

Predictores de Mortalidad o trasplante cardíaco en la miocardiopatía periparto

Predictors of Mortality or Heart Transplantation in Peripartum Cardiomyopathy

MARGARITA A. PERADEJORDI[†], LILIANA E. FAVALORO*, ALEJANDRO BERLOTTI, DANIEL ABSI, CARLOS VIGLIANO, RUBÉN LAGUENS, MIRTA DIEZ^{MITSAC}, ROBERTO R. FAVALORO^{MITSAC}

Recibido: 02/01/2012

Aceptado: 22/11/2012

Dirección para separatas:

Dra. M. Peradejordi
Hospital Universitario Fundación Favaloro
Av. Belgrano 1746/1782
(C1093AAS) Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 4378-1247
e-mail: mperadejordi@ffavaloro.org / www.fundacionfavaloro.org

RESUMEN

Introducción

La miocardiopatía periparto es una forma infrecuente de insuficiencia cardíaca congestiva con una evolución impredecible. Su verdadera incidencia y prevalencia no se conoce con certeza y su etiología aún no se ha aclarado, aunque se han involucrado varios mecanismos en los que se reconocen diversos factores de riesgo.

Objetivo

Analizar predictores pronósticos de mortalidad o de requerimiento de trasplante cardíaco.

Material y métodos

Entre 1992 y noviembre de 2011 se evaluaron retrospectivamente 23 pacientes. En aquellas con insuficiencia cardíaca descompensada se realizó monitorización hemodinámica. La mediana de seguimiento fue de 7,3 años (3,2-17,5). El análisis univariado se realizó por regresión de Cox y la supervivencia global se calculó con el método de Kaplan-Meier.

Resultados

La edad media fue de $28,7 \pm 8,8$ años, ocho pacientes eran multíparas. El 73% estaban en clase funcional III-IV. La presión arterial sistólica y diastólica fue de 103 ± 23 y 67 ± 11 mm Hg, respectivamente, y la frecuencia cardíaca, de 92 ± 19 lpm. El 100% se encontraba en ritmo sinusal. El índice cardiotorácico fue de $0,56 \pm 0,07$. El diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo fue de $67,5 \pm 10,2$ y $56,7 \pm 10,1$ mm, respectivamente, el diámetro auricular izquierdo fue de $42,5 \pm 6$ mm y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, del $24,6\% \pm 10,8\%$. La presión media de la arteria pulmonar fue de 25 ± 9 mm Hg y la capilar pulmonar, de $18,4 \pm 7,8$ mm Hg; el índice cardíaco fue de $2,6 \pm 0,6$ L/min/m². Siete pacientes fallecieron y tres fueron sometidas a trasplante cardíaco. En el análisis univariado, la clase funcional, el índice cardíaco, la presión arterial sistólica y diastólica, la presión capilar y pulmonar media, el índice cardiotorácico y el diámetro auricular izquierdo se asociaron con mortalidad y trasplante cardíaco. La supervivencia a 1, 3 y 6 años fue del 91%, 82% y 64%, respectivamente.

Conclusiones

La mortalidad hospitalaria fue del 4,3% y el requerimiento de trasplante cardíaco o la muerte en el seguimiento fueron del 39%. Los parámetros hemodinámicos al ingreso fueron los principales predictores de mortalidad y de trasplante.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:45-52. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i1.815>

Palabras clave >

Cardiomiopatías - Insuficiencia cardíaca - Embarazo - Miocarditis - Trasplante cardíaco

Abreviaturas >

BEM	Biopsia endomiocárdica	MCD	Miocardiopatía dilatada
CF	Clase funcional	MCPP	Miocardiopatía periparto
DDVI	Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo	NYHA	New York Heart Association
DSVI	Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo	PAD	Presión arterial diastólica
ECG	Electrocardiograma	PAPM	Presión arterial pulmonar media
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	PAS	Presión arterial sistólica
IC	Índice cardíaco	PCP	Presión capilar pulmonar
ICT	Índice cardiotorácico	TxC	Trasplante cardíaco

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía periparto (MCP) es una forma infrecuente de insuficiencia cardíaca congestiva. Su evolución es impredecible y por ello se considera como una entidad propia dentro de las miocardiopatías. Se define como una miocardiopatía idiopática con disfunción ventricular que se presenta con insuficiencia cardíaca al final del embarazo o en los primeros meses del puerperio, sin otra causa evidente de cardiopatía conocida. (1)

Su verdadera incidencia y prevalencia no se conoce con certeza. Según diferentes autores y las distintas áreas geográficas analizadas, se estima una incidencia de entre 1/300 y 1/1.000 en África y Haití y en 1/2.500 a 1/4.000 embarazos en los Estados Unidos. (1) Su etiología aún no se ha aclarado, aunque se han involucrado varios mecanismos en los que se reconocen diversos factores de riesgo, como la edad en el momento del embarazo, multiparidad, embarazo gemelar, antecedentes de hipertensión arterial o preeclampsia, habitante del continente africano, déficit de selenio y uso de tocolíticos.

La MCP se considera una entidad con relativo buen pronóstico dentro de las miocardiopatías dilatadas (MCD), aunque se ha asociado con una morbimortalidad materno-fetal elevada, de entre el 15% y el 50% por insuficiencia cardíaca, arritmias y eventos tromboembólicos, con requerimiento en algunos casos de trasplante cardíaco (TxC). (2-4)

El presente trabajo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características clínicas, hemodinámicas y funcionales para identificar predictores de mortalidad y TxC en pacientes portadoras de MCP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron en forma retrospectiva 23 pacientes consecutivas portadoras de MCP derivadas a nuestro centro entre 1992 y noviembre de 2011. Todas fueron internadas por insuficiencia cardíaca para evaluación de su miocardiopatía o eventual trasplante cardíaco.

Metodología diagnóstica

El criterio diagnóstico utilizado para definir la MCP fue el recomendado por Pearson - Rahimtoola y la Sociedad Europea de Cardiología. (1)

Todas las pacientes fueron evaluadas con electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax y ecocardiograma Doppler color a su ingreso. En aquellas con signos graves de insuficiencia cardíaca no se realizaron estudios funcionales. Las pacientes con descompensación hemodinámica requirieron monitorización hemodinámica invasiva con catéter de Swan-Ganz hasta la estabilización clínica. La biopsia endomiocárdica (BEM) se efectuó en un grupo de pacientes en las que el diagnóstico de miocarditis se definió de acuerdo con los criterios de Dallas. (5)

Variables analizadas

Las variables analizadas al ingreso fueron la edad de la gestante y el número de embarazos, la clase funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA), la presión arterial sistólica (PAS), la frecuencia cardíaca (FC), la presencia de estertores crepitantes o de tercer ruido, el índice cardiotot-

rácico (ICT) en la radiografía de tórax, el ritmo cardíaco, la presencia del bloqueo completo de rama izquierda, el diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo (DDVI, DSVI), el diámetro auricular izquierdo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Los parámetros hemodinámicos evaluados fueron la PAS y la presión arterial diastólica (PAD), la presión arterial pulmonar media (PAPM), la presión capilar pulmonar (PCP) y el índice cardíaco (IC).

Tratamiento

El tratamiento médico utilizado fue el convencional para la insuficiencia cardíaca aguda: diuréticos intravenosos, vasodilatadores y agentes inotrópicos si presentaban bajo gasto cardíaco. La presencia de shock cardiogénico refractario fue indicación de dispositivos de asistencia mecánica como puente al trasplante cardíaco. Todas las pacientes fueron anticoaguladas con heparina intravenosa para la prevención de eventos tromboembólicos. Se realizó control ginecológico e inhibición de la lactancia en las pacientes con diagnóstico reciente.

Seguimiento

Se realizó el seguimiento de todas las pacientes hasta diciembre de 2011, su muerte o trasplante cardíaco. Se realizaron controles ambulatorios clínicos y ecocardiográficos y seguimiento telefónico con las pacientes o los médicos tratantes. El punto final fue mortalidad de cualquier causa y el requerimiento de trasplante cardíaco.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como promedios y desviación estándar o medianas (25-75% del intervalo intercuartil) y las variables categóricas, como porcentajes del total. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para explorar la distribución normal de las variables continuas.

Se utilizaron las pruebas de la *t* de Student y las de Fisher y de Mann-Whitney para probar diferencias entre los grupos de pacientes según fueran variables numéricas continuas con distribución normal, variables categóricas o variables numéricas con distribución no gaussiana, respectivamente.

Los puntos finales de evaluación fueron la muerte por cualquier causa o el trasplante cardíaco y se representaron mediante una curva de Kaplan-Meier.

Para el análisis univariado se utilizó la regresión de riesgo proporcional de Cox, calculando el *hazard ratio* y el intervalo de confianza del 95% para cada variable y los puntos finales de evaluación.

Todas las *p* comunicadas fueron realizadas a dos colas y se consideró significativo un valor $< 0,05$. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación institucional y las pacientes dieron su consentimiento por escrito para la realización de BEM, respetando la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Características de la población

De las 1.365 pacientes derivadas para evaluación de su miocardiopatía o evaluación pretrasplante, 520 eran MCD de causa desconocida y en 23 pacientes (4,4%) se diagnosticó MCP. Todas eran de raza caucásica con una edad promedio de $28,7 \pm 8,8$ años y el 39% eran primigrávidas. El principal síntoma de presentación fue disnea, encontrándose el 73,9% en CF III-IV de la NYHA al momento del ingreso. Solo dos pacientes (8,7%) manifestaron como síntoma un evento embólico (accidente cardiovascular isquémico). Las características basales de la población se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales y puntos finales de 23 pacientes con miocardiopatía periparto

Variables	Población total (n = 23)	Muerte o trasplante (n = 10)	Sobrevivientes (n = 13)	p
Parámetros demográficos				
Edad al embarazo, años	28,7 ± 8,8	25,8 ± 7,08	31,00 ± 9,63	0,167
Embarazos, n (rango intercuartil 25-75%)	2 (1-3)	3 (2-4)	1 (1-2)	0,010
> 2 Embarazos, n (%)	8 (34,8)	6 (60)	2 (15,4)	0,039
Primigrávidas, n (%)	9 (39,1)	1 (10)	8 (61,5)	0,029
Accidente cerebrovascular, n (%)	2 (8,7)	1 (10)	1 (7,7)	1,000
Forma clínica de presentación				
Disnea, n (%)	23 (100)	10 (100)	10 (100)	1,000
Estertores crepitantes, n (%)	12 (52,2)	7 (70)	5 (38,5)	0,214
R3, n (%)	15 (65,2)	10 (100)	5 (38,5)	0,003
Parámetros funcionales				
Clase funcional III-IV (NYHA), n (%)	17 (73,9)	10 (100)	7 (53,8)	0,019
Función ventricular				
FEVI, %	24,6 ± 10,8	18,0 ± 4,0	30,2 ± 9,6	0,002
Parámetros hemodinámicos				
Índice cardíaco, L/min/m ²	2,60 ± 0,59	2,28 ± 0,40	3,12 ± 0,46	0,005
PAS, mm Hg	103,0 ± 22,8	83 ± 10,6	118,5 ± 16,6	< 0,001
PAD, mm Hg	67,2 ± 11,2	60,5 ± 10,1	72,3 ± 9,3	0,008
PAPM, mm Hg	25,00 ± 9,01	29,4 ± 8,6	20,1 ± 6,9	0,020
PCP, mm Hg	18,37 ± 7,81	22,5 ± 7,0	13,8 ± 6,1	0,010
Parámetros electrofisiológicos				
Frecuencia cardíaca, lpm	92,3 ± 18,8	95,8 ± 16,3	89,6 ± 20,8	0,447
Ritmo sinusal, n (%)	23 (100)	10 (100)	13 (100)	1,000
Bloqueo de rama izquierda, n (%)	7 (30,4)	2 (20)	5 (38,5)	0,405
Arritmia ventricular, n (%)	10 (43,5)	6 (60)	4 (30,8)	0,222
Índice cardiotorácico	0,56 ± 0,07	0,62 ± 0,06	0,51 ± 0,05	< 0,001
Parámetros ecocardiográficos				
DDVI, mm	67,5 ± 10,2	68,6 ± 9,8	66,7 ± 10,8	0,667
DSVI, mm	56,7 ± 10,1	60,7 ± 11,9	53,8 ± 7,8	0,127
DSAI, mm	42,5 ± 6,9	46,8 ± 6,3	38,5 ± 4,9	0,003
BEM, n = 17				
Miocarditis, n (%)	5 (29,4)	2 / 8 (25)	3 / 9 (33)	1,000
Mediana seguimiento, años (rango intercuartil 25-75%)	7,3 (3,2 - 17,5)	3,3 (1,1 - 6,0)	15,0 (12,0 - 19,1)	< 0,001

Las variables categóricas se presentan en porcentajes entre paréntesis. Las variables continuas se muestran como media ± desviación estándar. NYHA: New York Heart Association. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PAPM: Presión arterial pulmonar media. PCP: Presión capilar pulmonar. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. DSAI: Diámetro sistólico de la aurícula izquierda. BEM: Biopsia endomiocárdica.

Se analizaron las pacientes en dos grupos: las que sobrevivieron (n = 13) y las que requirieron trasplante cardíaco o murieron (n = 10). La mayoría de las pacientes de este último grupo eran múltiparas, ingresaron con mayor compromiso hemodinámico, en CF III-IV, con hipotensión arterial sistólica y presencia de tercer ruido cardíaco. Además, presentaron mayor ICT en la radiografía de tórax y una FEVI menor. Los parámetros hemodinámicos del cateterismo derecho mostraron un IC menor y PCP mayor. No hubo diferencias significativas en los síntomas de presentación, la FC, la

presencia de arritmias, alteraciones de la conducción intraventricular ni en los diámetros ventriculares.

Se realizó BEM en 17 pacientes (85%) y se halló evidencia de miocarditis en cinco (29,4%), sin diferencias significativas entre los dos grupos (Figura 1).

En el análisis univariado fueron predictores de muerte o de TxC la CF al ingreso, el ICT y la FEVI. De los parámetros hemodinámicos, la PAS, la PAD, el IC, la PAPM y la PCP fueron marcadores pronósticos, como se muestra en la Tabla 2. La presencia de miocarditis en la BEM no fue predictor de mal pronóstico.

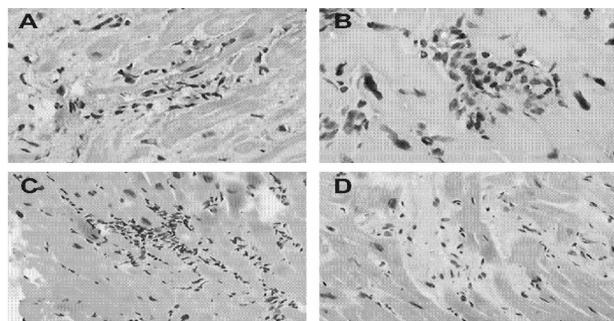


Fig. 1. A. Paciente de 24 años, multipara, que ingresa en CF IV en shock cardiogénico, con una FEVI < 25%. La BEM al mes de inicio de los síntomas muestra una miocarditis linfocítica con daño miocítico focal (hematoxilina & eosina 200×). Evoluciona favorablemente recuperando la FEVI a > 50%. **B.** Paciente de 27 años, primigesta, que ingresa en CF IV en shock cardiogénico, con una FEVI < 25%. Evoluciona con progresión de su enfermedad y la BEM efectuada a los 13 meses del inicio de los síntomas muestra miocarditis linfocitaria focal (hematoxilina & eosina 200×). Recibe un TxC en emergencia a los 14 meses del inicio de los síntomas. **C.** Paciente de 34 años, multipara, que ingresa en CF IV con shock cardiogénico, con una FEVI < 20%. Presentó buena respuesta inicial con inotrópicos. La BEM a los 14 meses del inicio de su enfermedad muestra miocarditis linfocitaria focal (hematoxilina & eosina 100×) y fibrosis densa moderada a intensa intermiocítica y focal de tipo de reemplazo. Evolucionó con disfunción ventricular grave y múltiples internaciones por ICC. Tiene un nuevo embarazo a los 7 años del diagnóstico de la miocardiopatía, con progresión de su enfermedad e hipertensión pulmonar grave. No aceptó su ingreso en lista de espera para TxC; falleció por IC descompensada. **D.** Imagen C con hematoxilina & eosina 200×.

Tratamiento

El tratamiento médico al ingreso y en el seguimiento de las pacientes se muestra en la Figura 2. Un porcentaje elevado de pacientes recibieron inhibidores de la angiotensina en el puerperio y se observó una subindicación de tratamiento con betabloqueantes al ingreso. Solo el 45% de las pacientes se encontraban anticoaguladas al ingreso. Nueve pacientes requirieron tratamiento inotrópico intravenoso y cinco pacientes dispositivos de asistencia ventricular, cuatro con balón de contrapulsación intraaórtico y en una paciente se implantó un dispositivo (Novacor®) por shock refractario.

Seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 7,3 años (3,2-17,5). La mortalidad hospitalaria fue del 4,3%, una paciente por shock cardiogénico refractario. La necesidad TxC o la muerte en el seguimiento fueron del 39% (nueve pacientes). En el seguimiento se realizó TxC ortotópico en tres pacientes, de las cuales una presentó rechazo humoral en el posoperatorio inmediato y falleció por enfermedad vascular del injerto a los 2 años del trasplante. De las 13 pacientes que sobrevivieron, siete (54%) recuperaron la función sistólica del ventrículo izquierdo con una buena evolución clínica. La sobrevida a 1, 3 y 6 años fue del 91%, 82% y 64%, respectivamente (Figura 3).

Tabla 2. Predictores de mortalidad y trasplante cardíaco

Variable	Análisis univariado (Cox) HR (IC 95%)	p
Edad al embarazo	0,95 (0,88-1,02)	0,178
Número de embarazos	1,35 (1,01-1,80)	0,045
Primigrávidas	0,11 (0,01-0,91)	0,040
> 2 Embarazos	4,26 (1,15-15,75)	0,030
Clase funcional (NYHA)	3,60 (1,35-9,61)	0,010
FSVI	0,89 (0,82-0,97)	0,008
Índice cardíaco	0,06 (0,01-0,48)	0,008
PAS	0,88 (0,82-0,95)	0,002
PAD	0,89 (0,82-0,97)	0,006
PAPM	1,09 (1,01-1,18)	0,024
PCP	1,10 (1,01-1,20)	0,027
Frecuencia cardíaca	1,01 (0,98-1,04)	0,486
Bloqueo de rama izquierda	0,44 (0,09-2,10)	0,305
Arritmia ventricular	2,02 (0,57 -7,18)	0,277
Índice cardiorácico	1,14 (1,04-1,24)	0,004
DDVI	1,01 (0,96-1,07)	0,588
DSVI	1,05 (0,99-1,11)	0,122
DSAI	1,29 (1,12 -1,50)	0,001
Miocarditis (BEM)	0,81 (0,61-4,04)	0,799

HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza. NYHA: New York Heart Association. FSVI: Función sistólica del ventrículo izquierdo. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PAPM: Presión arterial pulmonar media. PCP: Presión capilar pulmonar. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. DSAI: Diámetro sistólico de la aurícula izquierda. BEM: Biopsia endomiocárdica.

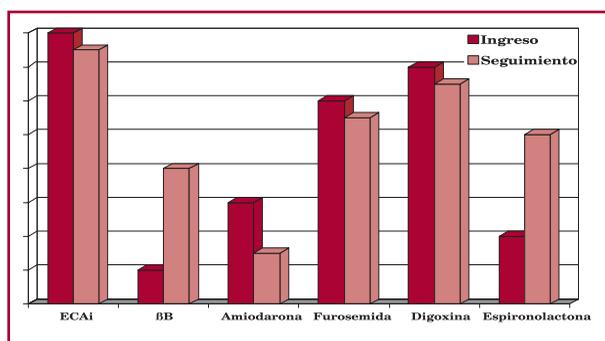


Fig. 2. Tratamiento farmacológico. ECAi: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. BB: Betabloqueantes

DISCUSIÓN

Si bien desde 1849 existen comunicaciones que relacionan el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva durante el embarazo, recién en 1937 Gouley y colaboradores reconocen a la MCPP como una entidad clínica diferenciada. (6-8)

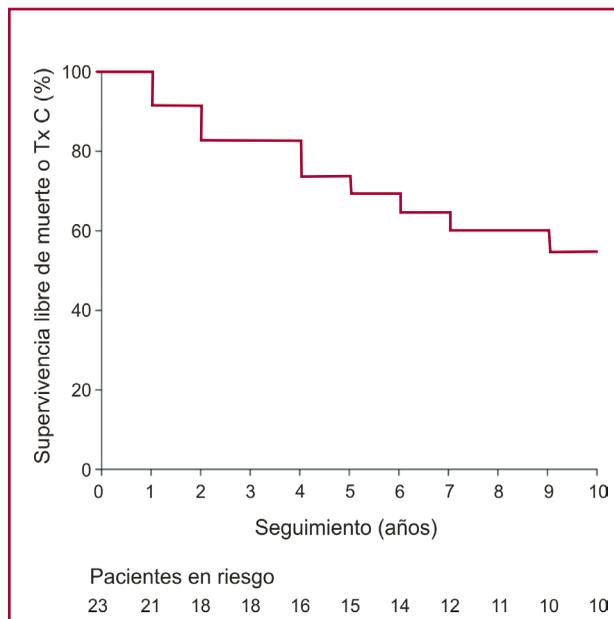


Fig. 3. Curva de supervivencia.

La MCPP es una patología de baja incidencia y prevalencia. Publicaciones internacionales muestran una variación significativa según las razas y las áreas analizadas pero escasos datos sobre prevalencia en nuestro país. (9) De las series con mayor número de pacientes de raza africana destacamos los grupos de Sliwa y colaboradores y de Desai y colaboradores, con una mortalidad del 15% y el 14%, respectivamente, pero sin datos disponibles sobre el requerimiento de Tx C. (10, 11) En los Estados Unidos, Mielniczuk y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo de 171 pacientes con MCPP, el 42% de ellas de raza blanca, y no se analizaron predictores de mortalidad. (12) Elkayam y colaboradores realizaron un registro de 100 pacientes para evaluar en el seguimiento el pronóstico materno-fetal en la MCPP. En Brasil, Carvalho y colaboradores analizaron 19 pacientes y encontraron como factores pronósticos el aumento del diámetro diastólico de fin de diástole y el comienzo tardío de los síntomas. (13, 14)

El objetivo de nuestro estudio es analizar posibles predictores de mortalidad y Tx C en 23 pacientes derivadas a nuestro centro. Todas ingresaron por insuficiencia cardíaca (73,9% en CF II-IV de la NYHA) para compensación clínica, evaluación de su miocardiopatía y eventual trasplante cardíaco, cumpliendo criterios diagnósticos para MCPP.

En 1971, Demakis y Rahimtoola destacaron la importancia de identificar otras causas preexistentes de miocardiopatía no vinculada a la gestación y descartando complicaciones tardías del embarazo. (15) En 1999 se agrega a la definición tradicional el criterio ecocardiográfico de MCD, definida por la presencia de dilatación y disfunción ventricular con FEVI < 45%,

una fracción de acortamiento < 30% y un DDVI > 2,7 cm/m². (16) Pearson y colaboradores, en el marco del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) and Office of Rare Diseases (ORD), de los National Institutes of Health (NIH), realizaron el primer consenso sobre MCPP. (17)

En la actualidad se considera que este tipo de miocardiopatía puede estar subdiagnosticada. La Sociedad Europea de Cardiología simplificó su definición incluyendo a toda MCD idiopática diagnosticada *de novo* al final del embarazo o principios del puerperio. (1)

Sabemos que su etiología es incierta, aunque la presencia de miocarditis en la BEM es un fenómeno hallado con frecuencia, con una incidencia muy variada. En la serie publicada por Felker y colaboradores es del 62% (12) y en la de Rizek y colaboradores, del 8,8%. (3, 18) En nuestra serie, la incidencia de miocarditis en las BEM fue del 29%. Estas diferencias pueden deberse a los criterios utilizados para la definición de miocarditis y el tiempo transcurrido entre la BEM y el inicio de los síntomas, además de variaciones demográficas y epidemiológicas.

El factor genético no puede descartarse como en otras miocardiopatías, ya que recientemente se ha observado una asociación de la MCPP en casos con historia familiar de MCD. En un grupo de 90 familias portadoras de MCD dilatada se encontró un 6% de incidencia de MCPP, identificándose una mutación del gen codificador de la troponina C en un subgrupo de pacientes. (19, 20) Ninguna de las pacientes presentaba antecedentes familiares de miocardiopatía.

El papel de las citocinas inflamatorias en la patogénesis de esta entidad se ha analizado extensamente y se han encontrado niveles elevados de TNF- α , IL-6 y Fas/APO-1 en pacientes portadoras de MCPP. (10, 21)

Otro factor etiológico que podría explicar la etiopatogenia de la MCPP podría ser la respuesta anormal al estrés hemodinámico del embarazo. Habitualmente, durante el segundo trimestre del embarazo puede detectarse un aumento del 10% del volumen de fin diástole del VI y un aumento del 45% del gasto cardíaco. El uso prolongado de tocolíticos y el déficit de selenio también se han postulado como otras hipótesis etiológicas. En nuestro grupo de pacientes, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se realizó en el 22% previo al parto, en el 35% durante el primer mes del puerperio y en el 43% entre el segundo y quinto mes del puerperio.

El tratamiento médico para la MCPP fue el convencional para la insuficiencia cardíaca. Las pacientes derivadas a nuestro centro ingresaron posparto. Al ingreso, el 80% recibían inhibidores de la angiotensina, el 10% betabloqueantes y el 20% espirolactona, considerando que el 65% de las pacientes ingresaron hace más de 15 años. El requerimiento de anticoagulación es un punto importante para considerar en esta patología, ya que el embarazo constituye un estado de hipercoagulabilidad asociado con el aumento de los factores de la coagulación II, VII, VIII y X y de fibrinógeno con mayor adhesividad plaquetaria, que se mantiene hasta las 4

o 6 semanas del puerperio; se han comunicado complicaciones tromboembólicas en un 50% de los casos. En nuestra serie, en dos pacientes la forma clínica de presentación fue un accidente cerebrovascular y solo una de ellas se encontraba con anticoagulación. Todas recibieron anticoagulación en la etapa aguda hasta la recuperación de su función ventricular.

El uso de otras opciones terapéuticas al tratamiento convencional se encuentra en estudio. (22) Se han referido la asociación de pentoxifilina como inhibidor de citocinas proinflamatorias y el uso de inmunoglobulinas por vía intravenosa con propiedades inmunomoduladoras. (23) En nuestra experiencia, solo una de las pacientes recibió inmunoglobulinas por vía intravenosa con respuesta parcial al tratamiento y ninguna recibió tratamiento inmunosupresor.

Se ha reconocido a la prolactina, principalmente su forma proapoptótica 16-kD, como un factor etiopatogénico en la MCPP, por lo que surgieron nuevas alternativas terapéuticas con drogas inhibitoras de la secreción de prolactina como la bromocriptina. (22, 24) Recientemente, un estudio piloto demostró beneficios junto con el tratamiento convencional. (25) En nuestro centro no existe experiencia con tratamiento crónico con bromocriptina, solamente fue indicada como mecanismo inhibidor de la lactancia.

El trasplante cardíaco es una opción terapéutica para considerar en el subgrupo de pacientes que no responden al tratamiento convencional. En 1987, Aravot y colaboradores publicaron seis casos con una mortalidad del 30% por infección y rechazo. (26) El pronóstico del TxC en estas pacientes es favorable, los resultados de supervivencia a largo plazo son comparables con los de las pacientes que requirieron TxC por MCD idiopática, aunque se ha informado una incidencia mayor de rechazo del injerto en los 6 primeros meses. (27) El uso de dispositivos de asistencia ventricular avanzada como puente al trasplante o como puente a la recuperación miocárdica estaría indicado en pacientes con shock cardiogénico refractario. (28, 29) En nuestra serie, nueve pacientes requirieron inotrópicos por shock cardiogénico, tres fueron sometidas a TxC, dos en condición de emergencia con balón de contrapulsación intraaórtico y una paciente en urgencia dependiente de inotrópicos. Solo una paciente falleció a los 2 años del TxC por enfermedad vascular del injerto. Dos pacientes recuperaron la función ventricular y cuatro fallecieron (dos pacientes en lista de espera con dispositivos de asistencia ventricular y dos en el seguimiento).

Felker y colaboradores efectuaron un análisis del pronóstico a largo plazo, el cual demostró que las pacientes con MCPP, una vez superada la fase aguda, tenían mejor pronóstico que las miocardiopatías de otras etiologías. (30, 31) La tasa de mortalidad es variable; Demakis y Veille comunicaron un 25% y un 50%, respectivamente, en los primeros 3 a 6 meses del puerperio. (32) En nuestro análisis, la mortalidad hospitalaria fue del 4,3% (una paciente por shock cardiogénico y requerimiento de asistencia ventricular,

en lista de espera) y en el seguimiento el análisis del punto final combinado de TxC y mortalidad fue del 39% (tres pacientes recibieron TxC, una falleció en lista de espera con asistencia ventricular y cinco fallecieron por progresión de su enfermedad, dos de ellas tuvieron nuevos embarazos y no fueron derivadas para evaluación de TxC. En el grupo de pacientes que sobrevivieron, siete mejoraron su FEVI a $> 45\%$ y redujeron un 15% el DDVI. Diversos autores han analizado los diferentes predictores pronósticos; Carballo, Cole y Ravikishore y colaboradores coincidieron en demostrar que el pronóstico de esta patología está vinculado a la reducción de la cardiomegalia y a la mejoría de la función ventricular. (33)

La gran controversia en estas pacientes continúa siendo la conducta respecto de los embarazos subsiguientes; se sugiere evitar nuevos embarazos en las pacientes sin recuperación de su función ventricular, debido a la alta tasa de recurrencia (25% y 50%). (34) Tampoco existe consenso sobre las pacientes con recuperación de la función ventricular izquierda ni en el grupo de pacientes en las que la reserva contráctil se encuentra alterada. (35, 36) Es así que para evaluar la reserva miocárdica algunos autores recomiendan el eco estrés con dobutamina para detectar disfunción sistólica subclínica que puede manifestarse con el estrés hemodinámico del embarazo. (37) El pronóstico materno-fetal de mujeres con MCPP y nuevos embarazos continúa siendo desfavorable, aun para las pacientes que recuperan la función ventricular izquierda. (13, 38)

Limitaciones

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño número de casos, debido a la baja incidencia y prevalencia de la enfermedad en nuestro país para obtener conclusiones significativas. Destacamos que es un grupo de pacientes con una mediana de seguimiento de 7,3 años con un tratamiento médico heterogéneo y no se realizó un análisis por períodos debido al limitado número de pacientes. Pensamos que el porcentaje elevado de mortalidad o de requerimiento de TxC se encuentra sesgado por ser nuestra institución un centro de alta complejidad y trasplante. En la actualidad la Sociedad Europea de Cardiología está realizando un registro internacional de pacientes con MCPP para un mejor conocimiento y tratamiento de esta entidad. (39)

CONCLUSIONES

En nuestra serie la supervivencia libre de muerte o de trasplante cardíaco a una mediana de seguimiento de 7,3 años fue del 91%, 82% y 64% a 1, 3 y 6 años, respectivamente. La mortalidad hospitalaria fue del 4,3% y la mortalidad tardía y el requerimiento de TxC fueron del 39%. Las variables hemodinámicas fueron los principales predictores de supervivencia.

La MCPP es una patología de baja prevalencia pero con un gran impacto en la población afectada. Los resultados de registros nacionales e internacionales, como

también estudios prospectivos multicéntricos, ayudarán a esclarecer su etiopatogenia y encontrar nuevas opciones terapéuticas que mejoren su pronóstico.

ABSTRACT

Predictors of Mortality or Heart Transplantation in Peripartum Cardiomyopathy

Background

Peripartum cardiomyopathy is an uncommon form of congestive heart failure with an unpredictable outcome. Very little is known about its real incidence and prevalence, and its etiology is still unknown, although a number of contributing factors, including diverse risk factors, have been proposed.

Objective

To analyze the predictors of mortality or need for heart transplantation.

Methods

Between 1992 and November 2011, 23 patients were retrospectively evaluated. Patients with decompensated heart failure were managed with hemodynamic monitoring. Median follow-up was of 7.3 years (3.2-17.5). Univariate Cox regression analysis was performed and overall survival was calculated using the Kaplan-Meier method.

Results

Mean age was 28.7 ± 8.8 years; eight patients were multipara. Seventy three percent were in functional class III-IV. Systolic blood pressure and diastolic blood pressure were 103 ± 23 and 67 ± 11 mm Hg, respectively, and heart rate was 92 ± 19 bpm. All the patients were in sinus rhythm. The cardiothoracic index was 0.56 ± 0.07 . End-diastolic and end-systolic left ventricular dimensions were 67.5 ± 10.2 and 56.7 ± 10.1 mm, respectively; left atrial dimension was 42.5 ± 6 mm and left ventricular ejection fraction was $24.6\% \pm 10.8\%$. Mean pulmonary artery pressure was 25 ± 9 mm Hg and pulmonary wedge pressure, was 18.4 ± 7.8 mm Hg; cardiac index was 2.6 ± 0.6 L/min/m². Seven patients died and three patients underwent heart transplantation. Univariate analysis revealed that functional class, cardiac index, systolic and diastolic blood pressure, pulmonary wedge pressure and mean pulmonary artery pressure, cardiothoracic index and left atrial dimension were associated with mortality and heart transplantation. Survival at one, three and six years was of 91%, 82% y 64%, respectively.

Conclusions

In-hospital mortality was of 4.3% and the need for heart transplantation or mortality during follow-up was of 39%. The hemodynamic parameters at admission were the main predictors of mortality and transplant.

Key words > Cardiomyopathies - Heart Failure - Pregnancy - Myocarditis - Heart Transplantation

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy

of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767-78. <http://doi.org/crzp5v>

2. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:182-8. <http://doi.org/fwg9kz>

3. Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, Thiemann DR, Hare JM, Hruban RH. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000;140:785-91.

4. Keogh A, Macdonald P, Spratt P, Marshman D, Larbalestier R, Kaan A. Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:202-7.

5. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3-14.

6. Richie C. Clinical contribution to the pathology, diagnosis, and treatment of certain chronic diseases of the heart. *Edinburgh Med Surg J* 1849;2:333.

7. Hull E, Hafkesbring E. Toxic postpartal heart disease. *New Orleans Med Surg J* 1937;89:550-7.

8. Gouley BA, McMillan TM, Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. *Am J Med Sci* 1937;19:185-99. <http://doi.org/crbhq5>

9. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, et al. Incidence, mortality and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100:302-4. <http://doi.org/fwbrsk>

10. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006;27:441-6. <http://doi.org/bq48wg>

11. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durhan; South Africa and review of the literature. *Trop Doct* 1995;25:118-23.

12. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang AS, Lemery R, Green MS, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:1765-8. <http://doi.org/fn669v>

13. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, Akhter MW, Karaalp IS, Wani OR, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567-71. <http://doi.org/df38rz>

14. Carvalho A, Brandao A, Martinez EE, Alexopoulos D, Lima VC, Andrade JL, Ambrose JA. Prognosis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;64:540-2. <http://doi.org/fgnw8v>

15. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971;44:964-8. <http://doi.org/j46>

16. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999;94:311-6. <http://doi.org/cdx5n2>

17. Pearson GD, Rahimtoola S, Hsia J. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183-8. <http://doi.org/dc7xbm>

18. Rizeq MN, Rickenbacher PR, Fowler MB, Billingham ME. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:474-7. <http://doi.org/bfg5c8>

19. Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;129:421-2. <http://doi.org/b9ddxt>

20. Ghosh N, Haddad H. Recent progress in the genetics of cardiomyopathy and its role in the clinical evaluation of patients with cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:155-64. <http://doi.org/dgzmf2>

21. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:701-5. <http://doi.org/dgmhh3>

22. Carlin AJ, Alfirevic Z, Gyte GM. Interventions for treating peripartum cardiomyopathy to improve outcomes for women and babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. <http://doi.org/b6xrx9>

23. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, Tokarczyk T, Alvarez RJ, MacGowan GA. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:177-80. <http://doi.org/brwvs2>
24. Ramaraj R, Sorrell VL. Peripartum cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment. *Cleve Clin J Med* 2009;76:289-96. <http://doi.org/bdt3jm>
25. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:1465-73. <http://doi.org/cvmk52>
26. Aravot DJ, Banner NR, Dhalla N, Fitzgerald M, Khaghani A, Radley-Smith R, et al. Heart transplantation for peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1987;2:1024. <http://doi.org/dzfn5j>
27. Keogh A, Macdonald P, Spratt P, Marshman D, Larbalestier R, Kaan A. Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:202-7.
28. Palanzo DA, Baer LD, El-Banayosy A, Stephenson E, Mulvey S, McCoach RM, Wise RK, Woitas KR, Pae WE. Successful treatment of peripartum cardiomyopathy with extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2009;24:75-9. <http://doi.org/cv29mn>
29. 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. <http://doi.org/dqhfhw>
30. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84. <http://doi.org/cvb6t3>
31. Cooper LT, Mather PJ, Alexis JD, Pauly DF, Torre-Amione G, Wittstein IS, et al, IMAC2 Investigators. Myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy: prospective comparison with recent onset cardiomyopathy in men and nonperipartum women. *J Card Fail* 2012;18:28-33. <http://doi.org/cff8vf>
32. Veille JC. Peripartum cardiomyopathies: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:805-18.
33. Ravikishore AG, Kaul UA, Sethi KK, Khalilullah M. Peripartum cardiomyopathy: prognostic variables at initial evaluation. *Int J Cardiol* 1991;32:377-80. <http://doi.org/dwschb>
34. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, Decara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol* 2005;105:1303-8. <http://doi.org/c39mt7>
35. Connelly NR, Chin MT, Parker RK, Moran T, Fitzpatrick T. Pregnancy and delivery in a patient with recent peripartum cardiomyopathy. *Int J Obstet Anesth* 1998;7:38-41. <http://doi.org/b4kx38>
36. Lampert MB, Weinert L, Hibbard J, Korcarz C, Lindheimer M, Lang RM. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:189-95. <http://doi.org/br7c2w>
37. Dorbala S, Brozena S, Zeb S, Galatro K, Homel P, Ren JF, et al. Risk stratification of women with peripartum cardiomyopathy at initial presentation: a dobutamine stress echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:45-8. <http://doi.org/fcj64z>
38. Sliwa K, Forster O, Zhanje F, Candy G, Kachope J, Essop R. Outcome of subsequent pregnancy in patients with documented peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93:1441-3. <http://doi.org/dx6vh4>
39. Lok SI, Kirkels JH, Klöpping C, Doevendans PA, de Jonge N. Peripartum cardiomyopathy: the need for a national database. *Neth Heart J* 2011;19:126-133. <http://doi.org/b69rmd>