

Comentario editorial

Embarazo en mujeres con variantes genéticas de miocardiopatía dilatada

Pregnancy in women with genetic variants of dilated cardiomyopathy

Luis Ruiz-Guerrero^a y Francisco González-Vílchez^{a,b,c,*}^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España^b Grupo de Investigación Cardiovascular, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España^c Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

Historia del artículo:

Recibido el 9 de junio de 2024

Aceptado el 20 de junio de 2024

On-line el 27 de junio de 2024

La genética se ha establecido como una herramienta diagnóstica fundamental en ciertos contextos clínicos y da un impulso extraordinario en la investigación cardiovascular. Sin embargo, desde que está incluida en nuestra práctica clínica, crea nuevos y complejos desafíos en el abordaje de nuestros pacientes. En un artículo publicado recientemente en *Revista Española de Cardiología*, Restrepo-Córdoba et al.¹ describen una cohorte de 48 mujeres en edad reproductiva (27 ± 5 años) y con historia gestacional (83 embarazos a término), portadoras de variantes genéticas asociadas a miocardiopatía dilatada (MCD). En esta población descrita, 30 de las 48 presentaban un fenotipo compatible con MCD en la primera valoración y 3 de las 18 portadoras asintomáticas desarrollaron el fenotipo a lo largo del seguimiento.

El trabajo de Restrepo-Córdoba et al., con las dificultades propias de la obtención de registros amplios en este tipo de escenarios, pone en valor el papel de la genética en la prevención de la enfermedad cardiovascular en el embarazo y esboza la historia natural de la MCD de origen hereditario¹. En este sentido, cabe extraer tres grandes reflexiones de este trabajo: primera, cómo podemos aprovechar la información que nos brinda el estudio genético; segunda, qué implica, en términos de riesgo materno-fetal, la MCD de origen hereditario o su predisposición genética a padecerla, y tercera, cómo podemos prevenir o reducir dicho riesgo para la madre y su descendencia.

LA VALIOSA INFORMACIÓN DE GENOTIPO

El uso de los estudios genéticos como parte del cribado en cascada de la MCD convierte en una cuestión cada vez más habitual el consejo genético y reproductivo de nuestras pacientes. Sin embargo, en este registro, reflejo de la práctica en vida real, tan solo 30 de las 48 mujeres recibieron una valoración cardiológica antes de su primer embarazo. La genética como predictor de riesgo de desarrollo de enfermedad nos permite un seguimiento más preciso y personalizado de estos pacientes. En esta cohorte, el gen causal

más prevalente es *TTN* (18 de los 48 individuos), seguido de *BAG3* y *LMNA* (6 cada uno). Está por ver, ante la falta de registros de este tipo y de recomendaciones en las guías, cuál sería la mejor forma de lograr un seguimiento y una prevención adecuados, quizás también según las características de las variantes (penetrancia, expresividad y gravedad de la cardiopatía), para evitar los eventos adversos o el desenmascaramiento del fenotipo mediado por las injerencias del embarazo.

Parte fundamental del consejo reproductivo es el diagnóstico genético preimplantacional. Dentro de la información que deben recibir las parejas con una cardiopatía genética determinada y deseo gestacional, está la posibilidad de que su descendencia no herede la predisposición genética. Como también ejemplifica este registro, faltan datos en lo que respecta al número de pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida con selección de embriones. Se desconoce cómo afectan a este subgrupo de pacientes los tratamientos de estimulación ovárica y demás métodos hormonales dirigidos a la fecundación *in vitro*.

LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO MATERNO-FETAL

En este registro retrospectivo, el embarazo y el puerperio se asociaron con una tasa muy significativa de eventos. Un 31% de las mujeres presentaron un evento cardiovascular adverso y un 14%, una complicación obstétrica o fetal. Además, durante el embarazo y hasta los primeros 6 meses posparto, 3 de las 18 gestantes portadoras asintomáticas en la evaluación pregestacional manifestaron el fenotipo de MCD.

Sufrieron eventos cardíacos solo las gestantes portadoras del fenotipo de MCD. En estas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la primera evaluación se encontraba moderadamente deprimida ($42 \pm 6\%$) y la clase funcional de la *New York Heart Association* era I o II. En el grupo de pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo moderadamente reducida (30-45%), correspondiente al tipo III de la Organización Mundial de la Salud, se estima una tasa de eventos cardíacos maternos entre el 10 y el 27%. Aunque en este supuesto la gestación no está contraindicada en términos absolutos, se debe individualizar la decisión y es fundamental el consejo de un experto². Estudios como el del grupo de Restrepo-Córdoba et al.¹ serán fundamentales en el futuro para adecuar las recomendaciones en materia de consejo reproductivo en la MCD

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cargvf@gmail.com (F. González-Vílchez).

✉ @LRGuerr

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.06.007>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

hereditaria. Teniendo en cuenta que la edad media de la cohorte se encontraba por debajo de la media de edad gestacional en países desarrollados (en 2022, la media de edad al primer embarazo, según datos del Instituto Nacional de Estadística de España, se situaba en 31,5 años) y que el retraso en la edad reproductiva supone un claro aumento del riesgo materno-fetal, es posible que todas estas estimaciones pudieran estar subestimadas y el problema sea aún más relevante desde el punto de vista clínico. Esto, aunque no de forma estadísticamente significativa, queda ejemplificado en el análisis de la media de edad al parto, cuando se compara en el estudio a las gestantes que padecieron eventos adversos cardíacos (30 ± 6 años) frente a las que no (28 ± 5 años).

LA PREVENCIÓN Y LA REDUCCIÓN DEL RIESGO MATERNO-FETAL

En el momento de publicarse este editorial, no se dispone de suficiente evidencia de que un tratamiento farmacológico pueda evitar la aparición del fenotipo o prevenir la disfunción y dilatación del ventrículo izquierdo en pacientes con MCD genéticamente determinada. En estos casos nos limitamos a un seguimiento periódico estructurado. En la cohorte del artículo de Restrepo-Córdoba et al.¹, se mantuvo el tratamiento con bloqueadores beta en 3 de las 7 pacientes que lo estaban recibiendo antes del embarazo y se retiró el tratamiento de bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en estas 7 gestantes que lo recibían. En otras 2 pacientes se inició tratamiento con bloqueadores beta. Esto refleja una vez más la limitación en cuanto a tratamiento farmacológico por ausencia de evidencia. Por otra parte, también muestra la dificultad de prescribir tratamiento con potencial teratogénico para el feto. El tratamiento de los eventos cardiovasculares se reduce a un seguimiento muy estrecho del paciente en alto riesgo y al tratamiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca con diuréticos y de las arritmias con bloqueadores beta.

Vistas las limitaciones terapéuticas, es primordial el seguimiento mediante un equipo multidisciplinario, constituido por obstetras, anestesiólogos, cardiólogos y neonatólogos, además de un seguimiento estrecho durante todo el puerperio, dado el riesgo de eventos en los primeros 6 meses tras el parto. Siempre que sea

posible, se prefiere la vía vaginal para el parto, salvo indicación por causa obstétrica o por insuficiencia cardíaca refractaria³. Restrepo-Córdoba et al. registraron un total de 56 partos, de los cuales 18 fueron por cesárea (10 por indicación cardiológica) y 38 por vía vaginal sin complicaciones¹.

El embarazo, como proceso fisiológico y vital, concurre en esta ocasión como participante en el proceso de desarrollo y evolución de la MCD de origen genético, a través de cambios y mecanismos de los que hay muy poco conocimiento. A pesar de que su efecto aditivo sobre una predisposición genética (hipótesis de Knudson o *two-hit*) se atribuye a los cambios adaptativos del sistema cardiovascular, estamos huérfanos de evidencia científica o de una diana terapéutica clara sobre la que actuar. Por el momento, habrá que concentrarse en el diagnóstico precoz, la adecuada detección de posibles candidatas para cribado y el pertinente consejo reproductivo. Esfuerzos como el que supone el presente estudio se nos antojan fundamentales para comenzar la vía de la evidencia en este campo.

FINANCIACIÓN

Este manuscrito se ha realizado sin financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Restrepo-Córdoba MA, Chmielewski P, Truszkowska G, et al. Pregnancy in women with dilated cardiomyopathy genetic variants. *Rev Esp Cardiol*. 2024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2024.04.002>.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:3165-3241.
3. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domenech A, et al. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? *Heart*. 2015;101:530-536.