

USO DE BROMOCRIPTINA EN MIOCARDIOPATIA PERIPARTO: REVISION DE LA LITERATURA



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Abril de 2013

USO DE BROMOCRIPTINA EN MIOCARDIOPATIA PERIPARTO: REVISION DE LA LITERATURA

Karen Lorena Acosta Ussa

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Asesores Temáticos

Dr. Ciro Alfonso Gómez

Dr. Jorge Niño

Asesor Metodológico

Dra. Mariana Villaveces

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Abril de 2013

AUTORA

Karen Lorena Acosta Ussa

Médico Cirujano Universidad del Rosario

Estudiante Especialización Ginecología y Obstetricia

Universidad del Rosario

e-mail: karen06025@hotmail.com

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Le dedico este grado a mi madre por ser el pilar fundamental de todo lo que soy, por estar presente en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

Al igual lo dedico a la nueva luz de mi vida contando este como el primer logro de muchos que serán exclusivamente para ella...

Agradecimientos

Agradezco a Dios por haberme permitido culminar esta etapa con éxito, por siempre estar a mi lado y rodearme de todas las bendiciones posibles, gracias por su infinita bondad y amor.

A mi familia que siempre me brindó su apoyo y colaboraron.

A mi segundo padre por su acompañamiento y generosidad en todo momento.

A mi gordo por sus enseñanzas tanto académicas como personales, por ser un ejemplo a seguir, por su apoyo incondicional y por darme una visión diferente de mi profesión y de mi forma de ejercerla.

A mi hermana del alma por su compañía, apoyo y amistad permanente.

Mis profesores, gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

Introducción La miocardiopatía periparto es una alteración cardíaca que se puede presentar en gestantes durante el último mes de embarazo y los siguientes cinco meses postparto. Últimamente se ha propuesto la bromocriptina como tratamiento para la gestante con buenos resultados.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de literatura para evaluar la principal evidencia sobre el uso de bromocriptina para el manejo de la miocardiopatía periparto, en los últimos 15 años.

Resultados: Se encontraron un total de 44 artículos en bases de datos indexadas y 511 en literatura gris, de los cuales tan solo 6 cumplieron criterios de inclusión para su análisis. La evidencia fue clasificada como I y III. La bromocriptina mejoró la fracción de eyección y el pronóstico en la totalidad de los pacientes con miocardiopatía periparto. ($p < 0,05$). A pesar de cifras altas de mortalidad, la bromocriptina dada por la enfermedad en sí, no supone un riesgo mayor ni para la madre ni para el neonato.

Discusión: La bromocriptina mostró excelentes resultados en cuanto al pronóstico de las pacientes con miocardiopatía periparto sin aumento en la mortalidad. Los efectos metabólicos y hormonales que produce la bromocriptina, a una dosis de 2.5mg dos veces al día por 8 semanas, mejoran de forma efectiva el pronóstico de la gestante para un siguiente embarazo.

Introduction Peripartum cardiomyopathy is a heart disorder that occurs in pregnant women during the last month of pregnancy and next five months postpartum. Lately it has been proposed the bromocriptine as a good treatment for pregnant women.

Methods: We conducted a systematic literature review to assess the main evidence on the use of bromocriptine for the management of peripartum cardiomyopathy in the last 15 years.

Results: There were a total of 44 articles in indexed databases and 511 in gray literature, but only 6 met inclusion criteria for analysis. The evidence was classified as I and III. Bromocriptine improved ejection fraction and prognosis in all patients with PPCM. ($p < 0.05$). Despite high rates of mortality, bromocriptine has no increased risk to the mother or to the infant.

Discussion: Bromocriptine showed excellent results in terms of prognosis of PPCM patients without increased mortality. The metabolic and hormonal effects of bromocriptine at a dose of 2.5mg twice daily for 8 weeks, effectively improve the prognosis of the mother for a subsequent pregnancy.

Tabla de contenido

| | pag |
|---|-----|
| 1. Introducción | 14 |
| 2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación | 15 |
| 3. Justificación | 16 |
| 4. Marco Teórico..... | 17 |
| 4.1. Generalidades | 17 |
| 4.2. Historia | 17 |
| 4.3. Definición | 18 |
| 4.4. Epidemiología | 18 |
| 4.5. Factores de riesgo | 19 |
| 4.5.1 Edad Materna | 20 |
| 4.5.2 Trastornos Hipertensivos del Embarazo | 20 |
| 4.5.3 Multiparidad | 20 |
| 4.6. Etiología | 21 |
| 4.6.1. Teoría Viral | 21 |
| 4.6.2. Teoría Inflamatoria | 22 |
| 4.6.3. Teoría Hormonal | 23 |
| 4.7. Manifestaciones clínicas | 24 |
| 4.8. Diagnóstico | 25 |
| 4.9. Tratamiento | 26 |
| 4.9.1. Tratamiento no farmacológico | 27 |
| 4.9.2. Tratamiento farmacológico | 27 |
| 4.10. Pronóstico | 29 |
| 4.11. Seguimiento | 29 |
| 4.12. Embarazo posterior | 30 |
| 5. Objetivos | 32 |

| | |
|---|----|
| 5.1. General | 32 |
| 5.2. Específicos | 32 |
| 6. Metodología | 33 |
| 6.1. Diseño de estudio | 33 |
| 6.2. Formulación de hipótesis | 33 |
| 6.3 Población y muestreo | 33 |
| 6.4. Diagrama de protocolo | 34 |
| 6.5. Fuentes de información | 34 |
| 6.5.1 Bases de datos | 35 |
| 6.5.2 Estrategia de búsqueda | 35 |
| 6.5.3 Evaluación de calidad de estudios | 35 |
| 6.6 Criterios de elegibilidad | 36 |
| 6.7. Desenlaces medibles | 36 |
| 6.8 Control de errores y sesgos | 36 |
| 6.9. Plan de Análisis | 37 |
| 6.10 Consideraciones éticas | 37 |
| 7. Aspectos administrativos | 39 |
| 7.1 Cronograma | 39 |
| 7.2 Presupuesto | 40 |
| 7.3 Organigrama | 41 |
| 8 Resultados | 42 |
| 9 Discusión | 45 |
| 10 Conclusiones y recomendaciones | 48 |
| 11 Bibliografía | 49 |
| 12 Anexos | 51 |
| 12.1 Revisión sistemática de la literatura..... | 51 |

Lista de siglas

| | |
|-------|---|
| M CPP | Miocardiopatía Periparto |
| FEVI | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo |
| PCR | Proteína C Reactiva |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| MEB | Medicina basada en la evidencia |

Lista de tablas

| | pag |
|--|-----|
| Tabla 1. <i>Características epidemiológicas de la MCPP</i> | 19 |
| Tabla 2. <i>Manifestaciones clínicas de las pacientes con MCPP</i> | 25 |
| Tabla 3. <i>Escala de evidencia de literatura</i> | 35 |
| Tabla 4. <i>Cronograma del estudio</i> | 39 |
| Tabla 5. <i>Presupuesto</i> | 38 |
| Tabla 6. <i>Relación de artículos encontrados por base de datos</i> | 42 |
| Tabla 7. <i>Causas de exclusión de los artículos</i> | 42 |
| Tabla 8. <i>Artículos incluidos dentro de la revisión sistemática de Literatura</i> | 44 |

Lista de figuras

| | pág |
|--|-----|
| Figura 1. <i>Bromocriptina y MCPP</i> | 24 |
| Figura 2. <i>Diagrama del protocolo</i> | 34 |
| Figura 3. <i>Diagrama de resultados</i> | 43 |
| Figura 4. <i>Forrest plot</i> | 44 |

1. Introducción

La miocardiopatía periparto es una forma rara de miocardiopatía que se presenta entre el último mes de embarazo y los siguientes cinco meses postparto, es considerada como una forma idiopática de enfermedad primaria del miocardio asociado con el embarazo. Su presentación es heterogénea.

Existe una incidencia subestimada por el subregistro de la enfermedad, las estadísticas fluctúan globalmente pero se observa predisposición en algunas regiones, se reportan datos de incidencia de Nigeria 1%, Haití 0.33%, Sur África 0.1% y Estados Unidos 1:3.000. Para nuestra población no se cuenta con estudios que reporten estadísticas.

Esta es una forma de miocardiopatía dilatada que implica la disfunción sistólica cardiaca con una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda lo que conlleva a una insuficiencia cardiaca congestiva y un mayor riesgo de arritmias auriculares y ventriculares, al igual otras complicaciones como eventos tromboembólicos y muerte súbita.

El diagnóstico de esta patología se realiza por exclusión, donde los pacientes no tienen ningún antecedente de enfermedad cardiaca ni se encuentran otras posibles causas para disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El ecocardiograma se utiliza tanto para el diagnóstico, pronóstico y para seguimiento de la efectividad del tratamiento.

Las hipótesis sobre su causa se centran en la interacción de la fisiología periparto, factores infecciosos, inflamatorios, genéticos, hormonales y metabólicos. Teniendo en cuenta la etiología hormonal se ha sugerido y puesto en práctica el uso de bromocriptina como tratamiento.

El tratamiento efectivo reduce las tasas de mortalidad y aumenta el número de mujeres que recuperan completamente la función sistólica del ventrículo izquierdo y así obtener mejores resultados en un embarazo posterior.

2. Planteamiento del problema

La cardiomiopatía periparto es una patología que conlleva un gran daño cardiovascular materno, al igual es un factor de riesgo para un posible próximo embarazo. Se considera una patología de baja incidencia pero con una alta morbimortalidad materna y a su vez con un mal pronóstico para siguientes embarazos si la recuperación no es completa.

Posterior al diagnóstico de la patología solo queda realizar un completo manejo farmacológico para revertir el daño miocárdico y obtener una función cardíaca aceptable que no comprometa el futuro obstétrico y cardiovascular a largo plazo de la paciente.

El parámetro más importante a tener en cuenta para evaluar el pronóstico es la recuperación de la fracción de eyección cardíaca, la cual ha variado en reportes desde el 7% hasta el 50%.

Por lo anterior considero de suma importancia obtener datos concisos sobre la mejora en este parámetro con el uso de bromocriptina la cual no se encuentra estandarizada, para así agregarlo en guías de manejo de la patología como protocolo y disminuir tanto mortalidad como morbilidad obstétrica, o dado el caso dejar de un lado su uso anteponiendo riesgo-beneficio de la paciente y en este caso también el del recién nacido al inhibir la lactancia.

Pregunta de investigación

¿El uso de bromocriptina mejora la fracción de eyección cardíaca postratamiento en pacientes que cursan con miocardiopatía periparto?

3. Justificación

El uso de bromocriptina es una alternativa creciente en el manejo de la miocardiopatía periparto, al bloquear un fragmento de prolactina de 16kDa, que es la que puede inducir daño miocárdico. Existen numerosas revisiones de tema que resaltan sus beneficios sobre otros tratamientos en la mujer puérpera.

Dado que la miocardiopatía periparto es una patología con alta morbilidad para el paciente, es de suma importancia encontrar el manejo que ofrezca mayores beneficios, a pesar de los riesgos de suprimir la lactancia, y plantear opciones para mejorar la calidad de vida en este periodo tan importante de la vida para cualquier mujer.

El presente trabajo de investigación tiene como fin establecer si con el uso de bromocriptina agregado al conjunto de manejo médico instaurado hasta el momento para la cardiomiopatía periparto, se logran beneficios adicionales que aumenten la tasa de recuperación de la fracción de eyección cardiaca en las pacientes, lo que a futuro va a disminuir complicaciones de índole cardiovascular y diferentes patologías obstétricas derivadas de este antecedente o por el contrario no se justifique su utilización basándose en riesgo-beneficio.

4. Marco Teórico

4.1 Generalidades

La miocardiopatía periparto no es una patología frecuente; sin embargo, presenta una alta tasa de mortalidad, elevándose aún más cuando el diagnóstico y el tratamiento no se realizan en forma temprana⁽¹⁾

Se considera una rara forma de miocardiopatía dilatada que se desarrolla en la mujer gestante durante el último mes de embarazo o dentro de los cinco meses posteriores al parto. Se puede resolver en un período de meses o años, o dar lugar a deterioro cardíaco permanente. El deterioro que conduce a trasplante cardíaco o la muerte puede ocurrir ya sea en la fase aguda o crónica⁽²⁾.

4.2 Historia

Las primeras descripciones de la entidad se realizaron alrededor de la década de 1870, cuando Virchow y Porack describieron un proceso de degeneración miocárdica en pacientes quienes fallecieron en el período postparto. Sin embargo, no fue sino hasta el año 1937 cuando se describe que la causa de la falla cardíaca en las pacientes con estas características se debía a una cardiopatía dilatada. Desde ese momento, se reconoce a la miocardiopatía periparto como una entidad distinta del resto de las cardiomiopatías.⁽¹⁾

En 1971, Demakisy Col. describieron 27 pacientes que presentaron durante el puerperio cardiomegalia, resultados electrocardiográficos anormales e insuficiencia cardíaca congestiva y nombró el síndrome de miocardiopatía periparto. La Sociedad Europea de Cardiología recientemente define la miocardiopatía periparto como una forma de miocardiopatía dilatada que se presenta con signos de insuficiencia cardíaca en el último mes de embarazo o dentro de los 5 meses postparto.⁽³⁾

4.3 Definición

La definición actual de cardiomiopatía incluye evidencia ecocardiográfica de cardiomiopatía idiopática y tres criterios clínicos adicionales:

- Sucede en un período de seis meses que se ubica entre el último mes de embarazo y los cinco primeros meses post-parto.
- Ocurre como diagnóstico clínico nuevo y no relacionado con disfunción cardíaca previa descompensada por el embarazo.
- Es de origen idiopático.

Los criterios ecocardiográficos son los mismos que se describen para cardiomiopatía dilatada idiopática: disminución de la fracción de eyección menor de 45% o fracción de acortamiento menor de 30% y diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo mayor de $2,7\text{cm/m}^{2(4)}$.

4.4 Epidemiología

La verdadera incidencia de miocardiopatía periparto es difícil de determinar debido a las variaciones entre los estudios individuales, las poblaciones y los criterios utilizados para el diagnóstico, pero la incidencia aceptada es de aproximadamente uno por cada 3000 a 4000 mujeres embarazadas o en 1000 a 1.300 casos cada año en los EE.UU. ⁽⁵⁾.

Con el apoyo de recientes estudios Mielniczuk y Col. utilizaron datos de la Encuesta Nacional del Hospital Discharge de 1990 a 2002 donde revisaron 3,6 millones de altas de pacientes, encontraron una incidencia de miocardiopatía periparto de uno de cada 3189 nacidos vivos, mientras que Brar y Col. encontraron una incidencia de uno de cada 4025 nacidos vivos en una población de mujeres en el sur de California estudiada entre 1996 y 2005. ⁽⁶⁾.

La incidencia de MCPP puede ser creciente, Mielniczuk y Col. observaron un aumento significativo en la incidencia de la miocardiopatía periparto de una en 4.350 durante 1990-1993 a una en 2.229 durante el período 2000-2002. Esto es consistente con los datos recientemente publicados por Gunderson y Col. que muestran una incidencia de miocardiopatía periparto de uno en 2.066 en un sistema hospitalario del norte de California durante los años comprendidos entre 1995 y 2004. Razones postuladas para este aumento observado incluyen aumento de la edad materna, un creciente número de embarazos

múltiples debido a técnicas de reproducción asistida, y un mayor reconocimiento de la MCPP. ⁽⁶⁾ La incidencia también muestra una variabilidad notable geográfica (ver Tabla 1), siendo poco frecuente en Japón, más común en los Estados Unidos, y bastante común en Haití y partes de África. Además, hay una desproporcionada alta incidencia en ciertos grupos étnicos, como los de ascendencia africana, y una incidencia mucho menor en Hispánicos. La mayor incidencia de uno de cada 100 nacidos vivos, es uno de los grupos étnicos *hausa* y *fulani* del norte de Nigeria. Esto puede estar relacionado con la práctica tradicional de comer sal de roca y calentar el cuerpo en un lecho de arcilla durante 40 días después del parto, en un esfuerzo para mejorar la producción de leche materna. Se ha postulado que estas mujeres tienen una tendencia a la hipertensión, a medida que desarrollan sobrecarga de volumen intravascular debido al exceso de ingesta de sodio. ⁽⁶⁾

4.5 Factores de Riesgo

Se han descrito como factores de riesgo para cardiomiopatía periparto la edad (más de 30 años), la multiparidad, la obesidad, los trastornos hipertensivos del embarazo, la raza negra, el uso de tocolíticos y el embarazo gemelar. Esta enfermedad también se ha relacionado con la desnutrición, la ausencia de controles prenatales y la lactancia, aunque otros estudios no han encontrado dicha asociación. Igualmente, las zonas tropicales, con calor y humedad se han asociado con la entidad. ⁽⁷⁾

Llama la atención que la cardiomiopatía periparto no es una entidad exclusiva de mujeres adultas y multigestantes ya que se describe hasta 30% de los casos en mujeres jóvenes y primigestantes. Es importante diferenciar la relación que pudiera plantearse entre el bajo nivel socioeconómico y la raza afroamericana y el desarrollo de cardiomiopatía periparto, puesto que estas dos son condiciones, por lo demás, independientes. ⁽⁴⁾

Tabla 1. Características epidemiológicas de la cardiomiopatía periparto

| Factor de riesgo | Haití 2005 (4, 9) | Sudáfrica 2005 (7, 10) | USA 2005 (11) | USA 1971 (1) |
|----------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------------|
| Edad | 31,8 (8,1; 16-5) | 31,6 (6,6; 18-45) | 30,7 (6,4; 16-43) | 14 > 30 13 < 30 |
| Número de embarazos | 4,3 (1-10) | 3 (1-7) | 2,6 (1-10) | 8 (29%) G1-2 19 (71%) >G3 |
| Primigestantes | 24 (24,5%) | 20 (20%) | 37 (37%) | 8 (29%) |
| Hipertensión/toxemia | 4 (4%) | 2 (2%) | 43 (43%) | 6 (22%) |
| Tocolíticos | 0 | 9 (9%) | 19 (19%) | 0 |
| Afroamericanos | 98 (100%) | 100 (100%) | 19 (19%) | 25 (93%) |
| Embarazo gemelar | 6 (6%) | 6 (6%) | 13 (13%) | 2 (7%) |
| Mortalidad | 15 (15,3%) | 15 (15%) | 9 (9%) | 11 (40,7%) |

Modificada de: Sliwa K, et al. Peripartum cardiomyopathy. Lancet 2006; 368: 687-693.

4.5.1 Edad Materna

Aunque la edad avanzada de la madre ha sido reportado como un factor de riesgo, la relación entre MCPP y la edad no es clara. Mientras que los Estados Unidos basados en estudios realizados por Demakis y Col. y Elkayam y Col. han informado de un aumento en la incidencia de miocardiopatía periparto en mujeres mayores o iguales a 30 años, sin embargo, en un estudio de casos y controles reciente Gentry y Col. no identificaron la edad materna como factor de riesgo. Un estudio prospectivo de Haití no identificó la edad materna como factor de riesgo, mientras que un estudio de casos y controles retrospectivo en Sudáfrica encontró que la edad media de los controles fue menor que la de los pacientes con miocardiopatía periparto, y concluyó que esta es más probable que ocurra en personas madres de mayor edad. Un gran estudio poblacional de las madres de California también identificó la edad materna avanzada como un predictor independiente para el desarrollo de miocardiopatía periparto. En este estudio, la incidencia de miocardiopatía periparto por 10.000 nacidos vivos fue mayor en mujeres 35-39 años de edad, y aumentó notablemente en las madres mayores o iguales de 40 años. ⁽⁶⁾.

4.5.2 Trastornos hipertensivos del embarazo

Se incluyen en este grupo las mujeres con hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia. Si bien la prevalencia de trastornos hipertensivos en todas las mujeres embarazadas en los Estados Unidos se ha estimado en un 6% a 8%, varios estudios recientes de mujeres con miocardiopatía periparto en los Estados Unidos han informado de trastornos hipertensivos de 29% al 46% de pacientes. En Japón, se han reportado que el 41% de las pacientes con CMPP cursaron con trastorno hipertensivo. ⁽⁶⁾.

4.5.3 Multiparidad

Aunque la MCPP se ha reportado con mayor frecuencia en mujeres múltiparas, los casos en primigrávidas no son raros. Los estudios han reportado que el 18% a 37% de los casos ocurrieron en mujeres primigestas con una paridad promedio de 2,1 a 4.3. Además, un estudio de 102 mujeres con miocardiopatía periparto en Japón fue el primer gran estudio para informar que la mayoría de casos (54%) ocurre en mujeres primigrávidas con una paridad media de 1.65. ⁽⁶⁾.

Otra condición que también se ha visto relacionada con la aparición de la enfermedad es el empleo de la terapia tocolítica prolongada, especialmente con terbutalina y ritrodina, situación que afortunadamente (tocolisis prolongada) cada vez tiene menos espacio en el embarazo, ya que la terapia tocolítica mayor de 48 horas no ha demostrado tener un impacto favorable sobre el resultado perinatal. ⁽¹⁾.

4.6 Etiología

La etiología de la miocardiopatía periparto es desconocida, aunque muchas hipótesis se han presentado como miocarditis viral, lesión inmune y la tensión hemodinámica del embarazo. Es poco probable que sea un solo mecanismo el responsable para el desarrollo de miocardiopatía periparto, sino más bien la interacción de múltiples procesos en los individuos susceptibles. ⁽⁵⁾.

4.6.1 Teoría Viral

La posible relación entre la miocarditis viral y la miocardiopatía periparto se informó por primera vez por Farber y Glasgow en 1968 que demuestra una susceptibilidad a infecciones virales durante el embarazo, con la mayor multiplicación viral vista en el corazón. Aunque la miocarditis se ha demostrado en biopsias endomiocárdicas en varios estudios pequeños, hay una variación significativa entre los estudios con resultados positivos que van desde 8,8% a 76%, tal vez debido a la sincronización de las biopsias en relación con la aparición de los síntomas. ⁽⁵⁾.

La respuesta inmune humoral atenuada durante la gravidez favorecería, la adquisición de infecciones y su replicación, en especial las de origen viral, por lo que las miocarditis virales se correlacionarían con la aparición de la enfermedad una vez recuperada la inmunidad, es decir, después del parto. Dentro de los virus tipificados que más comúnmente se relacionan con la miocardiopatía periparto se encuentran: Parvovirus B19, Herpes virus 6, Ebstein Barr Virus y Citomegalovirus. De igual manera, con la recuperación de la inmunidad humoral y el establecimiento de la respuesta inflamatoria después del parto, se produciría como consecuencia, una liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleukina 1, la interleukina 6, el factor de necrosis tumoral alfa, los cuales a nivel cardiovascular producen depresión miocárdica al inducir estrés en la

pared ventricular en diástole, aumentando así la expresión miocárdica de mediadores inflamatorios, situación que empeora el curso de la enfermedad. ⁽¹⁾.

Después de una infección viral, una respuesta inmune patológica inapropiada puede ocurrir dirigida contra las proteínas nativas de tejido cardíaco, conduciendo a la disfunción ventricular. Bultmann y Col. encontraron el parvovirus B19, virus herpes humano 6, el virus de Epstein-Barr, o ADN de citomegalovirus en biopsias endomiocárdicas en 8 de 26 pacientes (31%) con miocardiopatía periparto asociada con inflamación intersticial inmuno-histológicamente. Kühl y Col. Encontraron que en los pacientes con infección viral confirmada por biopsia endomiocárdica, donde la mediana de la fracción de eyección ventricular izquierda mejoró fue en aquellos en los que la virus fue absuelto (de 50,2% a 58,1% antes de después, $P < 0,001$), mientras que disminuyó en aquellos en los que el virus persistió (del 54,3% al 51,4% antes de después, $P < 0,01$).⁽³⁾.

4.6.2 Teoría Inflamatoria

La teoría del microquimerismo, se basa en la posibilidad de que exista un tránsito de células fetales a la circulación materna, las cuales se depositen a nivel cardíaco, y en caso de sobrepasar cierto límite, esto genere una reacción autoinmune. Los niveles bajos de estas sustancias serían los responsables de favorecer el fenómeno de tolerancia, pero el aumento de los mismos y la desaparición de la inmunosupresión relativa al finalizar el embarazo, sería el nicho adecuado para el proceso inflamatorio. ⁽⁴⁾.

La activación anormal del sistema inmune está documentada por niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), PCR y sustancias pro-apoptóticas como FAS/Apo-1. Los niveles de PCR se relacionan, en forma directa, con el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo y, de manera inversa, con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Este aumento en los marcadores inflamatorios se demuestra en los cuadros iniciales y en los embarazos subsiguientes de esas mismas pacientes al observar que los mayores niveles de FAS/Apo-1 son marcador de mayor mortalidad. ⁽⁴⁾.

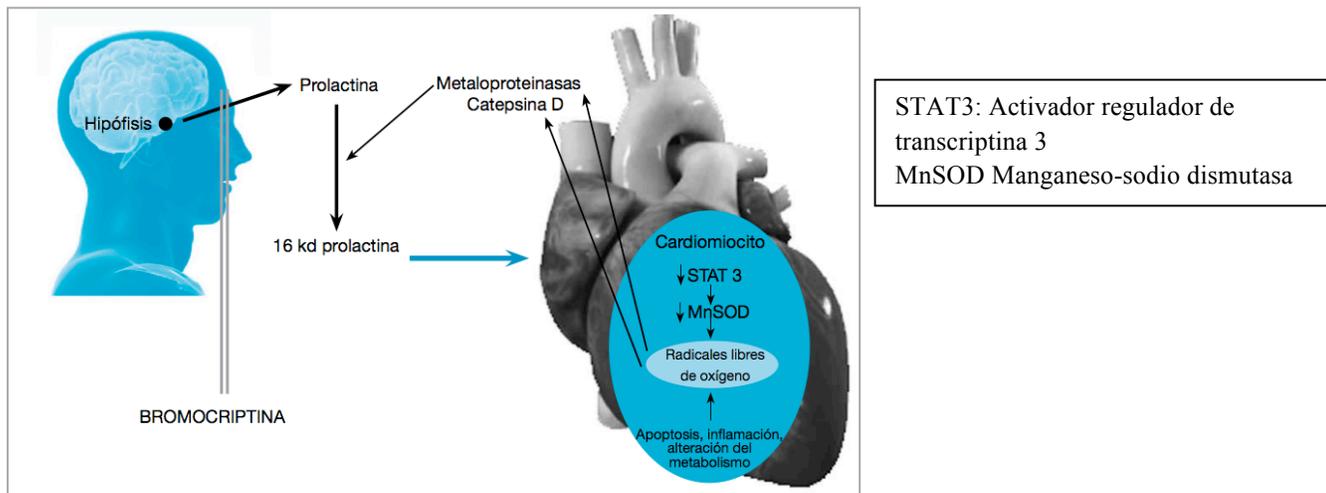
4.6.3 Teoría Hormonal

En cuanto a la teoría hormonal, se piensa que existen dos mecanismos de protección cardíaca durante el embarazo y el postparto. El primero es el efecto cardioprotector de los estrógenos. Durante el embarazo, el corazón sufre un proceso de remodelación regulada que consiste en hipertrofia en conjunto con una creciente formación de red capilar en respuesta a las demandas crecientes del sistema cardiovascular. Sin embargo, durante el embarazo normal no se ha logrado identificar los cambios que ocurren en el proceso patológico de la hipertrofia ventricular, el cual se caracteriza por presentar fibrosis cardíaca y cambios en la expresión génica de conocidos marcadores patológicos como las cadenas pesadas de miosina alfa y beta, el péptido natriurético auricular, fosfolamban y la bomba calcio ATP-asa del retículo sarcoplásmico. Los estrógenos, además, promueven la activación de la vía PI₃-AKT, cuyos efectos favorecen la cardioprotección. Una vez extraída la placenta, los niveles de estrógenos se suprimen y por estos mecanismos se cree que no se active la PI₃-AKT, perdiéndose el mecanismo cardioprotector. Este mecanismo explicaría, tal vez, que las pacientes quienes han padecido cardiomiopatía periparto toleren bien el siguiente embarazo y una vez finalizado éste vuelvan a presentar la enfermedad.⁽¹⁾

El segundo sistema de cardioprotección es el regulado por el STAT-3, (activador regulador de transcriptina 3). Esta vía se encarga de la regulación del estrés oxidativo del cardiomiocito generado por el embarazo. En modelos animales a los que se les realizó ablación del STAT-3, no tuvieron síntomas durante el embarazo; sin embargo, una vez finalizado este último, los ratones presentaron signos de falla cardíaca con altas tasas de mortalidad. El STAT-3 se encarga de la regulación de la expresión de enzimas con actividad antioxidante como la manganeso-sodio dismutasa (MnSOD) a nivel del cardiomiocito, especialmente, en el período postparto. Esta enzima se encuentra dentro de la mitocondria y se encarga de barrer radicales libres de oxígeno. Aunque los estudios se realizan en modelos animales, se podría inferir que si no existiera esta respuesta antioxidante, existirían concentraciones elevadas de radicales libres en el período postparto. En este modelo de STAT-3 y su papel en la regulación del sistema antioxidativo en el período postparto, se involucra además la regulación del metabolismo de la prolactina, principal hormona producida en el período postparto por la hipófisis y también por otras

células como los fibroblastos. Dentro de las funciones de la prolactina (proteína de 23 kdal), y fuera de la producción de leche materna, están la formación de vasos sanguíneos y estimulación del sistema STAT-3, por lo tanto se piensa que también tiene un efecto cardioprotector en el período postparto. Sin embargo, existen enzimas como las metaloproteinasas y la catepsina D (liberada por los lisosomas) cuya producción y secreción son estimuladas por la generación de radicales libres, que clivan la prolactina y la convierten en una proteína de 16 kdal, la cual se ha visto involucrada en procesos como la apoptosis, la disociación de las estructuras capilares, la vasoconstricción, la inflamación, la disminución de la función cardíaca y la dilatación de las cavidades cardíacas. De este mecanismo surge la hipótesis que la bromocriptina sirva como alternativa del tratamiento en pacientes con la enfermedad. ⁽¹⁾

Figura 1. Prolactina y bromocriptina en miocardia periparto



Tomado de: 1. Diego Felipe Polanía Ardila, Solón Navarrete Hurtado, Edgar Mariano Acuña Osorio#, Rafael Alberto Álvarez Rosero. Medicina Materno Fetal. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia. Revista Insuficiencia Cardíaca 2009; (Vol 4) 4:177-183.

4.7 Manifestaciones clínicas

Por lo general, la miocardiopatía periparto se produce en los primeros 4 meses después del parto, menos de 10% de los casos ocurren preparto. Los síntomas comunes incluyen disnea, tos, ortopnea, hemoptisis y disnea paroxística nocturna. Otros síntomas inespecíficos

incluyen malestar general, palpitaciones, dolor torácico, hipotensión postural y malestar abdominal. ⁽⁸⁾.

Los signos y síntomas más frecuentes son los mismos de la falla cardiaca, la cual se puede manifestar de forma aguda o insidiosa y progresiva. En estos casos las pacientes consultan en estadios más tardíos y se malinterpretan sus síntomas con condiciones potencialmente normales, como edema y disnea, al final del embarazo. La clasificación de falla cardiaca de la NYHA, ubica los pacientes en cuatro estadios diferentes de acuerdo con su limitación funcional. La mayoría de las pacientes consulta en estadios III y IV de la misma. El diagnóstico tardío de esta entidad se asocia con aumento en la morbimortalidad. ⁽⁴⁾.

Al igual se han descrito casos de episodios de arritmias ventriculares, eventos tromboembólicos, e incluso infarto agudo de miocardio como manifestaciones iniciales de la enfermedad. ⁽¹⁾.

Tabla 2. *Manifestaciones clínicas de las pacientes con cardiopatía periparto*

| Síntomas | Porcentaje |
|-----------------------------|------------|
| Disnea paroxística nocturna | 81 |
| Disnea durante el ejercicio | 74 |
| Tos | 70 |
| Ortopnea | 70 |
| Dolor torácico | 48 |
| Dolor abdominal superior | 48 |
| Hemoptisis | 26 |
| Palpitaciones | 7 |
| Hemiplejía | 4 |
| Signos | |
| Cardiomegalia | 100 |
| S ₃ – galope | 100 |
| Edema | 48 |
| Soplo holosistólico mitral | 15 |

Modificada de: Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 964-968.

4.8 Diagnóstico

El diagnóstico de la miocardiopatía periparto es en ocasiones complicado ya que muchos de los signos y síntomas iniciales de la enfermedad se parecen a los referidos por las pacientes que cursan con un embarazo normal, especialmente, durante el tercer trimestre. ⁽¹⁾.

El Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos en conjunto con el Departamento de Enfermedades Raras del Instituto Nacional de Salud de los Estados

Unidos definen los cuatro componentes que se deben cumplir para el diagnóstico de la enfermedad:

- Falla cardíaca que se desarrolle durante el último mes y los primeros 5 meses después del parto.
- Ausencia de otra causa detectable de insuficiencia cardíaca.
- Ausencia de enfermedad cardíaca antes del último mes del embarazo.
- Características ecocardiográficas de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo: fracción de eyección <45%, o fracción de acortamiento <30%, con una dimensión ventricular <2,7 cm/m² en diástole. ⁽¹⁾.

El diagnóstico diferencial incluye urgencia hipertensiva, disfunción diastólica, infección sistémica, embolismo pulmonar y complicaciones obstétricas como la preeclampsia, eclampsia, y la embolia de líquido amniótico. El diagnóstico y seguimiento posparto son facilitadas por electrocardiografía, ecocardiografía, resonancia magnética, biopsia endomiocárdica y pruebas de proteínas cardíacas. ⁽⁸⁾.

4.9 Tratamiento

Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento de la enfermedad no difiere de aquel que se instaure para toda falla cardíaca, teniendo en cuenta los efectos adversos de los medicamentos sobre el feto cuando el cuadro clínico se presenta durante el embarazo. ⁽¹⁾.

La digoxina, beta-bloqueadores, diuréticos de asa, y las drogas que reducen la poscarga como hidralazina y nitratos se han probado de forma segura en el embarazo y son los pilares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca durante el embarazo. Los betabloqueantes tienen una fuerte evidencia de la eficacia en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no se han probado en la miocardiopatía periparto. Sin embargo, han sido utilizados en mujeres embarazadas con hipertensión sin efectos adversos conocidos en el feto. El tratamiento postparto es idéntico al que se realiza en las mujeres embarazadas con miocardiopatía dilatada. Con inhibidores de la ECA y los ARA II el objetivo es dar la mitad de la dosis máxima antihipertensiva. Los diuréticos se administran para aliviar los síntomas. espironolactona o digoxina se utiliza en pacientes con clase funcional en III o IV. Los beta-bloqueantes se recomiendan ya que mejoran los síntomas, la fracción de eyección, y la

supervivencia. Betabloqueantes no selectivos como el carvedilol y los selectivos, como el metoprolol succinato han demostrado beneficios..⁽³⁾.

Dentro del manejo de la falla cardíaca se encuentra:

4.9.1 Manejo no farmacológico

- Baja ingesta de sodio: <4 gramos al día.
- Restricción de líquidos: <1 litro al día. – Reposo.
- Monitorización hemodinámica estricta.
- Parto: No necesariamente está indicado el parto inmediato en pacientes con la enfermedad. Se recomienda finalizar el embarazo cuando la paciente no ha respondido de manera adecuada a la terapia farmacológica y cada vez se encuentra con mayores signos de deterioro funcional. El modo de la vía del parto debería ser acordado entre el grupo tratante: obstetras, anestesiólogos, cardiólogos e intensivistas. Si las condiciones hemodinámicas de la paciente lo permiten, el parto vaginal no está contraindicado..⁽¹⁾.

4.9.2 Manejo farmacológico

- Durante el embarazo la terapia farmacológica para la disminución de la postcarga y precarga se debería optimizar con nitratos, hidralazina o con diuréticos.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):

La dosis debe ser titulable. Se debe tener en cuenta que este tipo de medicación está contraindicada en el embarazo, tanto por efectos teratogénicos como por disminución del gasto urinario fetal. Por esta razón sólo se deberían incluir en el tratamiento farmacológico postparto.

Calcio-antagonistas

Está indicado durante el embarazo para disminuir las cifras de presión arterial en caso de ser necesario. Se debe tener en cuenta su efecto inotrópico negativo. Dentro de este grupo de medicamentos, amlodipina podría ser de utilidad en el tratamiento como se demostró en el estudio PRAISE..⁽¹⁾.

Beta Bloqueadores:

Dentro de los beta bloqueadores que se recomiendan con evidencias en la reducción de mortalidad en pacientes con falla cardíaca se encuentra el carvedilol, cuya dosis se debe titular.

Digoxina

Solo están indicados si la paciente presenta fibrilación auricular.

Bromocriptina

Aunque los estudios que recomiendan su inclusión en la terapia farmacológica de la enfermedad son escasos y, además, incluyen a pocas pacientes; se ha visto que en las pacientes en quienes se adicionó el fármaco en el manejo de la falla cardíaca tuvieron un período de seguimiento libre de complicaciones a diferencia de aquellas que no la recibieron, en quienes se observó una mayor recurrencia de la entidad y también se reportó una mayor tasa de mortalidad.⁽¹⁾

Dobutamina, nitroglicerina y milrinone

Se usan para dar soporte con terapia endovenosa para la disminución de la precarga y la postcarga cuando la terapia oral no ha dado buenos resultados. En caso que la paciente aún se encuentre embarazada, se debe tener precaución con la administración del nitroprusiato de sodio, debido al riesgo de acumulación fetal de los tiocianatos.

Levosimendan

Sólo se han descrito muy pocos casos de miocardiopatía periparto tratada con este medicamento. De hecho su aplicación se considera opcional al manejo.

Anticoagulación

Se debe considerar la profilaxis por el riesgo de presentar eventos tromboembólicos. Pueden ser utilizados heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular y aún warfarina. Esta última de administración cautelosa durante el embarazo. Ninguno de estos medicamentos tiene una contraindicación durante el período de lactancia.

Antiarrítmicos

Los medicamentos como la amiodarona deben utilizarse con mucha precaución ya que como efecto secundario pueden ocasionar hipotiroidismo fetal, bradicardia fetal y bloqueo cardíaco fetal.

Agentes inmunomoduladores

Se ha descrito el tratamiento con éxito en algunas pacientes tratadas con pentoxifilina, en

quienes se demostró un incremento en la fracción de eyección y disminución de marcadores séricos de inflamación. También, se ha descrito el uso de inmunoglobulina endovenosa con resultados favorables en el tratamiento al aumentar la fracción de eyección. Sin embargo, la recomendación para su utilización parece estar relacionada con aquellos casos en los que se haya confirmado que la miocardiopatía sea de origen viral (biopsia endomiocárdica) y una vez después que el tratamiento convencional para la falla cardíaca no ha obtenido resultados. .⁽¹⁾.

4.10 Pronóstico

El pronóstico de la cardiomiopatía periparto es variable. Existen reportes de 9% de morbilidad y 14% de mortalidad y trasplantes. Es muy importante resaltar que existe una notoria disminución de la mortalidad durante los últimos cinco años, dada por el mejor entendimiento y manejo de la falla cardíaca en general, ya que hasta 50% de las pacientes fallecían de manera súbita. Más de 50% de las pacientes con cardiomiopatía periparto, mejoran su fracción de eyección durante los primeros seis meses del inicio de la enfermedad; tener una fracción de eyección mayor a 30% al momento del diagnóstico, incrementa la probabilidad de recuperar la función sistólica del ventrículo izquierdo. Aún en pacientes que recuperan totalmente la función sistólica, es necesario evaluar la respuesta del ventrículo izquierdo frente al estrés, ya que ésta puede estar disminuida. Las pacientes con fracción de eyección menor a 30% durante el diagnóstico y que no recuperen la fracción de eyección en los primeros seis meses, tienen mortalidad de 85% a cinco años. Los factores de mal pronóstico son: inicio en las primeras dos semanas post-parto, fracción de eyección anormal a los seis meses post-parto, persistencia de la dilatación del ventrículo izquierdo, edad mayor a 30 años y ser multigestante y de raza afroamericana. Las mujeres que no recuperan su función sistólica tienen alto riesgo de muerte durante un nuevo embarazo y, por lo tanto, deben ser instruidas para evitarlo .⁽⁴⁾.

4.11 Seguimiento

El seguimiento de las pacientes con cardiomiopatía periparto es igual al de los pacientes con falla cardíaca. Se requiere valoración ecocardiográfica tres y seis meses después del diagnóstico con el fin de valorar su recuperación, y luego cada año. Los estudios para

evaluar reserva contráctil aportan información adicional. Las pacientes que no recuperen su fracción de eyección, continuarán su manejo farmacológico en forma crónica y bajo el seguimiento de una clínica de falla cardíaca. Las pacientes que recuperan su fracción de eyección pueden hacer un desmonte progresivo y controlado de su medicación hasta suspenderla, pues se ha visto que no tienen mayor riesgo de recaída asociada a la suspensión del tratamiento. .⁽⁴⁾

4.12 Embarazo posterior

Las mujeres que se someten a embarazos después de un episodio de CMPP están en mayor riesgo de falla cardíaca recurrente. Sin embargo, este riesgo no parece ser igual para todos los sobrevivientes de MCPP, y la estratificación de riesgo se realiza sobre la base de la recuperación hacia la normalidad de la función del VI . Fett y colaboradores tomaron 61 supervivientes con embarazos recurrentes y hallaron que el riesgo de falla cardíaca recurrente varía inversamente con la FEVI al inicio del embarazo. Las mujeres FEVI inicial mayor que 55% tuvieron una incidencia de 17% de insuficiencia cardíaca recurrente, mientras que las mujeres con un FEVI inicial menor de 55% tuvieron una incidencia de 46,2%. Además, este riesgo parece ser incrementado a 66,7% en las mujeres con un FEVI inferior al 45% inicialmente. Así, parece que en las mujeres con un diagnóstico de miocardiopatía periparto, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en un embarazo posterior es bastante alta, incluso con una función normal basal del VI. La ecocardiografía de estrés con dobutamina puede permitir la estratificación del riesgo adicional de estas mujeres, ya que algunas personas demuestran deterioro de la función del VI en las pruebas de estrés que no es evidente en un ecocardiograma en reposo. Esto puede permitir la identificación de las mujeres que van a desarrollar insuficiencia cardíaca con el estrés hemodinámico de un posterior embarazo. .⁽⁶⁾

El manejo con bromocriptina puede ser un tratamiento eficaz para disminuir el riesgo de insuficiencia cardíaca recurrente para los pacientes que desean otro embarazo. Un pequeño estudio de 12 pacientes con miocardiopatía periparto con embarazos posteriores dividieron a los pacientes en los grupos que recibieron el tratamiento estándar con y sin bromocriptina para la inhibición de la prolactina. En el grupo de bromocriptina, todos los pacientes habían conservado o aumentado la función del VI por hasta 3 meses después del parto, y ninguno

murió. De los seis pacientes no tratados con bromocriptina, todos tenían deterioro de la función ventricular izquierda, y había tres muertes. Es evidente que este es un estudio pequeño y se necesita más investigación, sin embargo, los resultados son prometedores. ⁽⁶⁾.

5. Objetivos

5.1 *Objetivo general*

Evaluar si el uso de bromocriptina en pacientes con miocardiopatía periparto mejora la función ventricular izquierda.

5.2 *Objetivos específicos*

- Encontrar artículos relacionados con pacientes gestantes y CMPP con buen nivel de evidencia, que relacionen el uso de bromocriptina y recuperación de la función cardíaca.
- Identificar si con el uso de bromocriptina como coadyuvante en el manejo farmacológico de la falla cardíaca se logra una menor tasa de mortalidad en pacientes con diagnóstico de MCPP.
- Analizar si se logra reducción de morbilidad en pacientes donde se utiliza bromocriptina incluido en manejo farmacológico de la MCPP.
- Relacionar los diferentes manejos médicos instaurados con el pronóstico para un posible siguiente embarazo.

5. Metodología

6.1 *Diseño del estudio:*

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. Inicialmente se realizó una búsqueda de todos los estudios clínicos prospectivos, experimentales, de cohorte, aleatorizados y revisiones sistemáticas en las diferentes bases de datos sistematizadas sin fecha establecida, donde se estudió el uso de bromocriptina en pacientes con diagnóstico de miocardiopatía periparto. Luego se hizo la lectura crítica de la totalidad de los artículos, se clasificaron por evidencia según su naturaleza, y se extrajeron los principales resultados. Teniendo en cuenta la homogeneidad entre estudios, se pretendió calcular el componente meta-analítico sin resultados favorables por la ausencia de datos estadísticos.

6.2 *Formulación de hipótesis*

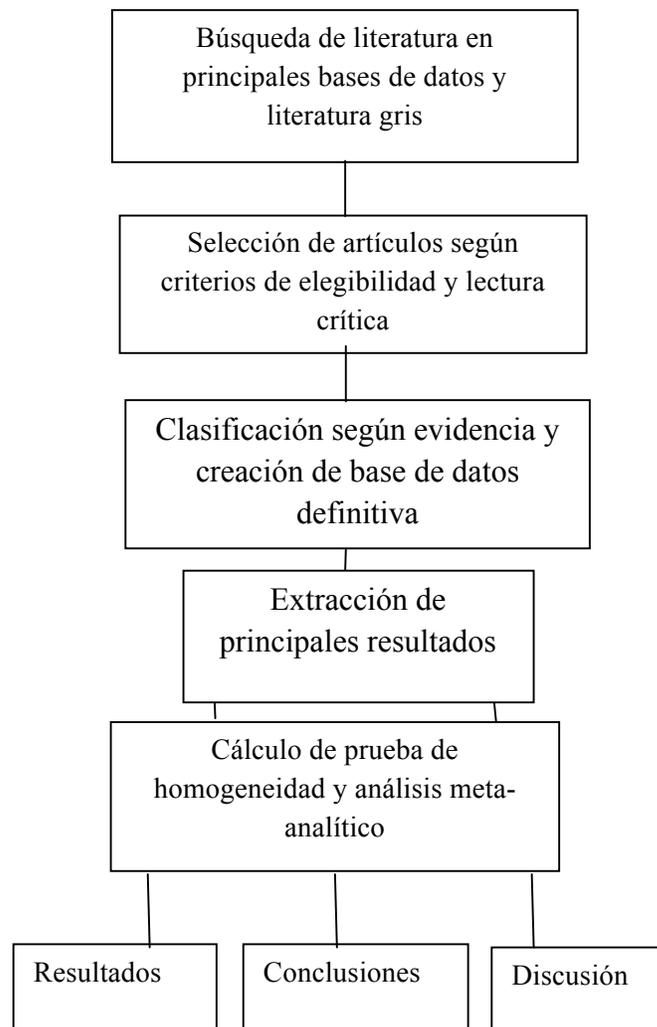
El uso de bromocriptina mejora la fracción de eyección en pacientes con miocardiopatía periparto

6.3 *Población y muestreo*

La población en estudio son todos los artículos, con nivel de evidencia I, II (a y b) y III, encontrados en las principales bases de datos que evaluaron el uso de bromocriptina para miocardiopatía periparto. No se calculó una muestra estadística debido a que se incluyeron la totalidad de los artículos.

6.4. Diagrama de protocolo

Figura 2. Diagrama del protocolo



6.5. Fuentes de información

La búsqueda se realizó en diferentes bases de datos bibliográficas sistematizadas utilizando las bases de datos electrónicas Medline, tripdatabase, Lilacs, Colaboración Cochrane a través de las licencias registradas de la Universidad del Rosario. Además se realizó una búsqueda en bola de nieve y en otras páginas de literatura gris.

Desde el inicio de la investigación se hizo una búsqueda mensual en Pubmed sobre el tema para garantizar los artículos más actualizados.

6.5.1 Bases de datos

- Medline: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Trip data base <http://www.tripdatabase.com>
- Lilacs: <http://lilacs.bvsalud.org/en/>
- Colaboración Cochrane: <http://www.cochrane.es>
- Google académico: (literatura gris) <http://scholar.google.es/>

6.5.2 Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda se aplicaron los términos de búsqueda MeSH:

((("bromocriptine"[MeSH Terms] OR "bromocriptine"[All Fields]) AND ("cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "myocardiopathy"[All Fields])) AND ("postpartum period"[MeSH Terms] OR ("postpartum"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postpartum period"[All Fields] OR "puerperium"[All Fields]))

6.5.3 Evaluación de la calidad de los artículos

La calidad de los artículos fue evaluada por medio del más alto rigor metodológico, al realizar una lectura crítica de la totalidad de los artículos encontrados, y su clasificación según las condiciones en las que se realizaron los estudios clínicos. Los artículos seleccionados fueron clasificados según la tabla de evidencia de MBE de la Universidad de Oxford.

Tabla 3. Escala de evidencia de literatura

| | |
|-----|--|
| Ia | La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria |
| Ib | La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria |
| IIa | La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria |
| IIb | La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado |
| III | La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles |
| IV | La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio |

Tomado de: US Agency for Healthcare Research and Quality Oxford University

6.6 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Estudios clínicos prospectivos, experimentales, de cohorte, aleatorizados y revisiones sistemáticas.
- Estudios donde se relacione el uso de bromocriptina con la función cardíaca en pacientes con miocardiopatía periparto

Criterios de exclusión

- Artículos tipo narraciones, cartas al editor, descriptivos.
- Estudios repetidos (y publicados en otras revistas) por el mismo autor o autores
- Revisiones de tema

6.7. Desenlaces

- Cardiopatía: Se refiere a cualquier patología o afectación del corazón, ya sea por causas intrínsecas o extrínsecas.
- Falla cardíaca: Anomalía de la estructura o función cardíaca que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes pese a presiones normales de llenado (o solo a costa de presiones de llenado aumentadas).
- Fracción de eyección: Es una medida para evaluar el funcionamiento cardíaco; expresa en porcentaje, la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole con respecto a la diástole, por lo que una fracción de eyección del 50% significa que el corazón, al contraerse, reduce el volumen de su ventrículo izquierdo a la mitad, con respecto a su posición relajada.
- Periparto: Es el periodo comprendido entre el último mes de embarazo y el puerperio

6.8 Control de errores y sesgos

Para evitar los sesgos inherentes a las revisiones sistemáticas (de investigador y de publicación), todos los artículos fueron evaluados por dos investigadores por separado (KLAU – MVF) y clasificados por evidencia previa a su análisis. No se encontraron

diferencias entre investigadores. Con relación al sesgo de publicación, se incluyeron la totalidad de los artículos, en las principales bases de datos médicas y literatura gris, con el fin de incluir la mejor evidencia disponible.

6.9. Plan de Análisis

El análisis de los datos constó de tres etapas:

Inicialmente los artículos fueron recolectados en las principales bases de datos para su evaluación y lectura crítica de la totalidad de aquellos que cumplieron criterios de inclusión. Luego se extrajeron los datos de nombre del autor, año de publicación, revista (indexada o no), tipo de estudio, nivel de evidencia, principales resultados del estudio, observaciones y número de pacientes.

Dentro de los principales resultados se analizaron frecuencias de morbilidad y mortalidad, estadísticos y tendencias de riesgo, mejoría o empeoramiento y pronóstico de pacientes con el uso de bromocriptina.

Posteriormente los artículos se clasificaron en tablas de evidencia, siendo analizados según la clasificación de la evidencia de la Universidad de Oxford. Por último, y una vez clasificados por tipo de evidencia, se llevó a cabo una prueba estadística formal de heterogeneidad, es decir, el estadístico I^2 por medio del programa estadístico EPIDAT versión 3.1. Se escogieron efectos fijos (si eran homogéneos) o efectos aleatorios (si eran heterogéneos) para establecer el OR conjunto del componente meta-analítico. Se calculó la razón de riesgo global con el fin de encontrar la relación existente en la literatura hasta la fecha.

6.10 Consideraciones éticas

La realización de una revisión sistemática de la literatura se trata de una investigación secundaria, por el origen de los datos para su análisis. El presente estudio se considera un estudio sin riesgo de acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Protección Social de Colombia. Para su realización se tuvo en cuenta la Declaración de Helsinki por la cual se establecen las normas para la investigación en humanos a nivel mundial.

No se requirió la realización de consentimiento informado, y se mantuvo la confidencialidad de los datos extraídos de los artículos publicados. No se tuvo contacto con los pacientes ni evaluación de registros clínicos. Tampoco se recibió patrocinio de ninguna entidad.

7.Aspectos administrativos

7.1 Cronograma

Tabla 4. Cronograma del estudio

| Uso de bromocriptina en miocardiopatía periparto: revisión de literatura | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| | | Fecha de ejecución | | | | | | | | |
| Actividad | Responsable | Ene - Junio 2010 | Jul - dic 2010 | Ene - jul 2011 | Jul - dic 2011 | Ene - Marz 2012 | Abril - Jun 2012 | Jul - Sept 2012 | Oct - Dic 2012 | Enero - Abril 2013 |
| 1. ALISTAMIENTO PARA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO | | | | | | | | | | |
| Revisión bibliografía y propuesta de investigación | Karen Lorena Acosta | | | | | | | | | |
| Anteproyecto | | | | | | | | | | |
| Revisión de anteproyecto y ajustes según correcciones pertinentes. | Asesores | | | | | | | | | |
| 2. EJECUCION PROYECTO | | | | | | | | | | |
| Inicio de la búsqueda de artículos | Karen Lorena Acosta | | | | | | | | | |
| Lectura crítica y clasificación según evidencia | | | | | | | | | | |
| 3. PROCESAMIENTO DE DATOS, ANALISIS Y RESULTADOS | | | | | | | | | | |
| Análisis de la revisión de literatura | Karen Lorena Acosta | | | | | | | | | |
| Extracción de datos y presentación de resultados | | | | | | | | | | |
| Realización de discusión y conclusiones del estudio | | | | | | | | | | |
| 4. DIVULGACION | | | | | | | | | | |
| Redacción de trabajo de grado y ajustes generales | Karen Lorena Acosta | | | | | | | | | |
| Revisión de trabajo de grado | Asesores | | | | | | | | | |
| Presentación de informe final y evaluación final | Karen Lorena Acosta | | | | | | | | | |

Fuente: Acosta, 2013

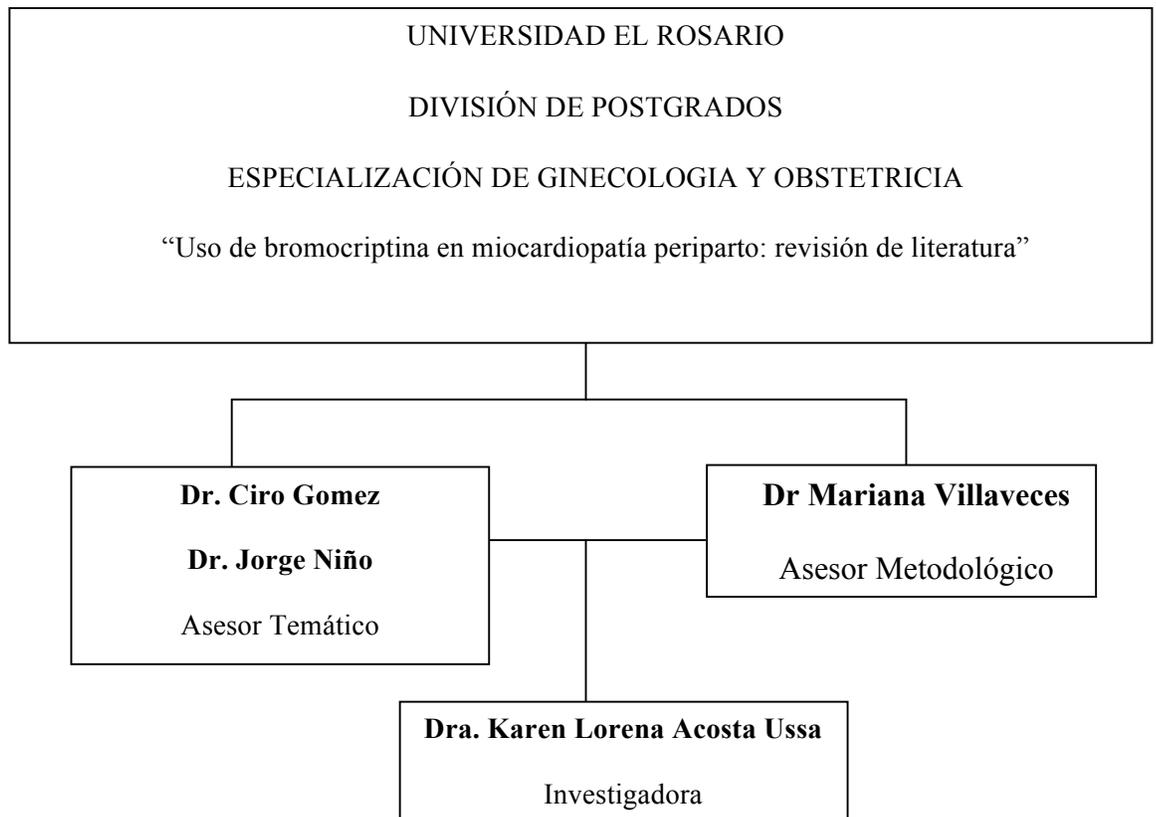
7.2 Presupuesto

Tabla 5. Presupuesto

| Personal | % de tiempo dedicado | Horas/Semana | No de meses | Honorarios/mes | Presupuesto requerido |
|--|-----------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Investigadores Principales | 50 | 24 | 8 | No financiable | |
| Asesor estadístico | | | 0.5 | \$2.000.000 | \$2.000.000 |
| TOTAL PERSONAL | | | | | \$ 2.000.000 |
| Concepto | | Unidad | Costo Unitario | | Total |
| Costos de la Investigación | | | | | \$1.370.000 |
| Reproducción de artículos | | 20 Artículos | | \$1000 | \$20.000 |
| Conexión a Internet | | 24 meses | | \$ 45.000 | \$1.080.000 |
| Compra de material de investigación | | | | | \$ 350.000 |
| Fotocopias y material de edición. | | | | | \$270.000 |
| Fotocopias | | 200 | | \$100 | \$20.000 |
| Informes parciales y final | | | | | \$250.000 |
| Gastos de comunicaciones | | | | | \$ 100.000 |
| Transporte | | | | | \$ 500.000 |
| Imprevistos | | | | | \$ 200.000 |
| TOTAL | | | | | \$2.440.000 |
| GRAN TOTAL | | | | | \$4.440.000 |

Fuente: Acosta, 2013

7.3 Organigrama



8. Resultados

Se encontraron un total de 44 artículos en revistas indexadas y 511 en literatura gris, en las diferentes bases de datos, de los cuales 6 cumplieron criterios de inclusión.

Tabla 6. *Relación de artículos encontrados por base de datos*

| Base de datos | Búsqueda | Artículos seleccionados | Nivel de evidencia |
|------------------------------------|----------|-------------------------|--------------------|
| Medline (pubmed) | 30 | 3 | I , III |
| Colaboración Cochrane | 1 | 1 | Ia |
| Trip data base | 13 | 1 | III |
| Lilacs | 0 | 0 | - |
| Google académico (literatura gris) | 511 | 0 | - |
| Búsqueda en formato bola de nieve | - | 1 | III |

Fuente: Acosta, 2013

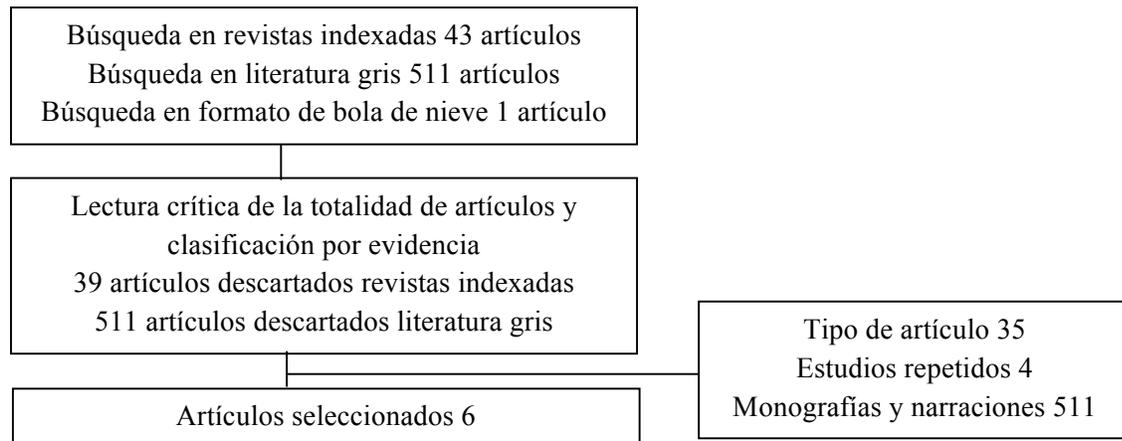
La principal causa de exclusión de los artículos fue por el tipo de artículo, que la mayoría fueron revisiones de tema y reporte de un caso.

Tabla 7. *Causas de exclusión de artículos*

| Causa de exclusión de artículos | Cantidad de artículos descartados |
|--|-----------------------------------|
| Tipo de artículo (revisión de tema, reporte de caso, descriptivos) | 35 |
| Estudios repetidos en dos bases de datos diferentes | 4 |

Fuente: Acosta, 2013

Figura 3. Diagrama de resultados



Fuente: Acosta, 2013

Dentro de los artículos escogidos (n=6), se encontraron un meta-análisis, una revisión sistemática, un estudio experimental controlado aleatorizado, un estudio de cohorte y un estudio de casos controles (ver anexo 1).

La mortalidad de las pacientes por miocardiopatía periparto varía en los diferentes estudios entre 10% y 27%. Ningún artículo presentó valores nulos de mortalidad.

La tendencia de mejoría con bromocriptina fue estadísticamente significativa en todos los estudios, (p menores de 0,05) con valores de fracción de eyección que pasaron de 27% a 58%. Un artículo mostró completa mejoría de función cardiaca en 57% de la población. Los resultados secundarios evaluados fueron consumo de oxígeno, morbilidad neonatal.

En la totalidad de los artículos se menciona un mejor pronóstico de la morbilidad materna con el uso de bromocriptina, con diferencias estadísticamente significativas para un embarazo posterior, teniendo en cuenta que no se reportaron complicaciones adicionales con el uso de este medicamento.

No se reportaron alteraciones en la salud del neonato en ninguno de los estudios realizados.

Tabla 8. *Artículos incluidos dentro de la revisión sistemática de literatura*

| Art | Nombre del artículo | Autores | Año de publicación | Tipo de estudio | evidencia |
|-----|--|--|--------------------|--------------------------|-----------|
| 1 | Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof of concept pilot study | Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa et al | 2010 | Experimental randomizado | Ib |
| 2 | Interventions for treating peripartum cardiomyopathy to improve outcomes for women and babies | Carlin AJ, Alfirevic Z, Gyte GML | 2010 | meta-analisis | Ia |
| 3 | 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 myocardopathy | Karen Sliwa, Denise Hilfiker - Kleiner, Mark C Petrie, Alexandre Mebazaa, Burkert Pieske et al | 2010 | revisión sistemática | Ib |
| 4 | Bromocriptine as a new therapeutic agent for peripartum cardiomyopathy | Saandeep Chopra, Prashant Paul Verghese, Jubbin Jacobb | 2012 | Casos y controles | III |
| 5 | Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long term maternal outcome | Mountra Hablii, Thomas O'Brien, Elizabeth Nowak, Saeb Khoury, John Barton et al. | 2008 | Cohorte | III |
| 6 | Predictors of outcome in 176 South African patients with peripartum cardiomyopathy. | Blauwet LA, Libhaber E, Forster O, Tibazarwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K | 2013 | Cohorte | III |

Fuente: Acosta, 2013

Con relación al componente meta-analítico, no es posible calcularlo debido a la falta de datos que permiten calcular el riesgo conjunto (solo dos artículos). Todos los artículos presentan resultados significativos por medio de valores de p.

8. Discusión

La miocardiopatía periparto es una alteración cardíaca que se presenta entre el último mes de embarazo y los siguientes cinco meses postparto. El tratamiento médico “estándar” consiste en evitar la descompensación cardíaca o isquemia secundaria. Los medicamentos usados habitualmente son la digoxina, los beta-bloqueadores, los diuréticos de asa, y las drogas que reducen la postcarga como hidralazina y nitratos que han mostrado ser seguros durante el embarazo y muy efectivos para la miocardía periparto.

Dados los últimos avances sobre el conocimiento de esta patología, se ha considerado una etiología hormonal como parte de las causas de esta alteración y por tanto se ha evaluado el papel de la bromocriptina como parte del tratamiento con excelentes resultados.

En cuanto a esta teoría hormonal, se sabe que los estrógenos ejercen un efecto cardioprotector durante el embarazo por la creciente demanda del sistema cardiovascular; además promueven la activación de la vía PI3-AKT, cuyos efectos favorecen la cardioprotección. Una vez extraída la placenta, los niveles de estrógenos se suprimen.

Por otro lado, el activador regulador de transcriptina 3 (STAT-3) también ejerce un factor protector mediante la regulación del estrés oxidativo del cardiomiocito generado por el embarazo lo que ha sido demostrado en modelos animales. Esta enzima se encuentra dentro de la mitocondria y se encarga de barrer radicales libres de oxígeno, al igual está involucrada con la regulación del metabolismo de la prolactina, principal hormona producida en el período postparto por la hipófisis y también por otras células como los fibroblastos. De este ultimo mecanismo surge la hipótesis que la bromocriptina sirva como alternativa del tratamiento en pacientes con la enfermedad. ⁽⁶⁾ Se considera que aparentemente la bromocriptina elimina los efectos dañinos de la fracción de 16kDa de la prolactina, evitando la inflamación secundaria a este proceso.

Además de esto, se conoce que este medicamento, ejerce un efecto metabólico adicional, en el cual disminuye las lipoproteínas de baja densidad, los triglicéridos e incluso tiene un efecto sobre la glicemia, todos estos factores que se han demostrado como parte del inicio de la falla cardíaca.

Con el fin de evaluar la mejoría de las pacientes con miocardiopatía periparto, el valor más usado es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Este se debe medir mediante ecocardiografía.

La presente revisión sistemática de la literatura permite conocer el esfuerzo de diferentes series a nivel mundial sobre el uso de este medicamento para el tratamiento de la miocardiopatía periparto, encontrando una alta evidencia de su efectividad. A pesar de haber encontrado estudios sin estadísticos de riesgo (que permitieran calcular el componente meta-analítico), la evidencia apunta hacia una mejoría con el uso de bromocriptina en esta patología, con valores significativos (menores $p < 0.05$) en todos los casos. Llama la atención que en todos los estudios, el valor de mortalidad es muy alto, (entre el 10% y el 27%) posiblemente por la complejidad de la enfermedad de base, más que por el tratamiento en sí.

Sliwa y colaboradores publicaron un artículo en 2010, presentando un estudio experimental aleatorizado, en el que evaluó la eficacia de la bromocriptina en pacientes con miocardiopatía periparto severa, por un periodo aproximado de 6 meses comparando la bromocriptina ($n=10$) con el tratamiento médico estándar ($n=10$). Se compararon ambas poblaciones en características sociodemográficas y las imágenes de resonancia magnética cardíacas, valores de prolactina con fracción de 16kDa y actividad de la catepsina. No hubo diferencias significativas en los valores de estos dos últimos. Después de evaluar la fracción de eyección de ambos grupos, se encontró que el grupo de bromocriptina pasó de FE 27% a 58%; ($P=0.012$) comparado con el grupo que recibió manejo médico estándar con FE 27% a 36% a los 6 meses ($P=0.08$). En cuanto a mortalidad, fallecieron menos ($n=1$ paciente) en el grupo de bromocriptina versus grupo de manejo médico estándar ($n=4$). La resonancia magnética no reveló trombos intracavitarios; los neonatos presentaron una evolución adecuada en ambos grupos.

Adicionalmente a este estudio, otros autores encontraron una mejoría definitiva en los pacientes que recibieron bromocriptina, con diferencias significativas. Por esta razón, la sociedad Europea de Cardiología lo empezó a considerar como tratamiento a partir del año pasado. Está pendiente su inclusión en otras instituciones mundiales para el tratamiento efectivo para la miocardiopatía periparto.

Dentro de las fortalezas del presente estudio es el alto rigor metodológico en la búsqueda de los artículos, en bases de datos indexadas y en literatura gris para evitar la pérdida de literatura valiosa que nos permita encontrar herramientas para tener en cuenta el tratamiento en nuestro país. Por otro lado, dentro de las limitaciones del presente estudio es la poca cantidad de publicaciones sobre el tema, posiblemente por el corto tiempo que lleva en el mercado su uso en pacientes gestantes.

Con este esfuerzo de conseguir la mejor evidencia se establece un punto de partida para poder realizar recomendaciones en nuestra población, con el fin de disminuir la morbimortalidad asociada a la miocardiopatía periparto, que aunque es una rara condición médica, produce 1 caso por cada 1.300 gestantes aproximadamente y una mortalidad hasta en 25% de ellas.

10. Conclusiones y recomendaciones

El tratamiento con bromocriptina es altamente efectivo para la miocardiopatía periparto, mejorando la fracción de eyección de FE=27% (basal) a FE=57% o más, sin efectos secundarios reportados con resultados significativos en todas las series.

Existe diferencias estadísticamente significativas en la totalidad de los estudios realizados hasta la fecha, ($p < 0,05$) entre el tratamiento con bromocriptina y el manejo médico estándar.

La miocardiopatía periparto es una condición de alta morbilidad y alta mortalidad (varía entre 10- 27% de los pacientes)

La bromocriptina no produce alteraciones en los neonatos, a pesar del efecto de ablactación en la madre.

Existen pocos estudios que evalúen su uso hasta la fecha, aunque la corta evidencia encontrada es contundente.

Se recomienda el uso de bromocriptina a una dosis de 2.5 mg dos veces al día, por 8 semanas posterior al parto, para mejorar la función cardíaca de las pacientes con miocardiopatía periparto.

Es importante evaluar riesgo beneficio para la madre y el neonato por los efectos de ablactación en caso de su uso en el posparto.

11. Referencias bibliográficas

1. Diego Felipe Polanía Ardila, Solón Navarrete Hurtado, Edgar Mariano Acuña Osorio#, Rafael Alberto Álvarez Rosero. Medicina Materno Fetal. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital de San José. Bogotá D.C. Colombia. Revista Insuficiencia Cardíaca 2009; (Vol 4) 4:177-183.
2. DrErin Clark. FRACP. Peripartum. Cardiomyopathy. Pearson et al, JAMA 2000. Vol 10 No 3 Spring 2008/25.
3. RadhakrishnanRamaraj, MD, Vincent L. Sorrell, MD. Peripartumcardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment. Cleveland clinicjournal of medicine. Volumen 76. Number5.
4. Jorge E. Velásquez V., MD.(1); Mauricio Duque R.,MD. Cali; Medellín, Colombia.Revista Colombiana de Cardiología 2008; 15: 5-11. Peripartumcardiomyopathy.
5. Carlin AJ, Alfievic Z, Gyte GML. Interventions for treating peripartum cardiomyopathy to improve outcomes for women and babies (Review). Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. PublishedbyJohnWiley&Sons, Ltd.
6. Michael Capriola. Peripartum cardiomyopathy: a review. International Journal of Women's Health 2013;5 1–8.
7. Alejandro Hernández-Guzmán, M.D., Albaro José Nieto-Calvache, M.D.,Virna Medina-Palmezano, M.D., Julián Delgado-Gutiérrez, M.D., MSc. Peripartumcardiomyopathy: a case report and literaturereview. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 60 No. 3 • 2009 • (294-299).
8. Anirban Bhattacharyya, MD Sukhdeep Singh Basra, MD, MPH Priyanka Sen, BS Biswajit Kar, MD. Peripartum Cardiomyopathy A Review. Peripartum Cardiomyopathy Volume 39, Number 1, 2012.
9. Karen Sliwa, Lori Blauwet, Kemi Tibazarwa, Elena Libhaber, Jan-Peter Smedema, Anthony Becker, John McMurray, Hatice Yamac, Saida Labidi, Ingrid Struman and Denise Hilfiker-Kleiner. Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy: A Proof-of-Concept Pilot Study.
10. Maximilian Y. Emmert, Rene Prêtre, Frank Ruschitzka, Franziska Krähenmann, Volkmar Falk and Markus J. Wilhelm. Peripartum Cardiomyopathy With Cardiogenic Shock:

- Recovery After Prolactin Inhibition and Mechanical Support. *Ann Thorac Surg* 2011;91:274-276.
11. James D. Fett. Caution in the Use of Bromocriptine in Peripartum Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:2083.
 12. Dr Erin Clark. Peripartum cardiomyopathy. *AMA* 2000. Vol 10 No 3 Spring 2008 | 25
 13. Roberto Cemina*, Rajesh Janardhanan and Massimo Davesb. Peripartum Cardiomyopathy: An Intriguing Challenge. Case Report with Literature Review. *Current Cardiology Reviews*, 2009, 5, 268-272.
 14. S. I. Lok & J. H. Kirkels & C. Klöpping & P. A. F. Doevendans & N. de Jonge. Peripartum cardiomyopathy: the need for a national database. *Neth Heart J* (2011) 19:126–133.
 15. Uri Elkayam and Sorel Goland. Bromocriptine for the Treatment of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation* 2010, 121:1463-1464: originally published online March 22, 2010.
 16. Gerd Peter Meyer*1, Saida Labidi*1, Edith Podewski1, Karen Sliwa2, Helmut Drexler1 and Denise Hilfiker-Kleiner. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. Meyer *et al. Journal of Medical Case Reports* 2010, 4:80. Mounira Habli, MD; Thomas O'Brien, MD; Elizabeth Nowack, MD; Saeb Khoury, MD; John R. Barton, MD; Baha Sibai, MD. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. OCTOBER 2008 *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
 17. Boriana G. Jahns, MD; Werner Stein, MD; Denise Hilfiker-Kleiner, MD; Burkert Pieske, MD; Günter Emons, MD. Peripartum cardiomyopathy—a new treatment option by inhibition of prolactin secretion. October 2008. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
 18. Dirk Habedank, York Kühnle, Thomas Elgeti, Joachim W. Dudenhausen, Wilhelm Haverkamp, Rainer Dietz. Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine. *European Journal of Heart Failure* 10 (2008) 1149–1151.