarazo y el puerperio con evaluación ecocardiográfica repetida de la función del VI y el nivel de BNP/NT-proBNP al final del primer y segundo trimestre, 1 mes antes del parto, después del parto antes del alta hospitalaria, 1 mes después del parto, y en cualquier momento si se desarrollan síntomas.
Trabajo de parto y parto	Equipo multidisciplinario para la planificación; paciente involucrado. Se prefiere el parto vaginal espontáneo a menos que haya inestabilidad fetal o materna. Vigile la sobrecarga de volumen en las primeras 48 horas después del parto en casos de disfunción VI recurrente.	Equipo multidisciplinario para la planificación; paciente involucrado. Se prefiere el parto vaginal espontáneo a menos que haya inestabilidad fetal o materna. Parto prematuro si continúa la disminución de la FEVI y el deterioro hemodinámico. Considere el monitoreo hemodinámico para la optimización antes del parto y el monitoreo durante y después del parto. Controle la sobrecarga de volumen en las primeras 48 horas después del parto.

Los riesgos en el posparto difieren según el estado de recuperación previo a la concepción. Existe un mayor riesgo con la función miocárdica no recuperada y se debe desaconsejar el embarazo. Las opciones de manejo periparto dependen del estado clínico y la función miocárdica. BB: beta bloqueantes. VI: ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. MCPP: miocardiopatía periparto.

que respalda informes previos de disminución de la reserva contráctil en el ecocardiograma de estrés con dobutamina en mujeres con MCPP y FEVI recuperada. Si el paciente no presenta síntomas de congestión, se pueden suspender los diuréticos. Los medicamentos adicionales para la IC, si se suspenden, deben retirarse de manera escalonada con una evaluación clínica frecuente y una monitorización ecocardiográfica de la FEVI (es decir, cada 3 a 6 meses). Se recomienda una reevaluación de la función del VI después de la interrupción del fármaco seguida de una evaluación clínica y ecocardiográfica anual^{1,6,18,56}.

Posparto

La seguridad en el posparto es una preocupación frecuente para los pacientes y sus familias. El asesoramiento adecuado y preciso es esencial. Los riesgos asociados en el posparto dependen principalmente de si la función miocárdica se ha recuperado por completo y la FEVI previa al embarazo es el predictor más fuerte de los resultados⁶³. Se ha propuesto la detección de la disfunción subclínica del VI mediante pruebas de esfuerzo e imágenes², pero se necesitan más investigaciones sobre la utilidad predictiva de estas pruebas (Tabla 4).

Asesoramiento y manejo posparto en MCPP

Los riesgos en el posparto difieren según el estado de recuperación previo a la concepción. Existe un mayor riesgo con la función del miocardio no recuperada y se debe desalentar el embarazo. Las opciones de manejo periparto dependen del estado clínico y la función miocárdica².

Disfunción miocárdica residual

Si hay evidencia de disfunción miocárdica persistente (es decir, FEVI <50%), se debe informar a las mujeres sobre el alto riesgo de IC recurrente, deterioro duradero de la función cardíaca y mortalidad. En una revisión de 93 mujeres con disfunción del VI persistente (publicada entre 2001 y 2010), casi la mitad continuó presentando deterioro de la función del VI, que persistió en el 39%, y el 16% fallecieron⁹⁷. Un estudio más reciente de 16 mujeres europeas y africanas con disfunción del VI antes de un embarazo posterior informó la muerte en el 25% y solo el 31% recuperó la función del VI > 50%⁹⁸. Además, los resultados fetales tienden a ser peores entre las mujeres con disfunción persistente del VI, con tasas más altas de muertes al nacer, abortos y partos prematuros⁹⁷. Con base en estos datos, las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología de 2018 para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo desalientan los embarazos posteriores si la FEVI no es > 50% a 55%⁸³. Si después del asesoramiento, las mujeres optan por continuar el embarazo, se les debe seguir muy de cerca durante el mismo¹⁻⁴.

Función miocárdica recuperada

Las mujeres que recuperan la FEVI >50% tienen un menor riesgo de complicaciones durante el posparto, pero aún existe un mayor riesgo de IC recurrente⁹⁷. Un estudio de 23 pacientes posparto inmediato en mujeres con FEVI recuperada no presentó muertes, pero el 21% tuvo una disminución sustancial (>20%) de la FEVI y síntomas de IC, con el 14% de disfunción persistente del VI⁹⁹. Otro estudio prospectivo de 18 mujeres con embarazos posteriores en Europa y África informó que no hubo mortalidad, pero una reducción promedio del 15% en la FEVI después del parto, que fue persistente en casi la mitad de ellas⁹⁸.

El asesoramiento previo a la concepción debe incluir una discusión sobre el riesgo potencial de disfunción miocárdica recurrente, que puede persistir después del embarazo²⁻⁴.

Seguimiento y tratamiento durante el posparto

En mujeres con función del VI recuperada que toman medicamentos para la IC, se deben suspender los IECA/BRA y los antagonistas del receptor de aldosterona antes de la concepción, y puede ser prudente asegurar la estabilidad de la función del VI después de al menos 3 meses sin estos medicamentos antes de considerar el VI recuperado (Tabla 4 y Figura 4).

Se puede considerar el uso profiláctico de BB durante el posparto inmediato en mujeres con FEVI recuperada, pero hay escasez de datos que respalden su función. En el estudio de Codsí y col.¹⁰⁰, 19 de 43 mujeres posparto fueron tratadas con BB, 6 tuvieron una disminución de la FEVI y no hubo casos de restricción del crecimiento intrauterino. En una serie reciente de pacientes con embarazos posteriores, se postuló que la adición de bromocriptina a la terapia estándar conducía a tasas más altas de recuperación y no a muertes⁹⁸; sin embargo, este fue un estudio pequeño, no aleatorizado, y hubo una diferencia significativa en la FEVI basal en los 2 brazos del estudio.

Conclusiones

El diagnóstico de MCPP debe considerarse en cualquier mujer embarazada o posparto con síntomas relacionados con la IC. Un nivel elevado de BNP siempre debe ir seguido de un ecocardiograma para evaluar la disfunción sistólica. El tratamiento oportuno con medicamentos diseñados para el embarazo y la lactancia puede prevenir resultados adversos. Algunos estudios pequeños sugieren que la lactancia materna es segura. Las mujeres con enfermedades agudas deben ser tratadas por equipos multidisciplinarios especializados y pueden requerir tratamientos avanzados de la IC. Las mujeres que estén considerando un embarazo posterior deben ser asesoradas y monitoreadas por médicos fa-

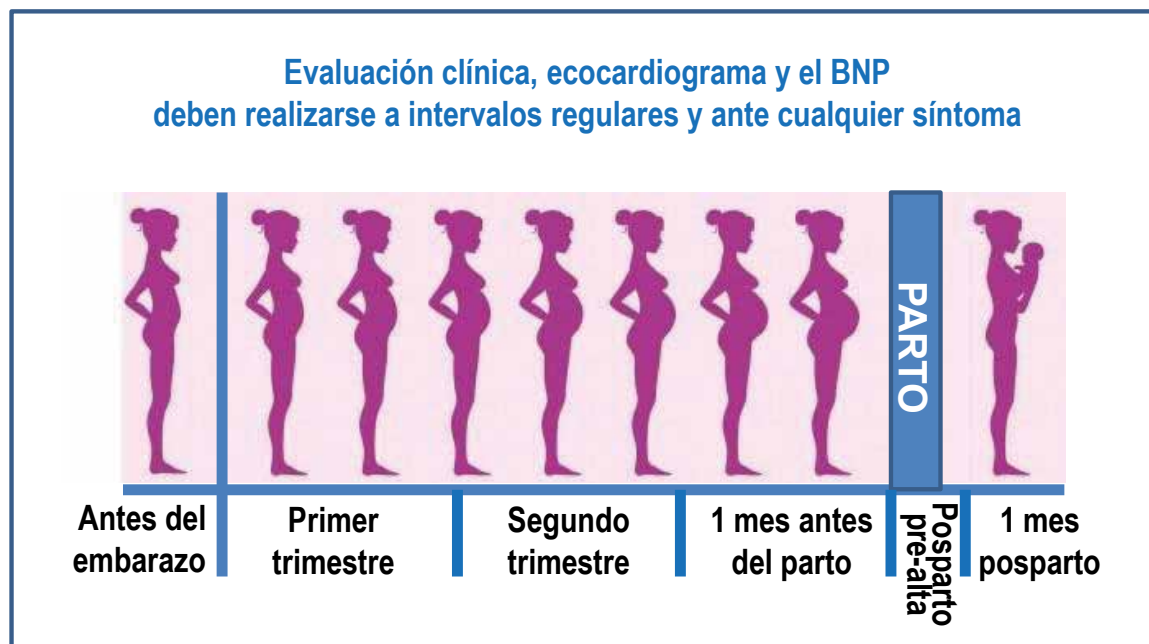


Figura 4. Esquema propuesto de seguimiento clínico pre y posparto. BNP: péptido natriurético cerebral.

miliarizados con MCPP. El seguimiento a largo plazo es importante, pero se desconoce la duración óptima de los medicamentos después de la recuperación.

A pesar de los muchos avances en la comprensión de la MCPP, quedan dudas sobre la patogénesis y la compleja interacción de la genética con el medio vascular y hormonal del final del embarazo. El papel de la bromocriptina sigue sin estar claro y se necesitan ensayos clínicos aleatorios para determinar los riesgos y los posibles beneficios.

Continúan existiendo importantes lagunas en el conocimiento, como la estrategia óptima de anticoagulación, el momento de la implantación del DAI, la predicción y el manejo del riesgo durante un embarazo posterior y la duración a largo plazo de los medicamentos después de la recuperación del miocardio. Dada la rareza general de la MCPP, se necesitará la colaboración entre múltiples centros para responder estas preguntas.

Recursos financieros

La autora no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

La autora declaró no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, Hamdan R, Jackson AM, Forsyth P, de Boer RA, Mueller C, Lyon AR, Lund LH, Piepoli MF, Heymans S, Chioncel O, Anker SD, Ponikowski P, Seferovic PM, Johnson MR, Mebazaa A, Sliwa K. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21(7):827-843.
2. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(2):207-221.
3. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (MCP): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on MCP. *Eur J Heart Fail* 2017;19(9):1131-1141.
4. Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation* 2016;133(14):1397-409.
5. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *BMJ* 2019;364:k5287.
6. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, De Boer RA, 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.
7. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128(3):589-600.
8. Haghikia A, Schwab J, Vogel-Claussen J, Berliner D, Pfeffer T, König T, Zwadlo C, Moulig VA, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kühl U, Podewski E, Kindermann I, Böhm M, Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Bromocriptine treatment in patients with peripartum cardiomyopathy and right ventricular dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2019;108(3):290-297.
9. Johnson-Coyle L, Jensen L, Sobey A; American College

- of Cardiology Foundation; American Heart Association. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am J Crit Care* 2012;21(2):89-98.
10. Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:363-5.
 11. Cénac A, Gaultier Y, Devillechabrolle A, Moulias R. Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1988;2:968-9.
 12. Sanderson JE, Olsen EG, Gatei D. Peripartum heart disease: an endomyocardial biopsy study. *Br Heart J* 1986;56:285-91.
 13. Fett JD. Viral particles in endomyocardial biopsy tissue from peripartum cardiomyopathy patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:330-1.
 14. Rizeq MN, Rickenbacher PR, Fowler MB, Billingham ME. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:474-7.
 15. Schelbert EB, Elkayam U, Cooper LT, et al. Investigations of Pregnancy Associated Cardiomyopathy (IPAC) Investigators. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005472.
 16. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, et al. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2008;10:861-8.
 17. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006;27:441-6.
 18. Dayoub EJ, Datwani H, Lewey J, Groeneveld PW. One-Year Cardiovascular Outcomes in Patients With Peripartum Cardiomyopathy. *J Card Fail* 2018;24(10):711-715.
 19. Morales A, Painter T, Li R, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:2176-82.
 20. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2165-73.
 21. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233-41.
 22. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012;366:619-28.
 23. Li A, Campbell K, Lal S, Ge Y, Keogh A, Macdonald PS, et al. Peripartum cardiomyopathy: a global effort to find the cause and cure for the rare and little understood disease. *Biophys Rev* 2022;14(1):369-379.
 24. 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;104:979-81.
 25. Roberg K, Ollinger K. Oxidative stress causes relocation of the lysosomal enzyme cathepsin D with ensuing apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes. *Am J Pathol* 1998;152:1151-6.
 26. Triebel J, Clapp C, Martínez de la Escalera G, Bertsch T. Remarks on the prolactin hypothesis of peripartum cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:77.
 27. Lindley KJ, Verma AK, Blauwet LA. Peripartum Cardiomyopathy: Progress in Understanding the Etiology, Management, and Prognosis. *Heart Fail Clin* 2019;15(1):29-39.
 28. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen NQ, Scherr M, Castermans K, Malvaux L, Lambert V, Thiry M, Sliwa K, Noel A, Martial JA, Hilfiker-Kleiner D, Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123(5):2143-54.
 29. Yang Y, Rodriguez JE, Kitsis RN. A microRNA links prolactin to peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123:1925-7.
 30. Honigberg MC, Cantonwine DE, Thomas AM, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia. *J Perinatol* 2016;36:172-7.
 31. Shahul S, Medvedofsky D, Wenger JB, et al. Circulating antiangiogenic factors and myocardial dysfunction in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension* 2016;67:1273-80.
 32. Ramadan H, Rana S, Mueller A, et al. Myocardial performance index in hypertensive disorders of pregnancy: The relationship between blood pressures and angiogenic factors. *Hypertens Pregnancy* 2017;36:161-7.
 33. Arany Z, Foo SY, Ma Y, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha. *Nature* 2008;451:1008-12.
 34. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333-8.
 35. Arany Z. Understanding peripartum cardiomyopathy. *Annu Rev Med* 2018;69:165-76.
 36. Damp J, Givertz MM, Semigran M, et al. IPAC Investigators. Relaxin-2 and soluble Flt1 levels in peripartum cardiomyopathy: results of the multicenter IPAC study. *JACC Heart Fail* 2016;4:380-8.
 37. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:364-70.
 38. Reddy A, Suri S, Sargent IL, Redman CW, Muttukrishna S. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia. *PLoS One* 2009;4:e4453.
 39. Lim R, Acharya R, Delpachitra P, et al. Activin and NADPH-oxidase in preeclampsia: insights from in vitro and murine studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:86.e1-12.
 40. Blumensatt M, Greulich S, Herzfeld de Wiza D, et al. Activin A impairs insulin action in cardiomyocytes via up-regulation of miR-143. *Cardiovasc Res* 2013;100:201-10.
 41. Liu J, Wang Y, Chen M, et al. The correlation between peripartum cardiomyopathy and autoantibodies against cardiovascular receptors. *PLoS One* 2014;9:e86770.
 42. Haghikia A, Kaya Z, Schwab J, et al. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2015;110:60.
 43. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:659-70.
 44. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Sollie-Szarynska KM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014;35:708-715.
 45. 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* 2010;12:767-778.
 46. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:366.
 47. Biteker M, Ozlek B, Ozlek E, Cil C, Celik O, Dogan V, Basaran O. Predictors of early and delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: a prospective study of 52 patients. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(3):390-397.
 48. Li W, Li H, Long Y. Clinical characteristics and long-term predictors of persistent left ventricular systolic dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2016;32:362-368.
 49. Hu CL, Li YB, Zou YG, Zhang JM, Chen JB, Liu J, Tang

- YH, et al. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2007;93:488-490.
50. Mebazaa A, Seronde MF, Gayat E, Tibazarwa K, Anumba DOC, Akroun N, et al. Imbalanced angiogenesis in peripartum cardiomyopathy- diagnostic value of placenta growth factor. *Circ J* 2017;81:1654-1661.
51. Duncker D, Haghikia A, Koenig T, Hohmann S, Gutleben KJ, Westenfeld R, 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;16:1331-1336.
52. Tibazarwa K, Lee G, Mayosi B, Carrington M, Stewart S, Sliwa K. The 12-lead ECG in peripartum cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr* 2012;23:322-329.
53. Kao DP, Hsieh E, Lindenfeld J. Characteristics, adverse events, and racial differences among delivering mothers with peripartum cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2013;1:409-416.
54. Labidi S, Hilfiker-Kleiner D, Klein G. Left bundle branch block during pregnancy as a sign of imminent peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011;32:1076.
55. Hoevelmann J, Viljoen CA, Manning K, Baard J, Hahnle L, Ntsekhe M, Bauersachs J, Sliwa K. The prognostic significance of the 12-lead ECG in peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019;276:177-184.
56. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Ewald G et al. 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): 905-914.
57. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;316:952-961.
58. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-2648, 48a-48d.
59. Fett JD. Peripartum cardiomyopathy may also present as "fulminant right ventricular myocarditis". *Am J Emerg Med* 2010;28:1056-1057.
60. Ntusi NB, Badri M, Gumede F, Sliwa K, Mayosi BM. 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:e0133466.
61. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368:687-693.
62. Citro R, Lyon A, Arbustini E, Bossone E, Piscione F, Templin C, Narula J. Takotsubo syndrome after cesarean section: rare but possible. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1838-1839.
63. Goland S, Bitar F, Modi K, et al. Evaluation of the clinical relevance of baseline left ventricular ejection fraction as a predictor of recovery or persistence of severe dysfunction in women in the United States with peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011;17:426-30.
64. Safirstein JG, Ro AS, Grandhi S, Wang L, Fett JD, Staniloae C. Predictors of left ventricular recovery in a cohort of peripartum cardiomyopathy patients recruited via the internet. *Int J Cardiol* 2012;154:27-31.
65. Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, Marek JJ, Alharethi R, Mather PJ, et al.; IPAC Investigators. Right Ventricular Function in Peripartum Cardiomyopathy at Presentation Is Associated With Subsequent Left Ventricular Recovery and Clinical Outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;9(5):e002756.
66. Irizarry OC, Levine LD, Lewey J, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of peripartum cardiomyopathy between African American and non-African American women. *JAMA Cardiol* 2017;2:1256-60.
67. Goland S, Modi K, Hatamizadeh P, Elkayam U. Differences in clinical profile of African-American women with peripartum cardiomyopathy in the United States. *J Card Fail* 2013;19:214-8.
68. Ersbøll AS, Johansen M, Damm P, Rasmussen S, Vejstrup NG, Gustafsson F. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1712-20.
69. Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. *Circ J* 2011;75:1975-81.
70. Damp J, Givertz MM, Semigran M, et al. IPAC Investigators. Relaxin-2 and soluble Flt1 levels in peripartum cardiomyopathy: results of the multicenter IPAC study. *JACC Heart Fail* 2016;4:380-8.
71. Moon JC.C, Reed E, Sheppard MN, Elkingston AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260-4.
72. Kim RJ, Judd RM. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1568-72.
73. Papavassiliu T, Schnabel P, Schröder M, Borggrefe M. CMR scarring in a patient with hypertrophic cardiomyopathy correlates well with histological findings of fibrosis. *Eur Heart J* 2005;26:2395.
74. Edelman RR. Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology* 2004;232:653-68.
75. Loyaga-Rendon RY, Pamboukian SV, Tallaj JA, et al. Outcomes of patients with peripartum cardiomyopathy who received mechanical circulatory support. Data from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *Circ Heart Fail* 2014;7:300-9.
76. Honigberg MC, Givertz MM. Arrhythmias in peripartum cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:309-17.
77. Goland S, Modi K, Bitar F, et al. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009;15:645-50.
78. Duncker D, Westenfeld R, Konrad T, et al. Risk for life-threatening arrhythmia in newly diagnosed peripartum cardiomyopathy with low ejection fraction: a German multicentre analysis. *Clin Res Cardiol* 2017;106:582-9.
79. Mallikethi-Reddy S, Akintoye E, Trehan N, et al. Burden of arrhythmias in peripartum cardiomyopathy: Analysis of 9841 hospitalizations. *Int J Cardiol* 2017;235:114-7.
80. Labbene I, Arrigo M, Tavares M, Hajjej Z, Brandão JL, Tolppanen H, Feliot E, Gayat E, Ferjani M, Mebazaa A. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36(1):39-42.
81. Sharma S, Thomas SS. Management of Heart Failure and Cardiogenic Shock in Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019; 21(12): 83.
82. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kühl U, Angermann CE, Schlitt A, Fischer D, Podewski E, Böhm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38(35):2671-2679.
83. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
84. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Eleventh edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2017.
85. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, et al. Low STAT3

- expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:349-61.
86. Biteker M, Duran NE, Kaya H, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2011;100:571-7.
 87. Abdel Hamid HS, El-Tohamy SA. Comparison between milrinone and levosimendan infusion in patients with peripartum cardiomyopathy. *Ains-Shams J Anesthesiol* 2014;7:114-20.
 88. Banayan J, Rana S, Mueller A, et al. Cardiogenic shock in pregnancy: analysis from the National Inpatient Sample. *Hypertens Pregnancy* 2017;36:117-23.
 89. Zimmerman H, Bose R, Smith R, Copeland JG. Treatment of peripartum cardiomyopathy with mechanical assist devices and cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1211-7.
 90. 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 continuousflow left ventricular assist devices. *Crit Care* 2011;15:R93.
 91. Schroeter MR, Unsold B, Holke K, Schillinger W. Pro-thrombotic condition in a woman with peripartum cardiomyopathy treated with bromocriptine and an Impella LP 2.5 heart pump. *Clin Res Cardiol* 2013;102:155-7.
 92. Elkayam U, Schafer A, Chieffo A, et al. Use of Impella heart pump for management of women with peripartum cardiogenic shock. *Clin Cardiol* 2019;42:974-81.
 93. 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;31:180-6.
 94. Davis MB, Walsh MN. Cardio-obstetrics. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005417.
 95. Ecker JL, Frigoletto FD Jr. Cesarean delivery and the risk-benefit calculus. *N Engl J Med* 2007;356:885-8.
 96. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
 97. Elkayam U. Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1629-36.
 98. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Masuko D, et al. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1723-8.
 99. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567-71.
 100. Codsí E, Rose CH, Blauwet LA. Subsequent pregnancy outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol* 2018;131:322-7.