



Práctica Clínica

Preeclampsia severa, crecimiento intrauterino restringido precoz y miocardiopatía periparto: una fisiopatología antiangiogénica común

Severe pre-eclampsia, early-onset intrauterine growth restriction, and peripartum cardiomyopathy: A common antiangiogenic pathophysiology

Alicia Rodríguez-Zurita, Alejandra García Montesdeoca, Sara Caamiña Álvarez, Tania Ramos Mojica y Margarita Gallardo Aroza

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Palabras clave:

Miocardiopatía periparto.
Preeclampsia.
Embarazo.
Factor soluble de crecimiento endotelial vascular del receptor-1 (sFLT1). Factores antiangiogénicos.

Resumen

La fuerte relación epidemiológica que existe entre la preeclampsia y la miocardiopatía periparto sugiere que las dos enfermedades comparten una fisiopatología antiangiogénica y considera que ambas contribuyen a la morbilidad y mortalidad cardiovascular significativa en las pacientes embarazadas. El s-FLT1, una enzima recientemente identificada en la familia de la tirosina quinasa, parece ser un agente antiangiogénico con poder cardiotoxico, que aparece elevado tanto en la miocardiopatía periparto como en la preeclampsia. A la luz de la fuerte asociación entre los dos procesos, parece recomendable que las mujeres con preeclampsia no sean excluidas de los estudios futuros de la miocardiopatía periparto.

Key words:

Peripartum cardiomyopathy.
Preeclampsia.
Pregnancy. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT1).
Antiangiogenic factors.

Abstract

The strong epidemiological link between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy suggests that the two diseases share an anti-angiogenic pathophysiology. Both contribute to significant cardiovascular morbidity and mortality in pregnant patients. The s-FLT1, a recently identified family of tyrosine kinase enzyme, appears to be an anti-angiogenic agent with cardiotoxic power, which appears high in both peripartum cardiomyopathy and pre-eclampsia. Considering the strong association between the two processes, it is recommended that women with pre-eclampsia are not excluded from future studies of peripartum cardiomyopathy.

Recibido: 12/08/2016
Aceptado: 21/02/2017

Rodríguez-Zurita A, García Montesdeoca S, Caamiña Álvarez S, Ramos Mojica T, Gallardo Aroza M. Preeclampsia severa, crecimiento intrauterino restringido precoz y miocardiopatía periparto: una fisiopatología antiangiogénica común. Prog Obstet Ginecol 2018;61(2):179-183

Correspondencia:

Alicia Rodríguez-Zurita
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria
Ctra. del Rosario, s/n
38010 Santa Cruz de Tenerife
e-mail: arozdur@gobiernodecanarias.org

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía periparto (MCP) es una forma infrecuente de insuficiencia cardíaca que aparece en mujeres que previamente no presentaban patología. Aunque la incidencia es baja, menos del 0,1% de todos los embarazos, presenta altas tasas de mortalidad y morbilidad (1).

Además de factores ambientales o la posible susceptibilidad genética, se han barajado como posibles factores asociados a la miocardiopatía otros, como un desequilibrio angiogénico sistémico, una respuesta autoinmune anormal frente a componentes del tejido cardíaco, las infecciones virales o una actividad irregular de la catepsina D asociada a una variante potencialmente cardiotóxica de prolactina, que puede contribuir al desequilibrio angiogénico descrito anteriormente (2,3).

La fuerte relación epidemiológica que existe entre la preeclampsia (PE) y la MCP, y la evidencia de que la PE provoca disfunción cardíaca independientemente de la miocardiopatía, sugiere que las dos enfermedades pueden compartir mecanismos de la fisiopatología y ponen de manifiesto la necesidad de tomar conciencia de la relación que pueda existir entre estos dos procesos.

Presentamos un caso de PE severa y crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz asociado a un cuadro de MCP. La fatal asociación entre la PE y la cardiomiopatía no diagnosticada impidió que realizáramos un manejo preventivo adecuado, y condujo a la descompensación de la función cardíaca de la paciente. La particularidad de este caso radica en la precocidad de aparición del cuadro, dada la temprana edad gestacional y su rápida evolución.

CASO CLÍNICO

Primigesta de 35 años. Sin antecedentes médicos ni quirúrgicos. Índice de masa corporal: 29.

Gestación controlada en Reino Unido. Se encuentra de vacaciones en las Islas Canarias.

Acude en la semana 24 + 4 de gestación al Hospital General de Lanzarote por cuadro de náuseas, vómitos, cefalea holocraneal y una tensión arterial (TA) de 155/105 mmHg. Tras ingreso en dicho hospital se le administra tratamiento hipotensor oral con labetalol 100/8 h. Analítica y coagulación normal, salvo creatinina 1,11 mg/l y proteinuria de 5 g/l en muestra aislada. Tras empeoramiento clínico y fracaso de control de TA se inicia tratamiento endovenoso con labetalol más sulfato de magnesio y pauta de maduración pulmonar fetal. Dada la ausencia de disponibilidad de camas en el área de cuidados intensivos de neonatología de su hospital de referencia, se decide traslado a nuestro hospital.

A su llegada la paciente se encuentra asintomática. No refiere cefalea, epigastalgia ni otra sintomatología preecláptica. Edemas +++. TA: 145/100 mmHg con bomba

de labetalol endovenosa. Frecuencia cardíaca 66 lat/min.

La ecografía abdominal informa de una gestación única activa en presentación cefálica. Biometría con peso fetal estimado de 470 g, percentil < 4. El estudio Doppler identifica un índice de pulsatilidad en arteria umbilical de 2,86 (> p 95) con onda reversa; índice de pulsatilidad en la arteria cerebral media 1,52 (< p 5), índice cerebroplacentario 0,53. Índice de líquido amniótico normal.

Tras el ingreso, en la semana 24 + 5, la paciente presenta saturación 94% y dificultad respiratoria. No tolera decúbito supino. A la auscultación presenta murmullo vesicular conservado. Se solicita radiografía de tórax que informa de derrame pleural bilateral (Fig. 1 y 2). Dado el empeoramiento clínico de la paciente con disnea progresiva y oliguria, y ante la imposibilidad de control de las cifras de TA, a pesar del tratamiento antihipertensivo, se decide finalizar gestación mediante cesárea electiva anteparto. Se realiza cesárea sin incidencias y se extrae un recién nacido, sexo mujer, de 480 gramos y pH arteria de cordón: 7,34, que fallece a los 5 días posparto.

La evolución posquirúrgica inmediata transcurre en cuidados intensivos. Es politransfundida y precisa tratamiento depleitivo con diuréticos y antihipertensivo con B-bloqueantes y antagonistas del calcio. Por semiología de insuficiencia cardíaca congestiva se solicita ecocardiografía que informa de ventrículo izquierdo no dilatado con masa ligeramente aumentada, ligera morfología esfenoide. Función global sistólica disminuida de forma moderada-severa (FEVI: 35%). Hipocinecia difusa que es severa a nivel de segmentos septales y anteroseptales basales y medios. Aurícula izquierda ligeramente dilatada. Ventrículo derecho de tamaño normal y contractilidad conservada. Válvulas normales. Pericardio y aorta normal. Patrón diastólico pseudonormal. Derrame pleural bilateral de predominio izquierdo. Miocardiopatía periparto.

Tras estabilidad hemodinámica, la paciente es trasladada a planta de cardiología donde continúa tratamiento y seguimiento multidisciplinario por parte del servicio de obstetricia, nefrología y oftalmología. Ante la estabilidad clínica se decide alta hospitalaria con tratamiento domiciliario con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y B-bloqueantes, para seguimiento ambulatorio transcurridos 10 días desde la fecha del ingreso inicial. Ecocardiograma al alta con función sistólica en límites bajos de la normalidad.

DISCUSIÓN

La cardiopatía en el embarazo es la primera causa de mortalidad materna de causa no obstétrica; y la MCP, la cardiopatía adquirida asociada a las mayores tasas de mortalidad materna (2).

A pesar de que se han utilizado una gran variedad de definiciones para identificar la MCP (4) es, sin duda, la

definición desarrollada por la Sociedad Europea de Cardiología la que mejor define el cuadro (5).

Este grupo de trabajo considera la MCPP como una cardiomiopatía idiopática con las siguientes características:

- El desarrollo de insuficiencia cardíaca hacia el final del embarazo o en los meses posteriores al parto.



Figura 1. Radiografía anteroposterior (AP) de tórax. Derrame pleural bilateral.



Figura 2. Radiografía lateral de tórax. Derrame pleural bilateral.

- La ausencia de otra causa identificable para el fallo cardíaco.

- La disfunción ventricular izquierda sistólica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) casi siempre inferior al 45%.

En la MCPP, aunque el ventrículo izquierdo puede o no estar dilatado, la FEVI debe estar por debajo del 45%. Esto nos permite hacer distinción con otras posibles causas de fallo cardíaco y nos ayuda a omitir diagnósticos de otras condiciones que se presentan con edema pulmonar durante la gestación, como la disfunción diastólica de la preeclampsia.

La causa de la MCPP sigue siendo desconocida y puede ser multifactorial (1,4,6).

Se han descrito como parte de su patogenia:

- Una alteración del sistema inmunitario habiendo objetivado un incremento de las células T (CD3+ CD4- CD8- CD38) y una reducción de células *natural killer* (NK) (CD3- CD56+ CD16+).
- Una miocardiopatía inflamatoria con elevación de citoquinas proinflamatorias.
- Asociación con la presencia de autoanticuerpos cardíacos contra receptores β 1-adrenérgicos y receptores M2-muscarínicos que se correlacionan con empeoramiento de la disfunción sistólica cardíaca.
- Asociación con metabolitos cardiotoxicos de la prolactina (14/16 kDa-prolactin).
- Asociación con miocarditis viral.
- Déficit de algunos micronutrientes o metales en algunas situaciones especiales, como el déficit de selenio o el déficit de zinc.
- Asociación con el *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (s-FLT1) (factor soluble de crecimiento endotelial vascular del receptor-1) con poder antiangiogénico.

Hasta la fecha, muchos autores habían considerado que el fallo cardíaco secundario a cardiopatía hipertensiva, por un trastorno hipertensivo del embarazo, era diferente de la MCPP y que la PE era factor de riesgo independiente para el desarrollo de dicha miocardiopatía. Sin embargo, en algunos casos de PE, además de una disfunción diastólica, algunas pacientes muestran una insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica que cumple con los criterios de diagnóstico para la MCPP (4,7).

De hecho, las investigaciones recientes apoyan el concepto de una fisiopatología antiangiogénica común entre PE y la MCPP y hacen hincapié en la importancia de tomar conciencia de la estrecha relación que parece existir entre las dos entidades, considerando que ambas favorecen de manera significativa el aumento de la morbilidad y mortalidad de las gestantes.

Así, el s-FLT1, una enzima identificada en la familia de la tirosina quinasa, parece ser un agente antiangiogénico con poder cardiotoxico, que aparece elevado tanto en la MCPP como en la PE (3,4,6).

La fisiopatología de la preeclampsia implica factores maternos, fetales y placentarios que determinan dos

alteraciones fundamentales. La primera, una placenta anómala a consecuencia de un fallo en la invasión trofoblástica de los segmentos miometriales de las arterias espirales, fenómeno que conduce a una hipoperfusión y un estrés oxidativo placentario. Secundariamente, estas anomalías en el desarrollo de la vasculatura de la placenta darán lugar a fenómenos de hipoperfusión/hipoxia/isquemia, que conducen a la liberación de factores angiogénicos y pro-inflamatorios a la circulación materna, como el sFlt-1 o sVEGFR-1 y la endoglina soluble (sEng endoglina) con el fin de provocar cambios que aumenten la perfusión placentaria (8).

El sFlt-1 actúa como potente factor angiogénico y como agente antagonista de dos factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*) (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (*placental growth factor*) (PlGF). El sFlt-1 se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGFR1 y modifica la configuración de estas proteínas, disminuyendo los niveles libres de estos dos factores proangiogénicos. Esto impide su correcta interacción con los receptores endógenos endoteliales de superficie y, por tanto, conduce al daño y disfunción endotelial (8).

En definitiva, se considera el sVEGFR-1/sFlt1 como un péptido involucrado de forma clave en el desarrollo de la PE y que este desequilibrio angiogénico puede en última instancia conducir a insuficiencia cardíaca (8).

De manera similar a la PE, en la MCPP acontece una enfermedad vascular provocada por la secreción tardía de potentes agentes angiogénicos de la placenta y la hipófisis, causantes de un desequilibrio angiogénico sistémico que actúan como factores causales en la patogénesis de la MCPP (3,6).

Estos factores, que conducen a una vía final común que incrementa el estrés oxidativo, favorecen la escisión de la prolactina a un fragmento angiostático N-terminal de 16 kDa que retrasa la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular debido a una disregulación del sFlt1(3).

Estos datos también pueden explicar porqué la PE es un factor de riesgo para la MCPP, porqué es una enfermedad que afecta a mujeres durante el embarazo y, sobre todo, porqué aparece al final del mismo, donde se objetivan los niveles más altos de sVEGFR1-sFlt1 y otros factores angiogénicos (6).

De manera similar a la PE donde la determinación del sFlt1 en plasma se considera útil antes del diagnóstico clínico, la detección temprana de sFlt1 plasma puede también ayudar a confirmar un diagnóstico más temprano de ambos procesos, y se podría considerar la opción de mejorar los resultados de tratamiento con prometedores agentes anti-sFlt1.

Estudios previos han encontrado que la incidencia de algún tipo de estado hipertensivo asociado a MCPP oscila desde un 2% hasta un 68%. Para otros autores, pare-

ce que más de la mitad de los pacientes con MCPP han experimentado alguna forma de hipertensión durante el embarazo (7).

Un estudio epidemiológico (9) muestra que de 79 pacientes con miocardiopatía periparto, 51 (65%) habían tenido algún tipo de cuadro hipertensivo de la gestación, 11 (13,9%) desarrollaron preeclampsia, 18 (22,8%) desarrollaron hipertensión gestacional, 10 (12,7%) tenían hipertensión crónica, 10 (12,7%) tenían hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida, 1 caso desarrolló un cuadro de eclampsia y hubo 1 caso de síndrome de HELLP.

Un metaanálisis reciente (6) revisa de manera sistemática la bibliografía que estudia la MCPP y analiza la prevalencia de la PE en este grupo de mujeres. Los resultados de este trabajo apoyan el hecho de que las pacientes con MCPP tienen una prevalencia de PE cuatro veces superior a la esperada en la población general (22%, índice de confianza 95%, 16 a 28) frente a un 3% a 5% ($p < 0,001$). Este estudio demuestra también que otros trastornos hipertensivos del embarazo y las gestaciones múltiples son fuertes factores de riesgo para el desarrollo de la MCPP en todo el mundo.

Además, los resultados de este metaanálisis indican que existe una elevada prevalencia de PE en mujeres con MCPP, pero que hasta el 80% de las mujeres con miocardiopatía periparto no tienen antecedentes de PE y, a la inversa, más del 90% de las mujeres con PE no desarrollan MCPP. Por lo tanto es probable que la PE sea causa directa de la disfunción cardíaca, pero no es ni necesaria ni suficiente para causar MCPP. Otros factores, aún desconocidos, deben coexistir para desencadenar la insuficiencia cardíaca (6).

En nuestro caso clínico se demuestra la dificultad diagnóstica de esta enfermedad rara y poco frecuente, ya que los síntomas son inespecíficos. Debido a que la disnea es un hallazgo frecuente en el embarazo normal e incluso en el estado inicial después del parto, la MCPP pasó desapercibida. Solo tardíamente, debido a la condición de disnea progresiva, con saturaciones de oxígeno bajas, se solicitó ecocardiograma posterior al parto que confirmó el diagnóstico de la MCPP.

Sin embargo, el desarrollo de la MCPP en pacientes con PE no necesariamente se asocia a la presentación de un cuadro de PE grave como la de nuestra paciente. De hecho, pacientes con PE grave complicada, con un cuadro de edema agudo pulmonar (EAP), mantienen la FEVI sin cambios o mínimamente reducida. Por el contrario, como hemos comentado, la FEVI se encuentra severamente reducida en las pacientes con MCPP.

La hipertensión gestacional sin PE no ha sido relacionada como causa de disfunción cardíaca. Esto parece indicar que en la PE aspectos diferentes al incremento de la TA son los que contribuyen a tal disfunción. Además, la disfunción cardíaca asociada con la PE persiste durante al menos un año, a pesar de la normalización de la tensión arterial (6).

Si la presencia de PE con MCPP augura un peor o mejor pronóstico durante la gestación, aún está por resolver y requiere nuevos estudios.

En cuanto al pronóstico futuro, pocos estudios han evaluado los factores que predicen el que las mujeres con PE que desarrollan MCPP recuperen la función sistólica al completo, aunque parece que la morbilidad y la mortalidad es mayor para aquellas pacientes que desarrollan una MCPP aislada que en aquellas asociadas a un estado hipertensivo.

Ntusi y cols. (10) comunican unas tasas de recuperación de la función cardíaca menores en pacientes con miocardiopatía aislada (FEVI media del 23,8% al momento del diagnóstico y del 31,3% en el último seguimiento) en comparación con las pacientes que desarrollaron miocardiopatía en el contexto de algún estado hipertensivo (FEVI media del 49,9% al momento del diagnóstico y el 68,2% en el último seguimiento).

Kamiya y cols. (7) analizaron el perfil de las pacientes japonesas con MCPP con y sin hipertensión y encontraron que pacientes con hipertensión asociada al embarazo con diagnóstico de MCPP tuvieron una hospitalización más corta y una mayor FEVI en el último seguimiento, en comparación con las pacientes con MCPP no asociado a un estado hipertensivo.

De igual forma se registra mayor incidencia de insuficiencia cardíaca crónica, fenómenos tromboembólicos y de hipertensión pulmonar en pacientes con diagnóstico de MCPP aislada en relación con aquellas pacientes que la desarrollaron en el contexto de un estado hipertensivo. Estas graves secuelas se han asociado con una mayor mortalidad. Sin embargo, la gravedad de la MCPP asociada a un estado hipertensivo no debería infraestimarse.

Por el momento, es la baja FEVI el único factor válido que predice el pronóstico de estas pacientes dependiendo, fundamentalmente, de la recuperación de la función ventricular izquierda transcurridos los primeros seis meses.

Nuestra paciente experimentó una rápida y notoria mejoría con recuperación de la FEVI. En cualquier caso, se recomienda hablar a las pacientes de los potenciales riesgos de próximos embarazos, dado que las mujeres con MCPP con la disfunción persistente del ventrículo izquierdo o $FEVI \leq 25\%$ al momento del diagnóstico corren un alto riesgo de MCPP recurrente. Se aconseja, por tanto, evitar el embarazo futuro en estos pacientes y, en caso de tenerlo, un seguimiento estrecho de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsang W, Bales AC, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Waltham (Ma): UpToDate; 2016. Disponible en: www.uptodate.com
2. Verma A, Pinto S. A case of peripartum cardiomyopathy associated with an atypical presentation of preeclampsia. *Case Rep Perinat Med* 2014;4(1):9-11.
3. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333.
4. Fett JD. Peripartum cardiomyopathy: A puzzle closer to solution. *World J Cardiol* 2014 26;6(3):87-99.
5. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12(8):767-78.
6. Bello N, Rendon IS, Arany Z. The relationship between preeclampsia and peripartum cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1715-23.
7. Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, Nakatani S, Murohara T, Tomoike 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.
8. Karumanchi SA, Lim KH, August P. Preeclampsia: Pathogenesis. [Internet]. Waltham (Ma): UpToDate; 2016. Disponible en: www.uptodate.com
9. Harper MA, Meyer RE, Berg CJ. Peripartum cardiomyopathy: Population-based birth prevalence and 7-year mortality. *Obstet Gynecol* 2012;120:1013-9.
10. Ntusi NB, Badri M, Gumede F, Sliwa W, 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 7;10(8):e0133466.