

Artículo original

# Embarazo en mujeres portadoras de variantes genéticas de miocardiopatía dilatada

María Alejandra Restrepo-Córdoba<sup>a,b</sup>, Przemyslaw Chmielewski<sup>c</sup>, Grażyna Truszkowska<sup>d</sup>,  
María Luisa Peña-Peña<sup>e</sup>, Miloš Kubánek<sup>f</sup>, Alice Krebsová<sup>f</sup>, Luis R. Lopes<sup>g,h</sup>, Álvaro García-Ropero<sup>i,j</sup>,  
Marco Merlo<sup>k</sup>, Alessia Paldino<sup>k</sup>, Stacey Peters<sup>l</sup>, Ruxandra Jurcut<sup>m</sup>, Roberto Barriales-Villa<sup>n,o</sup>,  
Esther Zorio<sup>o,p,q</sup>, Mark Hazebroek<sup>f</sup>, Jens Mogensen<sup>s</sup> y Pablo García-Pavía<sup>a,o,t,u,\*</sup>

- <sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana (IDIPHISA), Madrid, España  
<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España  
<sup>c</sup> Unit for Screening Studies in Inherited Cardiovascular Diseases National Institute of Cardiology, Varsovia, Polonia  
<sup>d</sup> Department of Medical Biology, National Institute of Cardiology, Varsovia, Polonia  
<sup>e</sup> Unidad de Imagen y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, España  
<sup>f</sup> Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Praga, República Checa  
<sup>g</sup> Institute of Cardiovascular Science, University College London, Londres, Reino Unido  
<sup>h</sup> St. Bartholomew's Hospital, Barts Heart Centre, Barts NHS Trust, Londres, Reino Unido  
<sup>i</sup> Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido  
<sup>j</sup> Lewisham and Greenwich NHS Trust, Londres, Reino Unido  
<sup>k</sup> Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI) e Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italia  
<sup>l</sup> Department of Cardiology, Royal Melbourne Hospital, Victoria, Australia  
<sup>m</sup> Expert Center for Rare Genetic Cardiovascular Diseases, Emergency Institute for Cardiovascular Diseases Prof. Dr. C.C. Iliescu, UMF Carol Davila, Bucarest, Rumanía  
<sup>n</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España  
<sup>o</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España  
<sup>p</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Muerte Súbita y Mecanismos de Enfermedad (CaFaMuSMe), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Servicio de Cardiología, Hospital La Fe, Valencia, España  
<sup>q</sup> Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España  
<sup>r</sup> Department of Cardiology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos  
<sup>s</sup> Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Hobrovej r-bb, Dinamarca  
<sup>t</sup> Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España  
<sup>u</sup> Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 22 de diciembre de 2023

Aceptado el 2 de abril de 2024

Palabras clave:

Miocardiopatía dilatada  
Embarazo  
Insuficiencia cardíaca  
Variante genética

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Hay pocos datos sobre la seguridad del embarazo en pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) de origen genético y en portadoras de variantes genéticas asociadas con MCD sin fenotipo. Se evaluaron los desenlaces cardiacos, obstétricos y fetales o neonatales en este grupo de pacientes.

**Métodos:** Se incluyó a 48 mujeres portadoras de variantes genéticas asociadas con MCD (30 con MCD establecida y 18 sin fenotipo), que tuvieron 83 embarazos. Los episodios adversos cardiacos (EAC) se definieron como insuficiencia cardíaca (IC), taquicardia ventricular sostenida, implante de dispositivo de asistencia ventricular, trasplante de corazón o muerte cardíaca materna ocurridos durante el embarazo, el parto y hasta el sexto mes posparto.

**Resultados:** Un total de 15 pacientes, todas con MCD (el 31% de la cohorte total y el 50% de las mujeres con MCD) sufrieron EAC. Se reportaron complicaciones obstétricas y fetales o neonatales en el 14% de los embarazos (10 en MCD y 2 en portadoras). Se evaluó a 30 mujeres antes de su primer embarazo (12 con MCD establecida y 18 sin fenotipo); 5 mujeres (42%) con MCD sufrieron EAC pese a estar en clase funcional NYHA I-II previamente. El 80% tenía antecedentes de episodios cardiacos antes de su primera gestación. De las 18 mujeres sin fenotipo, 3 (17%) contrajeron MCD hacia el final del embarazo.

**Conclusiones:** Los EAC durante el embarazo, el parto y el posparto son habituales en pacientes con MCD de origen genético, principalmente la IC. A pesar de la aparentemente buena tolerancia a la gestación de las portadoras, el embarazo podría actuar como desencadenante de la aparición de MCD en un subgrupo de mujeres.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pablogpavia@yahoo.es](mailto:pablogpavia@yahoo.es) (P. García-Pavía).

✉ [@marestrepec](mailto:@marestrepec) [@dr\\_pavia](mailto:@dr_pavia)

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.04.002>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

## Pregnancy in women with dilated cardiomyopathy genetic variants

### ABSTRACT

**Keywords:**  
Dilated cardiomyopathy  
Pregnancy  
Heart failure  
Mutation

**Introduction and objectives:** Limited information is available on the safety of pregnancy in patients with genetic dilated cardiomyopathy (DCM) and in carriers of DCM-causing genetic variants without the DCM phenotype. We assessed cardiac, obstetric, and fetal or neonatal outcomes in this group of patients.

**Methods:** We studied 48 women carrying pathogenic or likely pathogenic DCM-associated variants (30 with DCM and 18 without DCM) who had 83 pregnancies. Adverse cardiac events were defined as heart failure (HF), sustained ventricular tachycardia, ventricular assist device implantation, heart transplant, and/or maternal cardiac death during pregnancy, or labor and delivery, and up to the sixth postpartum month.

**Results:** A total of 15 patients, all with DCM (31% of the total cohort and 50% of women with DCM) experienced adverse cardiac events. Obstetric and fetal or neonatal complications were observed in 14% of pregnancies (10 in DCM patients and 2 in genetic carriers). We analyzed the 30 women who had been evaluated before their first pregnancy (12 with overt DCM and 18 without the phenotype). Five of the 12 (42%) women with DCM had adverse cardiac events despite showing NYHA class I or II before pregnancy. Most of these women had a history of cardiac events before pregnancy (80%). Among the 18 women without phenotype, 3 (17%) developed DCM toward the end of pregnancy.

**Conclusions:** Cardiac complications during pregnancy and postpartum were common in patients with genetic DCM and were primarily related to HF. Despite apparently good tolerance of pregnancy in unaffected genetic carriers, pregnancy may act as a trigger for DCM onset in a subset of these women.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### Abreviaturas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
IC: insuficiencia cardíaca  
MCD: miocardiopatía dilatada  
NYHA: *New York Heart Association*  
TVS: taquicardia ventricular sostenida

### INTRODUCCIÓN

La mayor disponibilidad de pruebas genéticas para el estudio de la miocardiopatía dilatada (MCD) ha permitido identificar un número creciente de personas portadoras de variantes genéticas asociadas con la MCD, incluidas las mujeres en edad de procrear con deseo de concebir.

El embarazo y el parto inducen cambios fisiológicos importantes que requieren una adaptación progresiva del sistema cardiovascular<sup>1,2</sup>. Las mujeres embarazadas sin ningún tipo de cardiopatía suelen tolerar bien estos cambios hemodinámicos. No obstante, en caso de MCD previa, el embarazo supone un riesgo de eventos adversos cardíacos (EAC), como insuficiencia cardíaca (IC), arritmias e incluso muerte de la madre<sup>2-4</sup>. Además, en mujeres con predisposición genética, la MCD puede aparecer durante el embarazo y el parto<sup>5</sup>.

Son pocos los estudios publicados que hacen hincapié en los resultados de las embarazadas con MCD previa, y en ellos se incluye un número de pacientes pequeño. En estos estudios, las mujeres con MCD corren un riesgo considerable de sufrir EAC durante el embarazo, sobre todo aquellas con disfunción ventricular entre moderada y grave o clase funcional III-IV de la escala funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), tal como se observó en una cohorte prospectiva de 32 mujeres con MCD idiopática o inducida por doxorubicina<sup>4</sup>. La información disponible de mujeres con MCD de origen genético es escasa, y todavía es mayor la falta de datos sobre las mujeres con variantes genéticas asociadas con MCD sin fenotipo que acuden a la consulta mientras planifican el embarazo.

Dada la falta de información sobre la seguridad del embarazo en mujeres con MCD de origen genético y en portadoras genéticas sin fenotipo, el objetivo es evaluar los resultados cardíacos, obstétricos y fetales o neonatales en mujeres con variantes causantes de MCD y describir el impacto del embarazo en el desarrollo y el curso clínico de la MCD.

### MÉTODOS

Se identificó a mujeres portadoras de una variante patogénica o probablemente patogénica en un gen asociado con MCD a partir de las bases de datos de 9 centros de referencia (8 europeos y 1 australiano).

Se revisaron las historias clínicas para seleccionar a mujeres que hubieran estado embarazadas alguna vez. Se recopiló retrospectivamente los datos de la primera y la última evaluación clínica. Se registraron los datos clínicos, ecocardiográficos y electrocardiográficos. La MCD se definió como la presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 50%<sup>6</sup>. Los EAC se definieron como cualquiera de los siguientes: síntomas de IC que requieran diuréticos intravenosos, taquicardia ventricular sostenida (TVS), descarga adecuada del desfibrilador automático implantable, implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda, trasplante de corazón y muerte cardíaca de la madre durante el embarazo o el parto y hasta 6 meses después del parto. También se registraron eventos adversos neurológicos. Se registraron todos los eventos.

Se recopiló información de todos los embarazos, así como la edad de la madre, la presencia de síntomas, la clase funcional de la NYHA, la medicación administrada antes del embarazo y durante este, el tipo de parto y los tipos de anestesia/analgesia. Se recopiló la aparición de complicaciones durante la gestación (complicaciones obstétricas) y el parto, así como de eventos adversos fetales y neonatales.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. La información

cualitativa se expresa en porcentajes. En el análisis estadístico, se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. La prueba de la t de Student y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney se utilizaron en las comparaciones de 2 grupos. Un valor de  $p < 0,05$  en la prueba bilateral se consideró estadísticamente significativo. El análisis se llevó a cabo con la versión 14 del paquete de software tStata SE (Stata Corp., Estados Unidos).

## RESULTADOS

Se incluyó en total a 48 mujeres con variantes asociadas con MCD, de las que 30 presentaban fenotipo de MCD y 18 eran portadoras sanas (figura 1 del material adicional). Las variantes genéticas se distribuían entre 12 genes; los más frecuentes eran *TTN* y *LMNA* (tabla 1 del material adicional). El número total de embarazos fue de 83, con una mediana por paciente de 1,7 [1-5].

Las características basales de las mujeres según tuvieran MCD eran comparables, incluidos el número de embarazos y la edad en el primero y el último parto (tabla 1). Se notificaron EAC en 15 pacientes, todas con MCD establecida en el momento del evento (el 31% de la cohorte total y el 50% de las mujeres con MCD). Los episodios incluyeron ingresos debidos a IC y TVS. Cabe destacar que 4 pacientes con MCD sufrieron eventos neurológicos, y una de ellas falleció por IC a pesar del tratamiento avanzado y el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (tabla 2). Según el momento del diagnóstico de la MCD, las mujeres diagnosticadas hacia el final del embarazo o durante los primeros meses después del parto eran portadoras de variantes de tipo truncamiento en *TTN*

(TTNtv) con mayor frecuencia, mostraban peor FEVI en el momento del diagnóstico y sufrían con mayor frecuencia complicaciones cardíacas que aquellas con MCD conocida antes de su embarazo (tabla 3).

De 83 embarazos, 6 (7%) estuvieron complicados por eventos adversos obstétricos, y se notificaron complicaciones neonatales en 6 embarazos (7%); ambas complicaciones fueron más frecuentes en las pacientes con MCD (tabla 2 del material adicional). Se obtuvo información completa sobre el parto de 56 embarazos (34 mujeres). El parto fue por cesárea en 18 embarazos (32%) de 10 mujeres por una indicación cardíaca (todas pacientes con MCD) y en 8 por razones obstétricas (3 en mujeres con MCD). El resto de los partos fueron vaginales sin complicaciones (38,67%).

## Mujeres con evaluación previa al embarazo

Se hizo una evaluación cardíaca previa al primer embarazo a un total de 30 mujeres: 12 con MCD establecida y 18 sin miocardiopatía. En las mujeres con MCD previa (edad en la primera evaluación,  $25 \pm 5$  años; edad en el primer parto,  $29 \pm 5$  años) se observó disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y dilatación moderada del ventrículo izquierdo en la evaluación inicial (FEVI,  $43 \pm 4,3\%$ ; diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo [DTDVI],  $55 \pm 4$  mm). Todas se hallaban en clase funcional I o II de la NYHA antes del embarazo. Antes del embarazo tomaban medicación para la IC 10 pacientes (9, bloqueadores beta y 7, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II] o antagonistas del receptor de mineralocor-

**Tabla 1**  
Características basales de las mujeres con variantes genéticas asociadas con MCD

	Total de la cohorte (N=48)	Portadoras genéticas no afectas (n=18)	Pacientes con MCD (n=30)	p
Edad en la primera evaluación (años)	27 ± 5	28 ± 4,2	26 ± 5,5	0,12
Caucásicas	46 (95,8)	18 (100)	28 (93)	1
Probando	15 (31)	0	15 (50)	< 0,001
TTNtv	18 (37)	6 (33)	12 (40)	0,7
Antecedentes familiares de MCD	43 (89)	18 (100)	25 (83)	0,14
Antecedentes familiares de MSC de primer grado	10 (21)	3 (17)	7 (23)	0,72
Otras enfermedades				
Antecedentes de tabaquismo	6 (12,5)	1 (5,5)	5 (16,3)	0,38
Consumo elevado de alcohol	0	0	0	-
Hipertensión	3 (6,2)	1 (5,5)	2 (6,6)	1
Embarazos*	1,7 [1-5]	2 [1-5]	16 [1-4]	0,2
Edad en el primer parto (años)	27 ± 5,7	28 ± 4,2	27 ± 6,5	0,38
Edad en el último parto (años)	31 ± 5,4	31 ± 5	31 ± 5,8	0,9

MCD: miocardiopatía dilatada; MSC: muerte súbita de origen cardíaco; TTNtv: variantes de tipo truncamiento en el gen de la titina. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

**Tabla 2**  
Resultados maternos adversos en el conjunto de la cohorte

Resultados maternos adversos	Cualquier evento cardíaco	Insuficiencia cardíaca	Arritmia	Muerte cardíaca	Eventos adversos neurológicos
Total	16	13	2	1	4
Momento del evento					
Durante el embarazo	6	5 <sup>a</sup>	1		1
Durante el parto	2	2			1
Los primeros 6 meses tras el parto	8	6 <sup>b</sup>	1	1 <sup>c</sup>	2

<sup>a</sup> Cuatro casos en el tercer trimestre del embarazo que precipitaron la indicación de una cesárea.

<sup>b</sup> Un día, 3 días, 7 días, 4 semanas, 6 semanas y 4 meses después del parto.

<sup>c</sup> Dos meses después de implantar el dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

Eventos ocurridos únicamente en pacientes con MCD establecida y no en portadoras de variantes genéticas no afectas. En 2 embarazos hubo complicaciones con 2 o 3 eventos. Los neurológicos incluyeron 2 ictus hacia el final del embarazo en pacientes con IC, 1 ictus 3 meses después del parto y 1 accidente isquémico transitorio durante el embarazo.

**Tabla 3**  
Características clínicas y ecocardiográficas según el momento del diagnóstico de MCD en el conjunto de la cohorte

	MCD previa al embarazo (n = 16)	MCD hacia el final del embarazo o en los primeros 6 meses tras el parto (n = 11)	p <sup>a</sup>	MCD una vez completados todos los embarazos (n = 3)
<b>Características clínicas y ecocardiográficas</b>				
Edad en el momento del diagnóstico (años)	24 ± 5,8	30 ± 7,6	0,05	48 ± 7
FEVI en el momento del diagnóstico (%)	42,0 ± 8,6	26 ± 12	0,007	ND
Edad en el primer parto (años)	27 ± 5,5	25 ± 8,8	0,16	30 ± 2
Embarazos <sup>b</sup>	1 [1-3]	2 [1-3]	0,6	2 [2-4]
TTNtv	2 (12,5)	9 (82)	0,001	1 (33)
Probando	7 (44)	8 (72)	0,23	0
<b>Primera evaluación</b>				
FEVI (%)	42 ± 9,2	34 ± 18,8	0,33	58 ± 5,1
DTDVI (mm)	56 ± 5,2	59 ± 6,7	0,17	50,0 ± 2,5
Insuficiencia mitral III-IV	1 (6,6)	5 (55,5)	0,01	0
Disfunción sistólica del VD leve o moderada	2 (13,3)	3 (33,3)	0,32	0
TAPSE (mm)	22 ± 4	18 ± 6,3	0,25	ND
Dimensión de la aurícula izquierda	38 ± 4,8	42,0 ± 9,8	0,63	33 ± 0,5
<b>Última evaluación</b>				
FEVI (%)	41 ± 10,4	52 ± 7,7	0,01	420 ± 2,5
DTDVI (mm)	55 ± 5,3	53 ± 6	0,31	53 ± 2
Insuficiencia mitral III-IV	1 (6,6)	0	1	0
Disfunción sistólica del VD leve o moderada	76 (14,2)	0	0,59	0
TAPSE (mm)	22 ± 3,7	21 ± 5,1	0,67	ND
<b>Resultados adversos</b>				
Eventos adversos cardíacos <sup>c</sup>	6 (37,5)	9 (82)	0,016	0
Complicaciones obstétricas	2 (12,5)	3 (27,3)	0,037	0
Complicaciones fetales/neonatales	3 (18,7)	2 (18,2)	1	0

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCD: miocardiopatía dilatada, ND: no disponible; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; TTNtv: variantes de tipo truncamiento del gen de la titina; VD: ventrículo derecho.

<sup>a</sup> Comparaciones de la MCD previa al embarazo y la MCD hacia el final del embarazo o en los primeros 6 meses tras el parto.

<sup>b</sup> En el número total de embarazos no se incluyeron los abortos espontáneos.

<sup>c</sup> Definida como cualquiera de los siguientes: insuficiencia cardíaca (IC) que requiera la administración de diuréticos intravenosos, taquicardia ventricular sostenida (TVS), descarga adecuada de desfibrilador automático implantable (DAI), implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda, trasplante cardíaco y muerte cardíaca de la madre durante el embarazo o el parto y hasta 6 meses después.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

ticoides [ARM]). Siete pacientes suspendieron el tratamiento con IECA/ARA-II/ARM y 3, el de bloqueadores beta. Las 2 pacientes sin ningún tratamiento previo empezaron tratamiento con bloqueadores beta. Cinco mujeres (42%) sufrieron EAC: 3, IC; 2, TVS que requirió tratamiento, y 1 muerte. Una mujer con IC también sufrió preeclampsia. La única característica asociada con resultados cardíacos adversos fue el antecedente de EAC previos (tabla 4).

Las 18 portadoras sanas se evaluaron principalmente como parte del cribado familiar (n = 16,88%; edad en la primera evaluación, 27 ± 4 años; edad en el primer parto, 29 ± 5 años), presentaron FEVI y DTDVI normales (58 ± 7%; 48 ± 4 mm) y estaban completamente asintomáticas antes del primer embarazo. Seis mujeres sufrieron MCD tras la primera gestación: 3 hacia el final del embarazo (todas tenían IC las últimas semanas del embarazo y requirieron cesárea por indicación cardíaca) y 3, años después del primero y los siguientes embarazos (5, 9 y 27 años más tarde). Ninguna recibió medicación cardíaca durante el embarazo. Las 12 portadoras sanas restantes tuvieron partos sin complicaciones, presentaron un ecocardiograma normal en el último seguimiento y no sufrieron EAC, excepto por la aparición de fibrilación auricular en 2 mujeres varios años después de unos embarazos sin incidentes. No se observaron diferencias clínicas entre las mujeres que contrajeron MCD tras el embarazo y las que no (tabla 3 del material adicional). En la tabla 5 se muestran las características detalladas de las mujeres evaluadas antes del primer embarazo que sufrieron EAC.

**Tabla 4**  
Características de las mujeres con MCD establecida antes del embarazo según la aparición de eventos adversos cardíacos

Características	Eventos adversos cardíacos		p
	Sí (n = 5)	No (n = 7)	
Edad en el momento del diagnóstico (años)	22 ± 6,4	24 ± 6,2	0,41
Edad en el primer parto (años)	30 ± 6,8	28 ± 5	0,44
Embarazos <sup>a</sup>	1,4 [1-2]	1,1 [1-2]	0,46
TTNtv	0	1 (14)	1
Probando	3 (60)	2 (28)	0,55
Clase funcional I-II de la NYHA en la primera evaluación	5 (100)	7 (100)	1
FEVI en la primera evaluación (%)	42 ± 6,2	45 ± 2,3	0,56
DTDVI en la primera evaluación (mm)	56 ± 6,2	54 ± 1,9	0,46
FEVI en la última evaluación (%)	39 ± 12,6	42,0 ± 10,3	0,68
DTDVI en la última evaluación (mm)	55 ± 6,4	55 ± 5	0,85
Eventos adversos cardíacos antes del primer embarazo	4 (80)	0	0,01
Retirada del tratamiento durante el embarazo <sup>b</sup>	4 (80)	3 (50)	0,54

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TTNtv: variante de tipo truncamiento en el gen de la titina.

<sup>a</sup> En el número total de embarazos no se incluyeron los abortos espontáneos.

<sup>b</sup> Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II o antagonistas del receptor de mineralocorticoides. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

**Tabla 5**  
 Características clínicas de mujeres con evaluación cardiaca previa al primer embarazo y con eventos adversos cardiacos

Paciente	Variante	FEVI en la primera evaluación (%)	FEVI en el momento del diagnóstico (%)	Momento del diagnóstico	NYHA antes del embarazo	Edad en el primer parto (años)	FEVI en la última evaluación (%)	NYHA en la última evaluación	Resultado clínico
<i>Mujeres con MCD establecida</i>									
1	DSP p.Pro2380Glnfs*11	45	ND	30 años transcurridos antes del primer embarazo	I	40	32	II	IC tras el parto, cesárea por indicación obstétrica
2	DSP p.Ser2591Argfs*11	40	40	5 años transcurridos antes del primer embarazo	II	26	43	II	IC durante el embarazo
3	RBM20 p.Val911Met	32	32	4 años antes del primer embarazo	II	27	20	IV	IC hacia el final del embarazo, implante de DAVI, ictus, muerte cardiaca, cesárea por indicación cardiaca
4	LMNA p.Thr510Tyrfs*42	45	45	1 año transcurrido antes del primer embarazo	I	26	54	II	Descarga adecuada de DAI durante el embarazo
5	TPM1 p.Leu113Val	48	48	10 años transcurridos antes del primer embarazo	I	38	40	II	MSC recuperada 2 meses después del parto
<i>Mujeres en riesgo</i>									
6	MYH7 p.Lys1445Glu	51	27	Durante el embarazo (última semana)	I	25	49	I	IC hacia el final del embarazo, cesárea por indicación cardiaca, MBPN
7	TIN p.Leu23499fs	60	25	Durante el embarazo (semana 36)	I	25	63	I	IC hacia el final del embarazo, cesárea por indicación cardiaca
8	DSP p.Ser2591Argfs*11	60	40	Durante el embarazo (semana 38)	I	27	57	I	IC hacia el final del embarazo, cesárea por indicación cardiaca

DAI: desfibrilador automático implantable; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular; izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; MBPN: muy bajo peso al nacer (menos de 1.500 g); MSC: muerte súbita cardiaca.

**DISCUSIÓN**

Este estudio describe los resultados cardiacos, obstétricos y neonatales de 48 mujeres portadoras de variantes genéticas causantes de MCD, con y sin fenotipo de MCD (figura 1). En esta cohorte, el embarazo y el posparto se asociaron con una incidencia significativa de complicaciones cardiacas, principalmente relacionadas con IC (el 31% del total de la cohorte y el 50% de las mujeres con MCD establecida). El embarazo se complicó con eventos cardiacos en un gran número de mujeres que antes del embarazo ya sufrían MCD (5 de 12, 42%) a pesar de encontrarse en clase funcional I o II de la NYHA. Cabe destacar que la mayoría de estas mujeres tenían antecedentes de EAC previos al embarazo. En relación con las 18 portadoras sanas, 3 (17%) desarrollaron MCD durante el embarazo, todas con IC. Los resultados de este estudio deberían ser útiles para brindar asesoramiento al creciente número de mujeres con MCD de origen genético y portadoras genéticas sanas que buscan atención cuando consideran un posible embarazo.

La incidencia de complicaciones cardiacas observadas en el presente estudio es superior a la observada en los pocos estudios que han examinado grupos similares de pacientes. Recientemente se ha publicado un trabajo australiano que describe en retrospectiva una cohorte de 30 mujeres con variantes patogénicas o probablemente patogénicas causantes de MCD (16 sin fenotipo y 14 con fenotipo de MCD), en el que se observó que la mayoría de las mujeres asintomáticas tuvieron embarazos sin complicaciones; sin embargo, el 10% sufrió EAC graves durante los primeros 6 meses de embarazo, todos en mujeres con diagnóstico de MCD durante del embarazo o poco después<sup>7</sup>. Además, en una cohorte retrospectiva de 60 mujeres con variantes patogénicas o probablemente patogénicas del gen que codifica las proteínas lamina A/C, el embarazo fue bien tolerado y no pareció asociarse con un peor pronóstico a largo plazo<sup>8</sup>. Una posible explicación de la discrepancia en los resultados entre estos estudios y el nuestro es el mayor número de pacientes con MCD establecida previa al embarazo incluidas en nuestra cohorte.

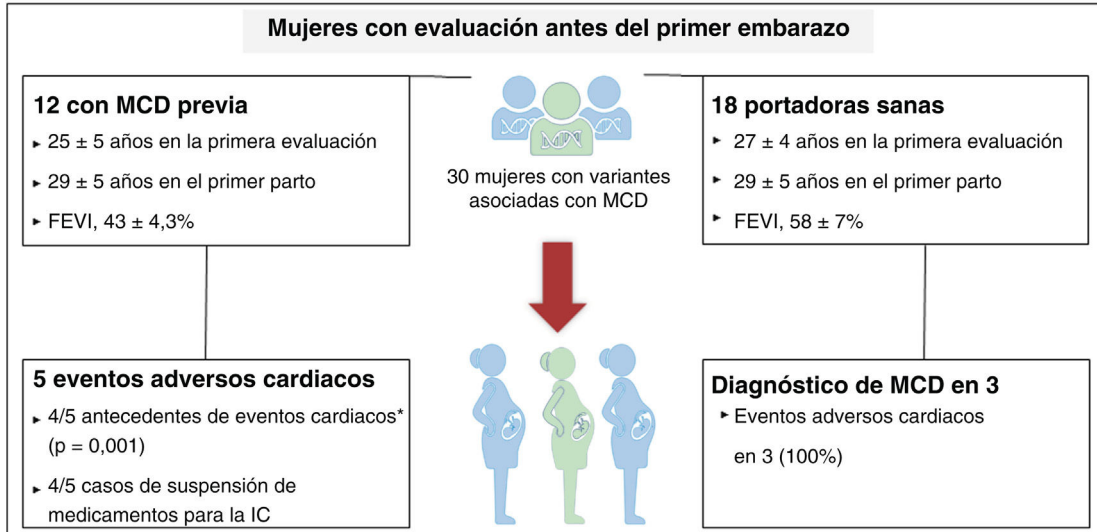
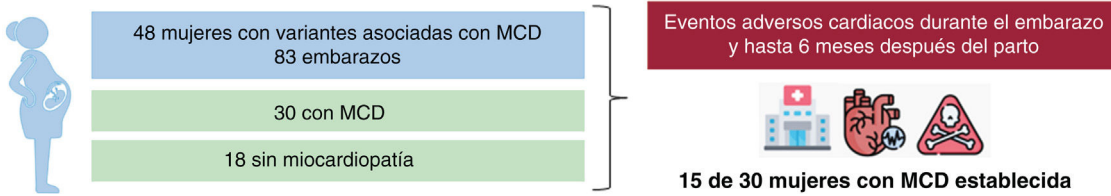
Es esperable que los cambios hemodinámicos asociados con el embarazo y el efecto deletéreo de retirar la medicación de la IC, contraindicada en el embarazo, afecten por igual a las mujeres con MCD de origen genético. Cabe destacar que la incidencia de complicaciones cardiacas observadas en este estudio fue similar a la notificada en cohortes no seleccionadas de MCD<sup>3,4</sup>.

Según estos resultados, el periodo más vulnerable son las últimas semanas de embarazo o los primeros meses tras el parto, y la aparición en este periodo de complicaciones cardiacas fue mayor en las mujeres con el diagnóstico de MCD. En el estudio australiano se notificaron hallazgos parecidos<sup>7</sup>: todos los EAC importantes tuvieron lugar en mujeres con diagnóstico de MCD durante el embarazo o poco después, a pesar de que previamente se encontraran asintomáticas.

Dado que hay un solapamiento considerable en la susceptibilidad genética entre la miocardiopatía periparto y la MCD<sup>5</sup>, no está claro si estas mujeres presentaban una MCD no diagnosticada que se manifestó durante el embarazo y el posparto o si el embarazo actuó como un segundo desencadenante que favoreció la aparición de la miocardiopatía en mujeres con una predisposición genética. Cabe destacar que las TTNTv fueron más frecuentes en mujeres con MCD diagnosticada hacia el final del embarazo y en el posparto, similar a los hallazgos genéticos reportados en las cohortes de mujeres con miocardiopatía periparto<sup>9</sup>. Además, se observó una alta necesidad de cesáreas por indicación cardiaca. Dado que un embarazo normal, especialmente en el tercer trimestre y el posparto, a menudo se relaciona con signos y síntomas que pueden superponerse fácilmente con los de la IC, las mujeres con MCD de origen genético establecida requieren un control riguroso y una



- ▶ El número de mujeres portadoras de variantes genéticas asociadas con MCD que desean gestar está en aumento
- ▶ Se requieren datos sobre la seguridad del embarazo en mujeres con MCD establecida o con predisposición genética no afectas



**Figura 1.** Figura central. Resultados cardiacos en mujeres con variantes causantes de MCD, afectas y con fenotipo de MCD. Los eventos cardiacos se definieron como cualquiera de los siguientes: IC que requiera la administración de diuréticos intravenosos, taquicardia ventricular sostenida, descarga adecuada del desfibrilador automático implantable, implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda, trasplante de corazón y muerte cardiaca de la madre durante el embarazo o el parto y hasta 6 meses después. Se analizó un subgrupo de 30 mujeres con evaluación previa al primer embarazo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; MCD: miocardiopatía dilatada.

\*Antecedentes de eventos cardiacos antes del primer embarazo, incluida la IC en 3 pacientes y 1 paciente con fibrilación auricular y una descarga adecuada de desfibrilador automático implantable (DAI).

evaluación clínica cuidadosa durante el embarazo y el parto, y se debería darles un seguimiento estrecho durante el posparto.

Al evaluar el riesgo de complicaciones cardiacas en mujeres con MCD, se han identificado algunos factores predisponentes a eventos cardiovasculares maternos tales como disfunción del ventrículo izquierdo moderada o grave o una clase III-IV de la NYHA<sup>4,10</sup>. En este estudio, la incidencia de eventos cardiacos en las 12 mujeres con MCD establecida evaluadas antes del primer embarazo fue alta (42%) a pesar de que todas se encontraban en clase I-II de la NYHA antes del embarazo y con una FEVI media similar a la de las mujeres que no sufrieron complicaciones cardiacas. Cabe destacar que la mayoría de las pacientes con eventos adversos tenían antecedentes de EAC previos al embarazo, lo cual constituye un factor de riesgo<sup>2,11</sup>. En el grupo reducido de 18 mujeres portadoras genéticas pero sin fenotipo de MCD antes del primer embarazo, 3 (17%) contrajeron una MCD sintomática al final de la gestación. No obstante, el embarazo de portadoras genéticas que no sufrieron MCD no se relacionó con EAC. Con la identificación de un número cada vez mayor de mujeres con variantes genéticas que buscan asesoramiento antes de concebir o durante un embarazo, se requieren más estudios para encontrar predictores de la aparición de la enfermedad y estratificar el riesgo de complicaciones cardiacas.

Aunque esta es la mayor cohorte de mujeres con evaluación previa al embarazo, el escaso número de pacientes y la naturaleza

retrospectiva de esta cohorte limitan la fuerza de las conclusiones en un contexto tan complejo como el embarazo y el posparto.

Por último, la incidencia de complicaciones obstétricas y de eventos adversos fetales o neonatales en esta cohorte fue inferior a la descrita antes<sup>4,12</sup>, incluso en mujeres con MCD establecida. Esto podría explicarse por la mejor clase funcional de la NYHA de las pacientes con MCD del estudio<sup>11</sup>.

### Limitaciones

Las limitaciones del estudio son su naturaleza retrospectiva, que no permitió la recogida de parámetros ecocardiográficos antes, durante y después del embarazo de todas las participantes, así como la evaluación repetida de los valores de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), para identificar parámetros que pueden influir en los resultados. Además, el tamaño de la muestra del estudio es pequeño. A un total de 8 mujeres con diagnóstico de MCD durante el primer embarazo o el posparto no se les realizó una evaluación cardiaca antes del embarazo, por lo que no se sabe si ya presentaban MCD. Por último, puesto que todos los centros participantes son de referencia, no puede excluirse un sesgo de selección, en particular entre las portadoras genéticas no afectas que sufrieron complicaciones.

## CONCLUSIONES

Las complicaciones cardíacas durante el embarazo y en los primeros meses del posparto fueron comunes en las pacientes con MCD de origen genético y se relacionaron principalmente con IC. Por el contrario, las complicaciones obstétricas y fetales o neonatales fueron infrecuentes. Las mujeres más vulnerables serían las diagnosticadas al final del embarazo o en los primeros meses tras el parto. Entre las pacientes con MCD establecida, tener antecedentes de EAC antes del embarazo parece ser un factor de riesgo de nuevas complicaciones cardíacas relacionadas con el embarazo. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de ofrecer a las mujeres con MCD de origen genético un asesoramiento preconcepcional apropiado y una vigilancia cardíaca adecuada durante la gestación. A pesar de la tolerancia aparentemente buena del embarazo en las portadoras genéticas no afectas, un grupo de mujeres con predisposición genética desarrollaron MCD durante el embarazo y el posparto. Se necesitan más estudios con un mayor número de futuras madres con MCD de origen genético, así como con portadoras genéticas sanas que estén en riesgo antes del embarazo, para proporcionar una información más precisa y facilitar el asesoramiento en esta creciente población de pacientes.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Estudios de mujeres embarazadas con MCD establecida han notificado complicaciones cardíacas en el 16-39% de los embarazos.
- El número de mujeres con MCD de origen genético es creciente y no se dispone de datos sobre la seguridad del embarazo en esta población.
- Aunque las mujeres con variantes causantes de MCD, asintomáticas y sin fenotipo, parecen tolerar bien el embarazo, se desconoce el impacto del embarazo en la evolución de la enfermedad y el riesgo de complicaciones cardíacas.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se ha observado una incidencia no despreciable de complicaciones cardíacas durante el embarazo o el posparto precoz en pacientes con MCD de origen genético, principalmente relacionadas con IC. Las mujeres con diagnóstico de MCD en las últimas semanas de embarazo o los primeros meses del posparto fueron las más vulnerables.
- En este estudio, el antecedente de eventos adversos cardíacos antes del embarazo es un factor de riesgo de nuevas complicaciones cardíacas.
- Un grupo reducido de mujeres portadoras sanas contrajeron MCD sintomática durante el embarazo y el posparto, lo que subraya la necesidad de identificar factores predictores de la aparición de la enfermedad en estas pacientes.
- Estos resultados refuerzan la necesidad de que las mujeres con MCD de origen genético o con predisposición genética a esta enfermedad reciban asesoramiento preconcepcional adecuado y vigilancia cardíaca estrecha durante el embarazo y el posparto.

## FINANCIACIÓN

P. Chmielewski y G. Truszkowska recibieron una subvención DETECTIN-HF del marco ERA-CVD, NCBI. M. Kubánek recibió una subvención de investigación de MH CZ (NV19-08-00122), MH CZ-DRO (IKEM, IN 23.001) y del proyecto del *National Institute for Research of Metabolic and Cardiovascular Diseases* (Programa EXCELES, Proyecto n.º LX22NPO5104), financiado por los fondos *Next Generation* de la Unión Europea. L.R. Lopes recibió un premio (MR/T005181/1) de la *Clinical Academic Research Partnership* (CARP) MRC (UK). MA Restrepo-Córdoba recibió una subvención de SEC-ROVI para la promoción de la investigación en insuficiencia cardíaca del Departamento de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. P. García-Pavía y M. Hazebroek recibieron financiación del programa *Pathfinder Cardiogenomics* del Consejo de Innovación Europea de la Unión Europea (proyecto DCM-NEXT; número de proyecto: 101.115.416). El CNIC es financiado por el ISCIII, el MCIN, la Fundación Procnic y el Programa de los Centros de Excelencia Severo Ochoa (CEX2020-001041-S). El Hospital Universitario Puerta de Hierro, el Hospital Universitario Virgen del Rocío, la *Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina*, el *Institute for Clinical and Experimental Medicine*, el *Maastricht University Medical Center*, el *Expert Center for Rare Genetic Cardiovascular Diseases* y el *Emergency Institute for Cardiovascular Diseases* son miembros de la *European Reference Network for Rare, Low Prevalence, and Complex Diseases of the Heart* (ERN GUARD-Heart).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El comité de ética local aprobó el estudio y no exigió el consentimiento informado de las pacientes.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial para la preparación de este artículo.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores confirman las siguientes contribuciones al artículo: Idea y diseño del estudio: M.A. Restrepo-Córdoba, P. García-Pavía. Adquisición, análisis, o interpretación de los datos: todos los autores. Redacción del artículo: M.A. Restrepo-Córdoba, P. García-Pavía. Revisión crítica del artículo por contenido intelectual importante: todos los autores. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo. Todos los autores han asegurado que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del artículo se han investigado y resuelto de modo apropiado.

## CONFLICTO DE INTERESES

P. García-Pavía es editor asociado de *Rev Esp Cardiol*. Se ha seguido el procedimiento editorial de la Revista para asegurar la gestión imparcial del artículo. Los demás autores afirman no tener ningún conflicto de intereses.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.04.002>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van Tintelen JP, Pieper PG, Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res*. 2014;101:571–578.
2. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silversides CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:396–410.
3. Krul SPJ, van der Smagt JJ, van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, van Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:584–594.
4. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:45–52.
5. Sliwa K, Bauersachs J, Arany Z, Spracklen TF, Hilfiker-Kleiner D. Peripartum cardiomyopathy: from genetics to management. *Eur Heart J*. 2021;42:3094–3102.
6. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850–1858.
7. Peters S, James PA, Fatkin D, Zentner D. Pregnancy Outcomes in Females With Dilated Cardiomyopathy–Associated Rare Genetic Variants. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15:e003540.
8. Castrini AI, Skjølsvik E, Estensen ME, et al. Pregnancy and Progression of Cardiomyopathy in Women With LMNA Genotype-Positive. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e024960.
9. Goli R, Li J, Brandimarto J, et al. Genetic and Phenotypic Landscape of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;143:1852–1862.
10. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silversides CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:502–516.
11. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:3165–3241.
12. Siu SC, Colman JM, Sorensen S, et al. Adverse Neonatal and Cardiac Outcomes Are More Common in Pregnant Women With Cardiac Disease. *Circulation*. 2002;105:2179–2184.