

Artículo especial

Guía ESC 2018 sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el Tratamiento de las Enfermedades Cardiovasculares durante el Embarazo

Avalado por la *International Society of Gender Medicine (IGM)*, el *German Institute of Gender in Medicine (DGesGM)*, la *European Society of Anaesthesiology (ESA)* y la *European Society of Gynecology (ESG)*

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Vera Regitz-Zagrosek* (coordinadora) (Alemania), Jolien W. Roos-Hesselink* (coordinadora) (Países Bajos), Johann Bauersachs (Alemania), Carina Blomström-Lundqvist (Suecia), Renata Cífková (República Checa), Michele De Bonis (Italia), Bernard Jung (Francia), Mark Richard Johnson (Reino Unido), Ulrich Kintscher (Alemania), Peter Kranke^o (Alemania), Irene Marthe Lang (Austria), Joao Morais (Portugal), Petronella G. Pieper (Países Bajos), Patrizia Presbitero (Italia), Susanna Price (Reino Unido), Giuseppe M.C. Rosano (Reino Unido/Italia), Ute Seeland (Alemania), Tommaso Simoncini^{oo} (Italia), Lorna Swan (Reino Unido) y Carole A. Warnes (Estados Unidos)

Revisores del documento: Christi Deaton (Coordinador revisor de las CPG) (Reino Unido), Iain A. Simpson (Coordinador revisor de las CPG) (Reino Unido), Victor Aboyans (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Emanuele Barbato (Italia), Pavel Caldal^{oo} (República Checa), Antonio Coca (España), Ioan Mircea Coman (Rumanía), Julie De Backer (Bélgica), Victoria Delgado (Países Bajos), Giovanni Di Salvo (Reino Unido), Samantha Fitzsimmons (Reino Unido), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Madalina Garbi (Reino Unido), Sofie Gevaert (Bélgica), Gerhard Hindricks (Alemania), Guillaume Jondeau (Francia), Jolanda Kluin (Países Bajos), Christos Lionis (Grecia), Theresa A. McDonagh (Reino Unido), Pascal Meier (Reino Unido/Suiza), Philip Moons (Bélgica), Antonis Pantazis (Reino Unido), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Bianca Rocca (Italia), Marco Roffi (Suiza), Stephan Rosenkranz (Alemania), Andrea Sarkozy (Bélgica), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Candice K. Silversides (Canadá), Karen Sliwa (Sudáfrica), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Juan Tamargo (España), Sara Thorne (Reino Unido), Marc Van de Veldel^o (Bélgica), Bryan Williams (Reino Unido) y José Luis Zamorano (España).

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<http://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.12.003>

*Autores para correspondencia:

Vera Regitz-Zagrosek, Charité Universitaetsmedizin Berlin, Institute for Gender in Medicine, CCR, DZHK, partner site Berlin, Hessische Str 3-4, 10115 Berlín, Alemania. Tel.: +49 30 450 525 288, fax: +49 30 450 7 525 288.

Correo electrónico: vera.regitz-zagrosek@charite.de (V. Regitz-Zagrosek).

Jolien W. Roos-Hesselink, Department of Cardiology, Erasmus Medical Center Rotterdam, Dr. Molewaterplein 40, 3015CGD Rotterdam, Países Bajos. Tel.: +31 10 7032432.

Correo electrónico: j.roos@erasmusmc.nl (J.W. Roos-Hesselink).

^oEn representación de la *European Society of Anaesthesiology (ESA)*.

^{oo}En representación de la *European Society of Gynecology (ESG)*.

Los revisores de los Comités de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (GPC) y de las sociedades nacionales se enumeran en el Apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)* y *Heart Failure Association (HFA)*.

Consejos: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council on Cardiovascular Primary Care*, *Council on Hypertension* y *Council on Valvular Heart Disease*.

Grupos de Trabajo: Enfermedades vasculares periféricas y de la aorta, Farmacoterapia cardiovascular, Cirugía cardiovascular, Cardiopatía congénita en el adulto, Enfermedades del miocardio y el pericardio, Circulación pulmonar y función ventricular derecha y Trombosis.

El contenido de esta guía de práctica clínica de la ESC se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Las declaraciones de conflicto de intereses de todos los expertos que han participado en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia médica y científica disponibles en el momento de su publicación. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o documento de consenso de expertos publicados por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

© 2018 *European Society of Cardiology* y *European Society of Hypertension*. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Palabras clave:

Embarazo • Enfermedad cardiovascular • Evaluación del riesgo • Tratamiento • Cardiopatías congénitas • Valvulopatías • Hipertensión • Insuficiencia cardíaca • Arritmias • Hipertensión pulmonar • Enfermedad aórtica • Miocardiopatía • Tratamiento farmacológico • Farmacología

TABLA DE CONTENIDOS

Índice.....	2
Lista de tablas	3
Abreviaturas.....	3
1. Preámbulo	4
2. Introducción	5
2.1. ¿Por qué se necesita una nueva guía sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en el embarazo?	5
2.2. Nuevo formato de la guía	5
2.3. ¿Por qué es importante esta guía?	5
2.4. Métodos	5
2.5. ¿Qué hay de nuevo en la guía 2018 sobre ECV durante el embarazo?	6
3. Consideraciones generales	7
3.1. Epidemiología	7
3.2. Adaptaciones fisiológicas al embarazo	7
3.3. Asesoramiento previo al embarazo	7
3.3.1. Riesgos cardiovasculares para la madre.....	7
3.3.2. Riesgos obstétricos y para el feto	8
3.3.3. Equipo multidisciplinar de atención a las cardiopatías en el embarazo.....	9
3.4. Diagnóstico cardiovascular en el embarazo.....	9
3.4.1. Electrocardiografía	9
3.4.2. Ecocardiografía	9
3.4.3. Prueba de esfuerzo.....	9
3.4.4. Exposición a radiación ionizante	10
3.4.5. Radiografía de tórax y tomografía computarizada	10
3.4.6. Cateterismo cardíaco	10
3.4.7. Resonancia magnética.....	10
3.5. Pruebas genéticas y asesoramiento	10
3.5.1. Diagnóstico prenatal	11
3.6. Valoración del feto	11
3.6.1. Cribado de cardiopatía congénita	11
3.6.2. Valoración del bienestar fetal.....	11
3.7. Intervenciones en la madre durante el embarazo.....	11
3.7.1. Tratamiento percutáneo	11
3.7.2. Cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar	11
3.8. Momento y modo del parto: riesgo para la madre y el feto	11
3.8.1. Momento del parto	12
3.8.2. Inducción del trabajo de parto	12
3.8.3. Parto vaginal o por cesárea.....	12
3.8.4. Parto de las mujeres anticoaguladas (no se incluyen las prótesis mecánicas; véase la sección 5).....	12
3.8.5. Parto urgente de mujeres anticoaguladas	12
3.8.6. Monitorización hemodinámica durante el parto	12
3.8.7. Anestesia/analgesia	12
3.8.8. Parto.....	12
3.8.9. Cesárea de urgencia (<i>perimortem</i>)	12
3.8.10. Cuidados posparto.....	13
3.8.11. Lactancia materna	13
3.9. Endocarditis infecciosa.....	13
3.9.1. Profilaxis	13
3.9.2. Diagnóstico y evaluación del riesgo	13
3.9.3. Tratamiento	13
3.10. Métodos anticonceptivos, interrupción del embarazo y fertilización <i>in vitro</i>	13
3.10.1. Métodos anticonceptivos	13
3.10.2. Esterilización	14
3.10.3. Métodos de interrupción del embarazo.....	14
3.10.4. Fertilización <i>in vitro</i>	14
3.11. Recomendaciones	14
4. Cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar	15
4.1. Introducción	15
4.2. Hipertensión pulmonar y síndrome de Eisenmenger.....	15
4.2.1. Hipertensión pulmonar.....	15
4.2.2. Síndrome de Eisenmenger.....	15
4.2.3. Cardiopatías cianóticas sin hipertensión pulmonar.....	16
4.3. Defectos cardíacos congénitos específicos.....	16
4.3.1. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	16
4.3.2. Comunicación interauricular	16
4.3.3. Comunicación interventricular	16
4.3.4. Comunicación auriculoventricular	16
4.3.5. Coartación aórtica	16
4.3.6. Enfermedad de la válvula pulmonar y el tracto de salida del ventrículo derecho.....	17
4.3.7. Estenosis aórtica congénita	17
4.3.8. Tetralogía de Fallot	17
4.3.9. Malformación de Ebstein.....	17
4.3.10. Transposición de grandes vasos	17
4.3.11. Transposición de grandes vasos corregida congénitamente	18
4.3.12. Circulación de Fontan.....	18
4.4. Recomendaciones	18
5. Enfermedades de la aorta	19
5.1. Riesgo para la madre y el feto	19
5.2. Síndromes específicos.....	19
5.2.1. Síndrome de Marfan	19
5.2.2. Válvula aórtica bicúspide	19
5.2.3. Síndrome vascular de Ehlers-Danlos	19
5.2.4. Síndrome de Turner.....	19
5.2.5. Otras aortopatías autosómicas dominantes	19
5.3. Tratamiento.....	19
5.3.1. Seguimiento y tratamiento médico.....	19
5.3.2. Intervenciones	20
5.3.3. Parto.....	20
5.4. Recomendaciones	20
6. Valvulopatías	21
6.1. Lesiones valvulares estenóticas.....	21
6.1.1. Estenosis mitral.....	21
6.1.2. Estenosis aórtica	22
6.2. Lesiones regurgitantes	22
6.2.1. Insuficiencia mitral y aórtica.....	22
6.2.2. Insuficiencia tricuspídea	23
6.3. Fibrilación auricular valvular (válvulas nativas)	23
6.4. Válvulas protésicas	23
6.4.1. Elección de la prótesis valvular	23
6.4.2. Riesgo del embarazo con bioprótesis	23
6.5. Prótesis mecánicas y anticoagulación	23
6.5.1. Riesgo materno	23
6.5.2. Riesgo obstétrico y para el feto	24
6.5.3. Tratamiento.....	24
6.6. Recomendaciones	26
7. Enfermedad coronaria.....	27
7.1. Etiología	27
7.2. Presentación y diagnóstico.....	28
7.3. Tratamiento	28
7.4. Tratamiento farmacológico	28
7.5. Intervención	28
7.5.1. Elección del tipo de <i>stent</i> y tratamiento antiplaquetario.....	28
7.6. Enfermedad coronaria previa	28
7.7. Trabajo de parto y parto	28
7.8. Recomendaciones	28
8. Miocardiopatías e insuficiencia cardíaca	29
8.1. Miocardiopatía periparto	29
8.1.1. Diagnóstico	29
8.1.2. Pronóstico y asesoramiento	29
8.2. Miocardiopatía dilatada	29

8.2.1. Pronóstico y asesoramiento.....	29
8.3. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca durante y después del embarazo	29
8.3.1. Insuficiencia cardiaca aguda/subaguda y <i>shock</i> cardiogénico durante o después del embarazo	29
8.3.2. Bromocriptina y miocardiopatía periparto	30
8.3.3. Dispositivos y trasplante	30
8.3.4. Anticoagulación	32
8.3.5. Parto y lactancia.....	32
8.4. Miocardiopatía hipertrofica.....	32
8.4.1. Tratamiento.....	32
8.4.2. Parto	32
8.5. Recomendaciones	32
9. Arritmias	33
9.1. Introducción	33
9.2. Riesgo para la madre	33
9.3. Riesgo obstétrico y para el feto.....	33
9.4. Taquicardia supraventricular.....	33
9.5. Fibrilación auricular y <i>flutter</i> auricular	33
9.5.1. Anticoagulación	33
9.6. Taquicardia ventricular	34
9.7. Bradiarritmia	34
9.7.1. Disfunción del nódulo sinusal.....	34
9.7.2. Bloqueo auriculoventricular	34
9.8. Intervenciones.....	35
9.8.1. Cardioversión eléctrica	35
9.8.2. Ablación por catéter	35
9.8.3. Desfibrilador automático implantable y estimulación	35
9.9. Recomendaciones	35
10. Trastornos hipertensivos	36
10.1. Diagnóstico y evaluación del riesgo	36
10.1.1. Determinación de la presión arterial	36
10.1.2. Pruebas de laboratorio	36
10.2. Definición y clasificación de la hipertensión en el embarazo	36
10.3. Prevención de la hipertensión y la preeclampsia	36
10.4. Tratamiento de la hipertensión en el embarazo.....	37
10.4.1. Antecedentes.....	37
10.4.2. Tratamiento no farmacológico	37
10.4.3. Tratamiento farmacológico.....	37
10.5. Parto	37
10.6. Pronóstico después del embarazo	37
10.6.1. Presión arterial en el posparto	37
10.6.2. Hipertensión y lactancia	37
10.6.3. Riesgo de recurrencia de trastornos hipertensivos en un embarazo posterior	38
10.6.4. Consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la hipertensión gestacional	38
10.6.5. Tratamiento de fertilidad.....	38
10.7. Recomendaciones.....	38
11. Tromboembolia venosa durante el embarazo y el puerperio	38
11.1. Epidemiología y riesgo materno	38
11.2. Factores de riesgo de tromboembolia venosa relacionada con el embarazo y estratificación del riesgo	38
11.3. Prevención de la tromboembolia venosa	39
11.4. Tratamiento de la tromboembolia venosa aguda	39
11.4.1. Embolia pulmonar	39
11.4.2. Trombosis venosa profunda aguda	39
11.5. Recomendaciones.....	40
11.5.1. Tratamiento del parto	40
12. Fármacos durante el embarazo y la lactancia	41
12.1. Principios generales	41
12.1.1. Farmacocinética en el embarazo	41
12.1.2. Clases de fármacos en el embarazo.....	41
12.2. Clasificación según la FDA.....	42

12.3. Bases de datos de internet	43
12.4. Industria farmacéutica	43
12.5. Recomendaciones	43
13. Lagunas en la evidencia.....	52
14. Mensajes clave.....	53
15. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no	54
16. Apéndice	56
Bibliografía	56

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clases de recomendación.....	5
Tabla 2. Niveles de evidencia	5
Tabla 3. Clasificación del riesgo cardiovascular materno de la Organización Mundial de la Salud modificada	8
Tabla 4. Predictores de eventos maternos y neonatales	9
Tabla 5. Enfermedades aórticas	20
Tabla 6. Niveles de vigilancia recomendados para el momento del parto de mujeres con arritmias	34
Tabla 7. Fármacos y datos de seguridad	43

Abreviaturas

ABC: área bajo la curva
ACM: asistencia circulatoria mecánica
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoideo
AV: auriculoventricular
AVK: antagonistas de la vitamina K
BCC: bloqueador de los canales del calcio
CAC: cociente albúmina:creatinina
CIA: comunicación interauricular
CIV: comunicación interventricular
CoA: coartación de aorta
DAI: desfibrilador automático implantable
DAP: desfibrilador automático portátil
DCE-RE: disección coronaria espontánea relacionada con el embarazo
DE: desviación estándar
DHMR: dosis humana máxima recomendada
DHR: dosis humana recomendada
EA: estenosis aórtica
EC: enfermedad coronaria
ECA: enzima de conversión de la angiotensina
ECG: electrocardiograma
ECV: enfermedad cardiovascular
EHAT: enfermedad hereditaria de la aorta torácica
EI: endocarditis infecciosa
EM: estenosis mitral
EP: embolia pulmonar
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
EVP: estenosis de la válvula pulmonar
FA: fibrilación auricular
FDA: <i>Food and Drug Administration</i>
FE: fracción de eyección
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GC: gasto cardiaco
GPC: Guías de Práctica Clínica
HAP: hipertensión arterial pulmonar
HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada
 HP: hipertensión pulmonar
 i.v.: intravenoso
 IAM: infarto agudo de miocardio
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
 IC: insuficiencia cardiaca
 IC95%: intervalo de confianza del 95%
 ICA: insuficiencia cardiaca aguda
 IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 IMC: índice de masa corporal
 IMi: insuficiencia mitral
 INR: razón internacional normalizada
 INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina
 IT: insuficiencia tricuspídea
 ITA: índice de tamaño aórtico
 KLH: hemocianina extraída de la lapa californiana
 MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
 MCD: miocardiopatía dilatada
 MCH: miocardiopatía hipertrófica
 MCP: miocardiopatía periparto
 MSC: muerte súbita cardiaca
 NT-proBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral
 NYHA: *New York Heart Association*
 OMSm: clasificación de la Organización Mundial de la Salud, modificada
 OR: *odds ratio*
 PA: presión arterial
 PAD: presión arterial diastólica
 PAP: presión arterial pulmonar
 PAS: presión arterial sistólica
 PGE: prostaglandina E
 PLLR: *Pregnancy and Lactation Labelling Rule* (norma de la FDA para el etiquetado en embarazo y lactancia)
 RM: resonancia magnética
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
 SFA: *stent* farmacológico
 sFlt1: tirosinasa 1 soluble de tipo fms
 SHEO: síndrome de hiperestimulación ovárica
 SQTL: síndrome del QT largo
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
 TA: taquicardia auricular
 TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo
 TC: tomografía computarizada
 TdP: *torsade de pointes*
 TEV: tromboembolia venosa
 TGA: transposición de grandes arterias
 TSV: taquicardia supraventricular
 TSVP: taquicardia supraventricular paroxística
 TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado
 TV: taquicardia ventricular
 TVP: trombosis venosa profunda
 UCI: unidad de cuidados intensivos
 VD: ventrículo derecho
 VI: ventrículo izquierdo
 WPW: Wolff-Parkinson-White

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia de tratamiento posible para un paciente en particular que sufre una enfermedad determinada. Las GPC y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona encargada de sus cuidados.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, ha publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este grupo de trabajo han sido seleccionados por la ESC, incluidos representantes de grupos de trabajo de especialidades relevantes, en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados han realizado una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el tratamiento de una enfermedad determinada según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC (CGPC). Se ha realizado una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que incluye la evaluación de la relación riesgo/beneficio. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular se han sopesado y clasificado según escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los expertos de los paneles de redacción y revisión han declarado por escrito en formularios de conflicto de intereses cualquier relación que se pueda considerar una fuente de conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se han agrupado en un único documento y pueden consultarse en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Cualquier modificación en las declaraciones de conflicto de intereses que surja durante el periodo de redacción tiene que ser notificada a la ESC y actualizada. El informe del grupo de trabajo ha sido financiado en su totalidad por la ESC y se ha desarrollado sin ninguna participación de la industria.

El CGPC supervisa y coordina la preparación de nuevas guías y actualizaciones. El CGPC es responsable también de la promoción de estas guías. Las guías de la ESC se someten a un extenso proceso de revisión por el CGPC y expertos externos. Después de las pertinentes revisiones, son aprobadas por todos los expertos involucrados en el grupo de trabajo. El documento final es aprobado por el CGPC para su publicación en *European Heart Journal*. La presente guía se ha elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias médicas y científicas disponibles en el momento de su redacción.

La tarea de elaboración de esta actualización de la ESC también incluye la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones, como versiones reducidas de bolsillo, diapositivas con resúmenes, folletos con los principales mensajes y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas, por lo cual, cuando sea necesario, debe consultarse la versión íntegra, que se encuentra disponible gratuitamente en la página web de la ESC dentro de la pestaña de *European Heart Journal*. Se recomienda a las sociedades nacionales de la ESC promocionar, traducir e implementar las guías de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha

Tabla 1
Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

©ESC 2018

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2018

demonstrado que la plena aplicación de las recomendaciones clínicas influye favorablemente en los resultados clínicos.

Es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica en la vida real se corresponde con las recomendaciones de las guías y, de esta forma, se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su diseminación e implementación en la práctica clínica.

Se anima a los profesionales de la salud a tomar en plena consideración las recomendaciones de las guías y las actualizaciones de la ESC cuando ejerzan su juicio clínico, así como a la hora de establecer e implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, los documentos del CGPC no pueden anular la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar las decisiones más adecuadas a las circunstancias de cada paciente individual, después de consultarlo con el propio paciente y, cuando sea adecuado o necesario, con su representante legal. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar las normativas y regulaciones aplicables a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ¿Por qué se necesita una nueva guía sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en el embarazo?

Debido a que la versión previa de esta guía se publicó en 2012, se ha acumulado evidencia nueva, especialmente en técnicas diagnósticas, evaluación del riesgo y uso de fármacos cardiovasculares. Como consecuencia, ha sido necesario revisar las recomendaciones.

2.2. Nuevo formato de la guía

La nueva guía se ha adaptado para facilitar su uso en la práctica clínica y satisfacer lo requerido por los lectores centrándola en unas recomendaciones condensadas y claras. Al final de cada sección, el párrafo «Recomendaciones» resume los aspectos esenciales. En la sección 13 se enumeran las «lagunas en la evidencia» para proponer temas de futura investigación. Esta guía está armonizada con la publicación simultánea del capítulo sobre el tratamiento de las enfermeda-

des cardiovasculares (ECV) durante el embarazo del libro de texto de Cardiología de la ESC (<http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199566990.001.0001/med-9780199566990-chapter-33>). Se puede encontrar información sobre los antecedentes y una discusión detallada de los datos que han servido de base para estas recomendaciones en el correspondiente capítulo del libro.

2.3. ¿Por qué es importante esta guía?

El 1-4% de los embarazos se complican por enfermedades de la madre. En la mayoría de los países, hay pocos datos nuevos sobre la prevalencia y la incidencia de las cardiopatías relacionadas con el embarazo. El síndrome de muerte súbita del adulto, la miocardiopatía periparto, la disección aórtica y el infarto de miocardio fueron las causas de muerte materna más frecuentes en el Reino Unido en el periodo 2006-2008¹⁻⁵. Conocer los riesgos asociados con las ECV durante el embarazo y su tratamiento en mujeres embarazadas con enfermedades preexistentes serias tiene una importancia fundamental para el asesoramiento de las pacientes antes del embarazo⁶. Debido a que las medidas afectan no solo a la madre, sino también al feto, el objetivo debe ser el tratamiento óptimo de ambos. Un tratamiento favorable para la madre puede ocasionar daño al feto, y en casos extremos, las medidas de tratamiento que protegen la supervivencia de la madre podrían causar la muerte del feto. Por otra parte, los tratamientos para proteger al niño podrían producir un resultado que no sea óptimo para la madre. Debido a que los estudios prospectivos o aleatorizados son escasos, las recomendaciones de esta guía corresponden principalmente al nivel de evidencia C. Por lo tanto, se necesita urgentemente disponer de registros y estudios prospectivos para mejorar el conocimiento actual⁴⁷. En Europa, el registro *Registry Of Pregnancy And Cardiac disease* (ROPAC) de la ESC y la red *European Surveillance of Congenital Anomalies* están aportando datos importantes sobre la epidemiología y la exposición farmacológica durante el embarazo⁴⁸.

2.4. Métodos

La presente guía de la ESC se basa en la previa sobre el tratamiento de las ECV durante el embarazo⁹, la búsqueda sistemática de la literatura médica en el periodo 2011-2016 en la base de datos de los *National Health Institutes* de Estados Unidos (PubMed) y en las publicaciones y recomendaciones recientes de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology*¹⁰. Además, se han tenido en cuenta las guías de la ESC publicadas en 2012-2015 sobre cardiopatías congénitas, enfermedades aórticas, valvulopatías, miocardiopatías e insuficiencia cardiaca (IC), enfermedad coronaria (EC), hipertensión, enfermedad del pericardio, hipertensión pulmonar (HP), endocarditis infecciosa (EI), arritmias ventriculares y síndrome coronario agudo (SCA), así como sobre tratamiento del cáncer y toxicidad cardiovascular, dislipemias, fibrilación auricular (FA) y prevención de la ECV publicadas en 2016 (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelineshomepage>).

2.5. ¿Qué hay de nuevo en la guía ESC 2018 sobre enfermedades cardiovasculares en el embarazo?

Recomendaciones revisadas y selección de las recomendaciones nuevas	
Comentario/comparación con la versión de 2011	2018
Refuerzo de la clasificación del riesgo materno de la OMSm	Se recomienda evaluar el riesgo de toda mujer con cardiopatía en edad fértil y antes de la concepción mediante la clasificación OMSm de riesgo materno ¹¹ (I C)
Actualización de la clase de recomendación; las pacientes con EM grave deben someterse a intervención antes del embarazo	Se recomienda la intervención antes del embarazo para las pacientes con EM y un área valvular < 1,0 cm ² (I C)
En 2011, se recomendaba anticoagulación oral durante el segundo y el tercer trimestre hasta la semana 36. Ahora se dan recomendaciones separadas para el tratamiento con AVK a dosis bajas y altas durante el segundo y el tercer trimestre	Se recomienda tratamiento con AVK durante el segundo y el tercer trimestre hasta la semana 36 para las mujeres que necesitan una dosis baja (dosis baja de AVK: warfarina < 5 mg/día, fenprocumona < 3 mg/día o acenocumarol < 2 mg/día) (I C)
Se suprime el sotalol	Se recomienda flecainida o propafenona para la prevención de la TSV en pacientes con síndrome de WPW ¹² (I C)
Se cambia de HNF a HBPM para las pacientes en riesgo. Se introduce la dosificación basada en el peso corporal	La HBPM es el fármaco de elección para la prevención y el tratamiento de la TEV de toda paciente embarazada ¹³ (I B). Se recomienda establecer la dosis terapéutica de HBPM según el peso corporal ¹⁴
Cambios: ahora se recomienda el ajuste de la dosis de HNF o HBPM en las primeras 36 h	Para las embarazadas en tratamiento con HBPM o HNF, se recomienda monitorizar semanalmente la concentración de anti-Xa o el TTPa con ajuste de dosis (en las primeras 36 h) (I C)
Actualización de la recomendación: de IIb a IIa	Se debe considerar la ablación por catéter con sistemas de cartografía electroanatómica en centros con experiencia en los casos de TSV resistente a fármacos o mal tolerada ¹⁵⁻¹⁷ (IIa C)
Se cambia de dímero D a imagenología como primera opción exploratoria, ya que los primeros son poco fiables durante el embarazo	Se debe considerar la venografía por RM para el diagnóstico de la TEV cuando la ecografía de compresión sea negativa ¹⁸ (IIa C)
En 2011 se usaron las categorías A-X de la FDA para todos los fármacos	Ya no se recomienda la toma de decisiones basada en las categorías previas de la FDA (III C)
Se suprime «la cirugía previa al embarazo». Ahora también hay información sobre el síndrome de Turner con diámetro aórtico corregido por el área de superficie corporal	No se recomienda el embarazo a las pacientes con dilatación aórtica grave (enfermedades hereditarias de la aorta torácica, como el síndrome de Marfan > 45 mm, válvula aórtica bicúspide > 50 mm, dimensión aórtica > 27 mm/m ² de superficie corporal o síndrome de Turner con ITA > 25 mm/m ²) (III C) ^{19,20}
Selección de recomendaciones nuevas	
Se recomienda el cateterismo cardiaco derecho para confirmar el diagnóstico de HAP. Se puede llevar a cabo durante el embarazo con indicaciones estrictas ¹⁰ (I C)	
Se recomienda el tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas para las pacientes embarazadas con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (I C)	
El tratamiento trombolítico de las pacientes con EP se recomienda solo en caso de hipotensión grave o <i>shock</i> ²¹ (I C)	
Para las mujeres con riesgo de tromboembolia, se recomienda cambiar la HBPM a HNF al menos 36 h antes del parto y detener la infusión de HNF 4-6 h antes del parto anticipado. El TTPa debe ser normal antes de la anestesia regional ²² (I C)	
Para las mujeres con bajo riesgo de tromboembolia que reciben dosis terapéuticas de HBPM, se recomienda inducir la cesárea al menos 24 h después de la última dosis de HBPM ²² (I C)	
Para las mujeres que desean gestar y requieren cirugía valvular, se recomienda escoger el tipo de prótesis consultando con el equipo multidisciplinar (I C)	
Se recomienda atender el embarazo de las portadoras de prótesis mecánicas en un centro que tenga un equipo multidisciplinar (I C)	
Se debe considerar que las embarazadas con HAP que no hayan recibido tratamiento antes inicien su tratamiento ²³ (IIa C)	
Se debe considerar el parto por cesárea para las pacientes con disección aórtica o antecedentes de esta (IIa C)	
Se debe valorar el tratamiento con bloqueadores beta durante todo el embarazo de las mujeres con síndrome de Marfan u otras enfermedades hereditarias de la aorta torácica (IIa C)	
Se debe considerar la inducción del trabajo de parto a las 40 semanas de gestación de toda embarazada con cardiopatía (IIa C)	
Se puede considerar el tratamiento con bromocriptina para las pacientes con MCPP, para detener la producción de leche y mejorar la recuperación (función del VI) ^{24,25} (IIb B)	
No se recomienda el embarazo de las pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos vascular ²⁶ (III C)	
No se recomienda la lactancia a las madres que reciben fármacos antiplaquetarios, con excepción del AAS a dosis bajas (desde la sección 7, véase la sección 12) (III C)	
Conceptos nuevos	
Refuerzo de la clasificación OMSm del riesgo materno	
Introducción del equipo multidisciplinar	
Mayor atención a los tratamientos de reproducción asistida	
Se trata el uso de bromocriptina en la MCPP	
Introducción de niveles específicos de vigilancia basados en el riesgo bajo, medio o alto de arritmia con deterioro hemodinámico en el momento del parto	
Información nueva sobre la farmacocinética en el embarazo, información más detallada de la farmacodinámica de todos los fármacos según los estudios con animales (información suplementaria)	
Se trata la cesárea <i>perimortem</i>	
Se aportan consejos sobre anticoncepción e interrupción del embarazo para las mujeres con cardiopatía	

Figura 1. Recomendaciones revisadas y selección de recomendaciones nuevas. AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonistas de la vitamina K; EM: estenosis mitral; equipo multidisciplinar: equipo multidisciplinar cardiológico de atención a la paciente cardiopata en el embarazo; FDA: Food and Drug Administration; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IC: insuficiencia cardiaca; ITA: índice de tamaño aórtico; OMSm: clasificación del riesgo materno de la Organización Mundial de la Salud modificada; RM: resonancia magnética; TEV: tromboembolia venosa; TSV: taquicardia supraventricular; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; VI: ventrículo izquierdo; WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White.

3. CONSIDERACIONES GENERALES

3.1. Epidemiología

En los países occidentales, el riesgo de ECV durante el embarazo ha aumentado debido al incremento de la edad de las mujeres con un primer embarazo. Según el Atlas Mundial²⁷, la edad promedio de los 10 países que tienen la edad promedio más alta en el primer nacimiento es de 28,8-31,2 años. El leve aumento de la edad materna no justifica un aumento de las ECV durante el embarazo por la edad de la madre. No obstante, los embarazos en los últimos años fértiles (40-50 años) se asocian más frecuentemente con un aumento de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, sobre todo diabetes mellitus, hipertensión y obesidad. Además, cada vez hay más mujeres con cardiopatía congénita que alcanzan la edad reproductiva⁵. En los países occidentales, la cardiopatía de la madre es la principal causa de muerte materna durante el embarazo^{2,28}.

Los trastornos hipertensivos son los eventos cardiovasculares más frecuentes durante el embarazo, con una prevalencia del 5-10% de todos los embarazos (véase la sección 10). En el mundo occidental, la cardiopatía congénita es la ECV más frecuente durante el embarazo (75-82%)^{29,30}. La valvulopatía reumática domina en los países en vías de desarrollo y representa un 56-89% de todas las ECV durante la gestación^{29,31}.

Los ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante el parto son cada vez más frecuentes, y las mujeres ingresadas con enfermedades preexistentes son de más edad y tienen más comorbilidades y más cardiopatía congénita que en años previos⁶. La tasa de ingresos en las UCI en Viena (Austria) durante el periodo 2011-2014 fue de 6,4/1.000 partos, lo que corresponde a 1 ingreso cada 156 partos. En ese estudio se observó una mortalidad del 5%, un valor similar a otros publicados⁶.

Las miocardiopatías son raras, pero representan una causa grave de complicaciones cardiovasculares durante el embarazo³².

3.2. Adaptaciones fisiológicas al embarazo

El embarazo induce cambios en el sistema cardiovascular para satisfacer el aumento de la demanda metabólica de la madre y el feto. El volumen plasmático y el gasto cardíaco (GC) alcanzan un máximo de un 40-50% por encima del valor basal a las 32 semanas de gestación, y el 75% de este aumento tiene lugar hacia el final del tercer trimestre. Durante la primera mitad de la gestación, el aumento del GC está relacionado con el incremento del volumen latido, y después se debe a un aumento gradual de la frecuencia cardíaca. Los diámetros auriculares y ventriculares aumentan y la función ventricular está conservada. Las mujeres con cardiopatía pueden tener una adaptación subóptima del ventrículo izquierdo (VI) y el ventrículo derecho (VD) al embarazo³³⁻³⁶. La disfunción cardíaca materna está relacionada con un flujo uteroplacentario alterado y un desarrollo fetal subóptimo³⁵⁻³⁷. Las resistencias vasculares sistémica y pulmonar disminuyen durante el embarazo.

El embarazo se caracteriza por producir un estado de hipercoagulabilidad asociado con un aumento del riesgo tromboembólico. El aumento de la actividad de las enzimas hepáticas, la tasa de filtrado glomerular y el volumen plasmático, los cambios en las proteínas de unión y la disminución de la concentración de albúmina sérica contribuyen a los cambios farmacocinéticos de muchos medicamentos^{36,38}. Las contracciones uterinas, la posición (lateral izquierda frente a supina), el dolor, la ansiedad, el esfuerzo, el sangrado y la involución uterina producen cambios hemodinámicos significativos durante y después del parto. La anestesia, la hemorragia y la infección pueden inducir estrés cardiovascular adicional. La presión arterial (PA) y el GC aumentan durante y después del parto. Para concluir, las adaptaciones fisiológicas al embarazo influyen en la valoración y la interpretación de la función cardíaca y el estado clínico.

3.3. Asesoramiento previo al embarazo

Todas las mujeres con enfermedad cardíaca o aórtica conocida que desean gestar necesitan un asesoramiento oportuno previo al embarazo³⁹. Es fundamental la toma de decisiones informada, así como una atención personalizada que tenga en cuenta no solo la condición médica, sino también el contexto cultural, los aspectos emocionales y psicológicos y los desafíos éticos. El asesoramiento sobre el riesgo del embarazo y la necesidad de planificarlo cuidadosamente desde una edad temprana son especialmente importantes para los pacientes con riesgo o posibles contraindicaciones para el embarazo. No obstante, también es importante explicar que muchas mujeres pueden pasar por un embarazo de riesgo bajo.

Para la evaluación del riesgo se debe realizar, como mínimo, un electrocardiograma (ECG), una ecocardiografía y una prueba de esfuerzo. En los casos de enfermedad aórtica, es necesario realizar una imagen aórtica completa por tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) para poder ofrecer un asesoramiento adecuado. Los valores máximos de la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno son predictores de eventos cardíacos maternos durante el embarazo⁴⁰. Una capacidad de esfuerzo durante el embarazo > 80% se asocia con un embarazo seguro.

Se deben discutir diversos aspectos, como el pronóstico a largo plazo, las tasas de fertilidad y abortos, el riesgo de recurrencia de la cardiopatía congénita, el tratamiento farmacológico, el riesgo y el pronóstico para la madre, el pronóstico esperado para el feto y los planes para el embarazo y el parto. Se debe organizar un plan de tratamiento multidisciplinario y valorarlo con la paciente. Además, es importante prestar atención a los hábitos de vida poco saludables, como el sobrepeso, el tabaquismo y el consumo de alcohol, ya que estos pueden tener un impacto importante en el pronóstico de la madre y el feto. El embarazo es un periodo muy adecuado para recomendar cambios en el estilo de vida, como dejar de fumar.

3.3.1. Riesgos cardiovasculares para la madre

El riesgo de complicaciones durante el embarazo depende de la cardiopatía de base, las funciones ventricular y valvular, la clase funcional, la presencia de cianosis, las presiones arteriales pulmonares y otros factores. También es necesario considerar las comorbilidades, como las enfermedades reumáticas y reumatoideas y los trastornos mentales. Por lo tanto, el cálculo del riesgo debe ser personalizado.

Para evaluar el riesgo materno de complicaciones cardíacas durante el embarazo, se debe examinar la condición de la mujer teniendo en cuenta sus antecedentes clínicos, la clase funcional, la saturación de oxígeno, la concentración de péptido natriurético, la evaluación ecocardiográfica de la función ventricular y valvular, las presiones intrapulmonares y los diámetros aórticos, la capacidad de esfuerzo y las arritmias. El riesgo de una enfermedad específica se debe evaluar utilizando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada (OMSm) (tabla 3), tal como se describe en las secciones correspondientes a cada enfermedad en esta guía. El cálculo del riesgo se debe refinar teniendo en cuenta predictores identificados en estudios que incluyeron una población grande con varias enfermedades, como los estudios CARPREG, ZAHARA y ROPAC (tabla 4)^{29,41-43}.

La OMSm es el sistema más preciso actualmente disponible para la evaluación del riesgo, aunque probablemente sea más adecuado para los países desarrollados que para los que se encuentran en vías de desarrollo^{4,11,44}. En la tabla 3 se presentan los principios generales de esta clasificación, así como el seguimiento y el tratamiento durante el embarazo según la OMSm. Las indicaciones para la intervención (quirúrgica o percutánea) no son diferentes para las mujeres que consideran gestar que para los demás pacientes. Las pocas excepciones a esta norma son las mujeres con estenosis mitral moderada o grave y las mujeres con dilatación aórtica. Para más información, véanse las secciones específicas sobre cada enfermedad en esta guía. Los trata-

Tabla 3
Clasificación del riesgo cardiovascular materno de la Organización Mundial de la Salud modificada

	OMSm I	OMSm II	OMSm II-III	OMSm III	OMSm IV
Diagnóstico (si la cardiopatía va bien y no se complica)	Pequeño o leve – Estenosis pulmonar – <i>Ductus arteriosus</i> permeable – Prolapso de la válvula mitral Lesiones simples reparadas con éxito (defecto septal auricular o ventricular, <i>ductus arteriosus</i> permeable, drenaje venoso pulmonar anómalo) Latidos ectópicos aislados, auriculares o ventriculares	Defecto septal auricular o ventricular no operado Tetralogía de Fallot reparada La mayoría de las arritmias (arritmias supraventriculares) Síndrome de Turner sin dilatación aórtica	Disfunción del VI leve (FE > 45%) Miocardiopatía hipertrófica Valvulopatía nativa o del tejido que no se considere OMS I o IV (estenosis mitral leve, estenosis aórtica moderada) Síndrome de Marfan u otras EHAT sin dilatación aórtica Aorta < 45 mm en la enfermedad aórtica asociada con válvula aórtica bicúspide Coartación reparada Defecto del septo auriculoventricular	Disfunción del VI moderada (FE 30-45%) Miocardiopatía periparto previa sin deterioro residual de la función del VI Prótesis mecánica Ventrículo derecho sistémico con función ventricular normal o ligeramente deprimida Circulación de Fontan Cuando la paciente esté bien y sin afección de la función cardiaca Cardiopatía cianótica no reparada Otra cardiopatía compleja Estenosis mitral moderada Estenosis aórtica grave asintomática Dilatación aórtica moderada (40-45 mm en el síndrome de Marfan u otras EHAT; 45-50 mm en la válvula aórtica bicúspide, el síndrome de Turner con ITA de 20-25 mm/m ² , tetralogía de Fallot < 50 mm) Taquicardia ventricular	Hipertensión arterial pulmonar Disfunción del VI grave (FE < 30% o NYHA III-IV) Miocardiopatía periparto previa con cualquier deterioro residual de la función del VI Estenosis mitral grave Estenosis aórtica grave sintomática Ventrículo derecho sistémico con función ventricular moderada o gravemente deprimida Dilatación aórtica grave (> 45 mm en el síndrome de Marfan u otras EHAT; > 50 mm en la válvula aórtica bicúspide, el síndrome de Turner con ITA > 25 mm/m ² , tetralogía de Fallot > 50 mm) Ehlers-Danlos vascular (Re)coartación grave Circulación de Fontan con alguna complicación
Riesgo	Sin aumento detectable en el riesgo de mortalidad materna y sin aumento (o aumento leve) en el riesgo de morbilidad.	Aumento pequeño en el riesgo de mortalidad materna o aumento moderado en el riesgo de morbilidad	Aumento intermedio en el riesgo de mortalidad materna o aumento de moderado a grave en el riesgo de morbilidad	Aumento significativo del riesgo de mortalidad materna o de morbilidad grave	Riesgo muy alto de mortalidad materna o morbilidad grave
Tasa de eventos cardiacos maternos	2,5-5,0%	5,7-10,5%	10-19%	19-27%	40-100%
Asesoramiento	Sí	Sí	Sí	Sí: se precisa asesoramiento experto	Sí: el embarazo está contraindicado; si se produjera embarazo, se debe estudiar la posibilidad de interrumpirlo
Atención durante el embarazo	Hospital local	Hospital local	Hospital de referencia	Centro con experiencia en embarazo y cardiopatía	Centro con experiencia en embarazo y cardiopatía
Visitas de seguimiento mínimas durante el embarazo	1 o 2 veces	1 vez cada trimestre	Bimensuales	Mensuales o bimensuales	Mensuales
Lugar del parto	Hospital local	Hospital local	Hospital de referencia	Centro con experiencia en embarazo y cardiopatía	Centro con experiencia en embarazo y cardiopatía

EHAT: enfermedad hereditaria de la aorta torácica; FE: fracción de eyección; ITA: índice de tamaño aórtico; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; OMS: escala del riesgo materno de la Organización Mundial de la Salud; VI: ventrículo izquierdo.

mientos de fertilidad están contraindicados para las mujeres con riesgo de clase IV según la OMSm, y se deben valorar cuidadosamente para las mujeres con riesgo de clase III o anticoaguladas⁴⁵.

El cálculo del riesgo debe reevaluarse en cada visita previa al embarazo, ya que el riesgo de complicaciones puede cambiar con el paso del tiempo. La concentración del péptido natriurético se asocia con ocurrencia de eventos cardiacos; una concentración del fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) > 128 pg/ml a las 20 semanas de gestación es predictora de eventos tardíos durante el embarazo^{46,47}. La preeclampsia se asocia con IC en mujeres con cardiopatía⁴³.

3.3.2. Riesgos obstétricos y para el feto

Las mujeres con cardiopatía tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas, como parto prematuro, preeclampsia y hemorragia posparto.

Se producen complicaciones neonatales en un 18-30% de las pacientes con cardiopatía, con una mortalidad neonatal del 1-4%²⁹. Los eventos maternos y neonatales están muy correlacionados^{29,42,43}. Aunque se han identificado los factores predictores de complicaciones neonatales (tabla 4), no existen modelos de predicción validados⁴.

Tabla 4

Predictores de eventos maternos y neonatales

Predictores de eventos cardiovasculares maternos	Predictores de eventos neonatales
Evento cardíaco previo (insuficiencia cardíaca, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, arritmia) ^{4,28,43,47,48}	NYHA III-IV o cianosis en la visita prenatal
NYHA III-IV ^{29,42,43,48,49}	Obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo materno
Obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo (moderada-grave) ^{29,42}	Consumo de tabaco durante el embarazo
Función sistólica del VI reducida (fracción de eyección < 40%) ^{29,43,49}	Baja saturación de oxígeno de la madre (< 90%)
Función ventricular subpulmonar reducida ^{47,50} (TAPSE < 16 mm) ^{49,51}	Embarazos múltiples Tratamiento con anticoagulantes durante toda la gestación
Regurgitación de la válvula auriculoventricular sistémica (moderada-grave) ⁴²	Uso de medicación cardíaca antes del embarazo Cardiopatía cianótica «al nacer»
Regurgitación de la válvula auriculoventricular subpulmonar (moderada-grave) ⁴²	Prótesis valvular mecánica
Hipertensión arterial pulmonar ^{43,48,49}	Evento cardíaco materno durante el embarazo
Uso de medicación cardíaca antes del embarazo ^{42,46}	Disminución del gasto cardíaco materno durante el embarazo
Cianosis (SatO ₂ < 90%) ^{29,49}	Flujo Doppler uteroplacentario alterado
Concentración de péptidos natriuréticos (NT-proBNP > 128 pg/ml a las 20 semanas de un predictor de eventos tardíos en el embarazo) ^{42,46}	
Antecedentes de tabaquismo ⁵¹	
Prótesis valvular mecánica ^{42,47}	
Cardiopatía cianótica reparada o no reparada ⁴²	

Predictores identificados en las referencias^{29,35,42,43,51}.NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; NT-proBNP: fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo; VI: ventrículo izquierdo.

©ESC 2018

3.3.3. Equipo multidisciplinar de atención a las cardiopatías en el embarazo

Para las mujeres con riesgo moderado o alto de complicaciones durante el embarazo (riesgo de clase II-III, III y IV de la OMSm), el asesoramiento previo al embarazo y el tratamiento durante la gestación y el parto debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario en un centro con experiencia: el equipo multidisciplinar de atención a las cardiopatías en el embarazo (que a partir de ahora y en el contexto de esta guía se abrevia a «equipo multidisciplinar»). Los requerimientos básicos del equipo son un cardiólogo, un obstetra y un anestesiólogo, todos con experiencia en el tratamiento de embarazos de riesgo en mujeres con cardiopatía. Dependiendo de la situación individual, puede haber participación de otros expertos, como genetistas, cirujanos cardiotorácicos, cardiólogos pediátricos, especialistas en medicina fetal, neonatólogos, hematólogos, enfermeras especializadas y neumólogos, entre otros. Este equipo también puede discutir casos procedentes de otros centros, de modo que no sea necesario que cada hospital tenga su propio equipo multidisciplinar. Las conclusiones y recomendaciones deben presentarse y estar disponibles las 24 h del día.

3.4. Diagnóstico cardiovascular en el embarazo

Durante el embarazo es más difícil hacer un diagnóstico de IC, por ejemplo, debido a que los cambios fisiológicos que ocurren en la gestación (véase la sección 3.2) pueden semejar una ECV. Sin embargo, muchos trastornos se pueden identificar revisando cuidadosamente los antecedentes clínicos y haciendo una exploración física completa. La ecocardiografía está indicada cuando aparece una disnea desproporcionada o de causa desconocida durante el embarazo o se oye un soplo patológico nuevo en la auscultación (todos los soplos diastólicos audibles son patológicos). La PA se debe medir utilizando un método estandarizado (véase la sección 10). Se debe buscar la existencia de proteinuria, sobre todo si hay antecedentes personales o familiares de hipertensión o preeclampsia. A las pacientes con cardiopatía congénita se les debe realizar una oximetría.

3.4.1. Electrocardiografía

En la mayoría de las pacientes embarazadas el corazón gira hacia la izquierda y se puede observar una desviación del eje de unos 15-20° a la izquierda en el ECG de superficie. Otros hallazgos frecuentes son los cambios pasajeros del segmento ST y la onda T, la presencia de una onda Q y ondas T invertidas en la derivación III, una onda Q atenuada en la derivación aVF y ondas T invertidas en las derivaciones V₁, V₂ y, en ocasiones, V₃. Los cambios ECG pueden semejar hipertrofia del VI y otras cardiopatías estructurales. Se debe realizar una monitorización Holter a las pacientes con arritmia paroxística/persistente previamente diagnosticada (taquicardia ventricular [TV], FA o flutter auricular) o que dicen tener palpitaciones.

3.4.2. Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica es el método diagnóstico de elección en el embarazo. Se trata de una herramienta fácil de usar, reproducible, ampliamente disponible y relativamente barata que se puede utilizar ambulatoriamente y para pacientes ingresadas en cardiología, urgencias, UCI y salas obstétricas. Durante el embarazo, se espera que se produzcan algunos cambios en los parámetros ecocardiográficos, como una leve dilatación de las cámaras, cambio en el grosor del VI y aumento de los gradientes transvalvulares^{34,52}. La ecocardiografía transefágica es relativamente segura; no obstante, se debe tener en cuenta el riesgo de vómito/aspiración y los aumentos súbitos de la presión intraabdominal, y se debe realizar una monitorización fetal.

3.4.3. Prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo es una parte integral del seguimiento de la cardiopatía congénita del adulto y las valvulopatías^{29,53}, y debe realizarse a toda paciente con cardiopatía conocida que planea quedar embarazada. Este Grupo de Trabajo recomienda pruebas de esfuerzo submáximo (el 80% de la frecuencia cardíaca máxima prevista) para

las pacientes asintomáticas con sospecha de cardiopatía que ya están embarazadas. No hay evidencia de que aumente el riesgo de aborto espontáneo³⁰. La ecocardiografía de estrés en un cicloergómetro puede aumentar la especificidad diagnóstica⁵⁴. El estrés con dobutamina no se suele indicar durante el embarazo y debido a que el embarazo es en sí una prueba de estrés, se debe evitar su uso cuando haya otras alternativas.

3.4.4. Exposición a radiación ionizante

Los potenciales riesgos para el feto de la exposición a radiación ionizante dependen de la edad gestacional y la dosis de radiación. Los riesgos son máximos durante la organogénesis y el periodo fetal temprano, menores en el segundo trimestre y mínimos en el tercero⁵⁵. Las malformaciones que se presentan típicamente se relacionan con el sistema nervioso central. En las fases iniciales de la gestación (incluidos los 0-8 días de la preimplantación), la incidencia alta de aborto espontáneo dificulta la evaluación de la muerte prenatal inducida por radiación, aunque en otras fases de la gestación tiene lugar con dosis > 250 mGy. Las anomalías observadas secundarias a radiación son restricciones del crecimiento, discapacidad intelectual, malignidades y efectos neurológicos^{56,57}. Los periodos de mayor vulnerabilidad incluyen retraso del desarrollo entre los días 8 y 56, microcefalia entre los días 14 y 105 y deficiencia intelectual, convulsiones o trastornos mentales graves entre los días 56 y 105⁵⁸. Se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer infantil con dosis uterinas de 20 mGy aproximadamente, con una tasa de 1-2 casos de cáncer infantil cada 3.000 niños expuestos a una radiación uterina de 10 mGy⁵⁹. Si es posible, los procedimientos deben posponerse por lo menos hasta que se complete el periodo de organogénesis mayor (a partir de las 12 semanas de la última menstruación).

Como regla general, todas las radiaciones médicas deben mantenerse «tan bajas como sea razonablemente posible». Cuando sea necesario exponer a una radiación ionizante, se debe informar a la madre sobre los riesgos y los beneficios y se debe obtener su consentimiento. La dosis de radiación fetal debe mantenerse lo más baja posible (preferiblemente < 50 mGy), y documentarla claramente, sobre todo si el feto está en el campo de visión (véase la sección 3.7.1).

3.4.5. Radiografía de tórax y tomografía computarizada

La dosis fetal de una radiografía de tórax es < 0,01 mGy. Sin embargo, solo se debe realizar una radiografía de tórax cuando ningún otro método pueda aclarar la causa de los síntomas. La ecografía de pulmón es una alternativa prometedora, aunque todavía no se conoce su papel en el embarazo. La TC no suele ser necesaria en la cardiopatía durante el embarazo y no se recomienda, excepto para el diagnóstico o la exclusión de embolia pulmonar (EP) o enfermedad aórtica cuando las otras herramientas diagnósticas no sean suficientes (sección 10) y siempre que se pueda usar una TC de radiación baja (0,01-0,66 mGy)^{53,60}.

3.4.6. Cateterismo cardiaco

El cateterismo cardiaco rara vez es necesario para fines diagnósticos, pero puede ser útil para guiar los procedimientos intervencionistas.

Durante la angiografía cardiaca, la exposición media a la radiación en el abdomen desprotegido es de 1,5 mGy, y menos del 20% de esta alcanza al feto. Por ejemplo, se ha logrado con éxito el cierre de un foramen oval permeable en 3 pacientes en el segundo trimestre usando el dispositivo Helex. La dosis de radiación, determinada por el producto de dosis-área, fue de 260, 58 y 19 cGy/cm², con unas dosis uterinas (fetales) calculadas < 0,005, < 0,001 y < 0,0005 mGy respectivamente⁶¹. El acceso radial es preferible y debe realizarlo un operador con experiencia. En la mayoría de los casos, los estudios electrofisiológicos

solo se deben llevar a cabo si las arritmias son resistentes al tratamiento médico y causan deterioro hemodinámico. Se deben utilizar sistemas de cartografía electroanatómica para reducir la dosis de radiación (sección 3).

3.4.7. Resonancia magnética

Se aconseja la RM cuando las otras pruebas diagnósticas no invasivas no basten para un diagnóstico definitivo, y es preferible a las modalidades de imagen basadas en radiación ionizante siempre que sea posible sustituirlas^{53,55}. En la evidencia sobre la toxicidad de los contrastes basados en gadolinio durante el embarazo hay controversia y se debe evitar su uso si es posible, sobre todo en el primer trimestre. La excreción de los contrastes basados en gadolinio por la leche materna es baja (< 0,04% de la dosis intravenosa [i.v.] en las primeras 24 h, con una absorción del 1-2%)⁶². Los datos disponibles indican que es seguro continuar la lactancia después de la administración de estos productos.

3.5. Pruebas genéticas y asesoramiento

El riesgo de heredar defectos cardiacos aumenta significativamente cuando los padres tienen ECV; para los padres sin ECV, el riesgo es del 1% aproximadamente^{63,64}. La heredabilidad varía entre el 3 y el 50% dependiendo del tipo de cardiopatía parental.

Los hijos de padres con una condición autosómica dominante (p. ej., síndrome de Marfan, miocardiopatía hipertrófica [MCH] o síndrome del QT largo [SQTL]) tienen un riesgo hereditario del 50%.

El fenotipo final también está determinado por la penetrancia incompleta y los efectos pleotrópicos y puede variar significativamente⁶⁵. En el caso de defectos de herencia poligénica, no se conoce bien el riesgo de recurrencia. El cribado genético de las miocardiopatías no está indicado para el diagnóstico prenatal de las miocardiopatías dilatadas, excepto en trastornos muy seleccionados o situaciones de riesgo alto después de una evaluación clínica y familiar detallada y en el contexto de equipos experimentados⁶⁶.

En pacientes con tromboembolia venosa (TEV), está justificado el cribado genético solamente de los familiares de los casos índice que tienen una deficiencia de anticoagulantes naturales o después de TEV recurrente⁶⁷.

Es muy recomendable el asesoramiento genético de un genetista experto en la enfermedad específica para las pacientes y sus familiares en las situaciones que se indican a continuación, con el fin de identificar a los familiares asintomáticos o libres de enfermedad que están en riesgo, y guiar la vigilancia clínica para cuando se inicie la enfermedad⁶⁸⁻⁷⁰. Se recomiendan las pruebas genéticas para los pacientes con trastornos genéticos conocidos, y son más aconsejables cuando hay opciones de tratamiento⁶⁸.

El asesoramiento genético y las pruebas parentales pueden ser útiles en las siguientes situaciones:

- Casos conocidos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) hereditaria o enfermedad pulmonar venoclusiva (71).
- Miocardiopatías y canalopatías (p. ej., SQTL)⁷².
- Cardiopatía congénita que se sabe relacionada con trastornos genéticos (p. ej., defectos troncoconales o válvula aórtica bicúspide), cuando el paciente presenta características dismórficas, retraso del desarrollo/retraso mental o cuando haya otras anomalías congénitas no cardiacas en enfermedades sindrómicas, como Marfan u otras enfermedades hereditarias de la aorta torácica (EHAT), delección de 22q11, síndromes de Williams-Beuren, Alagille, Noonan y Holt-Oram⁶⁸.
- Enfermedad de la aorta torácica.
- Otros familiares afectados.

3.5.1. Diagnóstico prenatal

En la actualidad se dispone de un número creciente de opciones para el cribado genético prenatal de pacientes con un defecto genético identificado (ya sean defectos cromosómicos, como inserciones/deleciones/translocaciones, o defectos de un único gen). Estas opciones incluyen: *a*) un diagnóstico pregestacional o *b*) un diagnóstico prenatal, biopsia de la vellosidad coriónica o amniocentesis. El asesoramiento debe ser ofrecido por un centro experimentado que cuente con un equipo multidisciplinar.

Se requiere un enfoque individualizado para cada familia que garantice una elección autónoma, así como el consentimiento informado para las pruebas diagnósticas prenatales que cumpla con los correspondientes requisitos éticos y legales⁷³.

3.6. Valoración del feto

3.6.1. Cribado de cardiopatía congénita

La medición del grosor del pliegue nucal en torno a la semana 12 de gestación para el cribado de anomalías cromosómicas también sirve para el cribado de las cardiopatías congénitas fetales⁷⁴. En las cardiopatías congénitas mayores, la ecografía a las 12 semanas tiene una sensibilidad y una especificidad del 85% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 78-90) y el 99% (IC95%, 98-100) respectivamente. La incidencia de cardiopatía congénita con un grosor del pliegue nucal normal es de 1/1.000⁷⁵. El diagnóstico precoz de una malformación mayor permite a los padres considerar todas las opciones, incluida la interrupción del embarazo⁷⁶.

Se debe ofrecer ecocardiografía fetal en las semanas 19-22 de embarazo a todas las mujeres con cardiopatía congénita; se identifica el 45% de todas las malformaciones cardíacas congénitas^{77,78}. La ecocardiografía fetal debe ser practicada por especialistas experimentados^{79,80}.

Cuando haya sospecha de anomalía cardíaca en el feto, es obligatorio tener:

- Ecocardiografía fetal completa.
- Exploración detallada de la anatomía fetal para buscar anomalías asociadas (sobre todo dedos y huesos).
- Antecedentes familiares.
- Antecedentes clínicos maternos para identificar trastornos médicos, enfermedades virales o medicación teratogénica.
- Cariotipo fetal (con cribado de la deleción de 22q11.2 cuando haya anomalías troncoconales).
- Derivación a un especialista de medicina materno-fetal, cardiólogo pediátrico, genetista o neonatólogo.
- Parto en una institución que pueda proporcionar atención cardíaca neonatal si fuera necesaria.

3.6.2. Valoración del bienestar fetal

Cuando haya retraso del crecimiento fetal, el objetivo es determinar el momento óptimo para el parto, después de sopesar los riesgos fetal y neonatal. Las posibilidades de sobrevivir sin discapacidad aumentan ~2% por día entre las semanas 24 y 28, y posteriormente un 1% por día hasta las 32 semanas. El parto tiene que determinarse por los patrones de flujo en la arteria umbilical y el ducto venoso⁸¹⁻⁸³.

3.7. Intervenciones en la madre durante el embarazo

3.7.1. Tratamiento percutáneo

Cuando la intervención sea absolutamente necesaria, el mejor momento para llevarla a cabo es el segundo trimestre, a partir del cuarto mes. Para esas fechas, la organogénesis está completa, el tiron fetal aún está inactivo y el volumen del útero todavía es pequeño,

por lo que hay mayor distancia entre el feto y el pecho que en meses posteriores. El tratamiento del IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) durante el embarazo se basa fundamentalmente en la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria. Se puede hacer trombolisis de rescate, igual que en pacientes no embarazadas; el activador recombinante del plasminógeno tisular no atraviesa la placenta, pero puede producir complicaciones hemorrágicas (sangrado subplacentario). Los procedimientos deben seguir el principio de «lo mínimo que sea razonablemente posible». Las maniobras para minimizar la radiación son: *a*) guiar ecográficamente cuando sea posible; *b*) colocar la fuente tan lejos de la paciente como se pueda y el receptor, lo más cerca posible; *c*) usar únicamente fluoroscopia de dosis baja; *d*) elegir proyecciones anteroposteriores; *e*) evitar la radiación directa a la región abdominal; *f*) colimar el campo de radiación exacto al área de interés clínico; *g*) minimizar el tiempo de fluoroscopia, y *h*) intervención realizada por un cardiólogo experto^{84,85}. La protección abdominal con plomo reduce la dosis de radiación al feto en cierta medida; no obstante, la presencia de plomo en el campo del haz primario de radiación puede tener el efecto de aumentar la radiación dispersa. Teniendo en cuenta que el beneficio de la protección es limitado, no debería interferir con una intervención óptima. La monitorización y el registro de la exposición a la radiación facilitan la evaluación futura de los posibles efectos en el feto. La heparina no fraccionada (HNF) se debe administrar a una dosis de 40-70 U/kg i.v., con el objetivo de alcanzar un tiempo de activación de la coagulación de 250 (200-300) s o un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) 2 veces el normal.

3.7.2. Cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar

Hoy la mortalidad materna durante la derivación cardiopulmonar es similar a la de las mujeres no embarazadas que se someten a procedimientos cardíacos comparables. No obstante, la mortalidad fetal sigue siendo elevada (~20%)⁸⁶. Por este motivo, la cirugía cardíaca solo está recomendada cuando el tratamiento médico o los procedimientos intervencionistas fracasan y la vida de la madre está en peligro. El mejor periodo para la cirugía es entre las semanas 13 y 28. Con una monitorización materna y fetal completa y prestando una atención especial a la derivación cardiopulmonar, sobre todo en cuanto al uso de perfusión pulsátil, los riesgos para la madre y el feto pueden minimizarse. La edad gestacional tiene un gran impacto en el resultado neonatal^{87,88}. Se puede considerar el parto por cesárea antes que la derivación cardiopulmonar si la edad gestacional supera las 26 semanas⁸⁶. Que el parto sea ventajoso o no para el feto a esa edad gestacional depende de varios factores: el sexo, el peso estimado, la administración de corticoides antes del parto y la estadística de resultados de la unidad neonatal en cuestión. Si la edad gestacional es ≥ 28 semanas, se debe considerar el parto antes que la cirugía. Antes de la cirugía se debe administrar a la madre, siempre que sea posible, un ciclo completo de corticoides (2 dosis de betametasona 12 mg intramuscular con 12 h de diferencia). Durante la derivación cardiopulmonar, se debe monitorizar la frecuencia cardíaca fetal y el tono uterino, y se debe reducir el tiempo de derivación para mejorar los resultados para el feto^{89,90}.

3.8. Momento y modo del parto: riesgo para la madre y el feto

Se debe organizar un plan para el parto que incluya los detalles sobre la inducción, la gestión del trabajo de parto, el parto y la monitorización posparto. También deben tenerse en cuenta otros aspectos, como el contexto emocional, los cuidados psicológicos y los retos éticos. Este plan de parto debe diseminarse ampliamente y debe constar en las notas de mano de la paciente. Todas las pacientes de riesgo moderado y alto deben contar con un equipo multidisciplinar en un centro especializado que tenga experiencia y gestión colaborativa.

3.8.1. Momento del parto

Se debe considerar la inducción del parto a las 40 semanas de gestación en todas las mujeres con cardiopatía; esto reduce el riesgo de cesárea de urgencia en un 12% y el riesgo de nacimiento de un bebé muerto en un 50% en las mujeres que no tienen cardiopatía; probablemente, este beneficio es aun mayor para las mujeres con cardiopatía⁹¹ que tienen más riesgo de complicaciones obstétricas⁹². El momento de la inducción depende del estado cardiaco, la evaluación obstétrica, incluida la evaluación cervical, el bienestar fetal y la madurez pulmonar del feto.

3.8.2. Inducción del trabajo de parto

Tanto el misoprostol (25 µg, prostaglandina E₁ [PGE₁]) como la dinoprostona (1-3 mg o formulación de liberación lenta de 10 mg [PGE₂]) se pueden usar con seguridad para inducir el parto. Es tranquilizador saber que, en mujeres sin cardiopatía isquémica, las dosis altas (600 µg) de misoprostol no tienen efecto en los parámetros cardiacos⁹³, aunque sigue habiendo un riesgo teórico de vasospasmo coronario y arritmias. La dinoprostona puede causar hipotensión profunda, pero solo cuando se inyecta a ciegas en el miometrio⁹⁴, una ruta de administración que debe evitarse. Los métodos mecánicos, como el balón de maduración cervical, se prefieren a los agentes farmacológicos para las pacientes en las que un descenso de la resistencia vascular sistémica sería perjudicial⁹⁵. La rotura artificial de las membranas y la infusión de oxitocina pueden usarse con seguridad en mujeres con cardiopatía.

3.8.3. Parto vaginal o por cesárea

Los datos del registro ROPAC demuestran que la cesárea electiva no conlleva beneficio alguno para la madre y resulta en parto prematuro y menor peso al nacer⁹⁶. El parto vaginal se asocia con menos pérdida de sangre y menor riesgo de infección y tromboembolia venosa, y se debe aconsejar en la mayoría de los casos. La cesárea se debe considerar cuando hay indicaciones obstétricas, para pacientes que toman anticoagulantes orales o con enfermedad aórtica importante o IC aguda intratable. La cesárea se aconseja para las formas graves de HP (como el síndrome de Eisenmenger).

3.8.4. Parto de las mujeres anticoaguladas (no se incluyen las prótesis mecánicas; véase la sección 5)

Las mujeres con cesárea planificada pueden omitir la dosis terapéutica de heparina de bajo peso molecular (HBPM) las 24 h previas a la cirugía. Si el parto se debe llevar a cabo antes, la actividad anti-Xa puede guiar el momento del procedimiento. En mujeres de riesgo alto, se puede restablecer la HNF 6 h después del parto. A las mujeres con riesgo moderado o bajo, se les puede administrar una sola dosis profiláctica de HBPM 6 h después del parto (enoxaparina 20 mg con peso < 50 kg, 40 mg si es 50-90 kg y 0,5 mg/kg para las pacientes con un índice de masa corporal [IMC] alto), antes de reiniciar la HBPM terapéutica a las 12 h.

Cuando se haya planificado un parto vaginal, las pacientes con riesgo moderado y alto pueden cambiar a una infusión de HNF haciendo un control regular del TTPa, y detener la infusión al menos 4-6 h antes de administrar la anestesia regional o del inicio del parto. Las mujeres con riesgo bajo pueden omitir la HBPM terapéutica durante las 24 h previas al parto anticipado. La anticoagulación debe reanudarse tal como se ha indicado.

3.8.5. Parto urgente de mujeres anticoaguladas

El parto de una paciente que toma anticoagulación terapéutica conlleva alto riesgo de hemorragia materna. En el caso de la HNF, se

debe administrar sulfato de protamina, a una dosis que depende del modo de administración y el tiempo desde la última dosis de HNF (consúltese las recomendaciones de la *European Medicines Agency*: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8>). En el caso de la HBPM, se debe administrar sulfato de protamina; no obstante, la actividad del factor anti-Xa puede mantenerse más tiempo y la tendencia al sangrado, persistir⁹⁷; además, la vida media de la HBPM es más larga y la absorción después de la inyección subcutánea también, de modo que puede ser necesario administrar dosis repetidas o usar una infusión. Si la paciente recibe anticoagulación oral, se prefiere la cesárea para reducir el riesgo de hemorragia intracraneal en el feto.

La reversión de la anticoagulación funciona mejor con un concentrado de un complejo de protrombina de 4 factores que con plasma fresco congelado (12-15 ml/kg)⁹⁸; idealmente, el concentrado se debe administrar a una dosis individualizada dependiendo del peso de la madre, la razón internacional normalizada (INR) inicial y el objetivo de INR⁹⁸, y se debe administrar antes del parto por cesárea para alcanzar un valor de INR ≤ 1,5; no obstante, ninguno de los algoritmos disponibles se ha validado en mujeres embarazadas. También se puede administrar vitamina K (5-10 mg i.v.), pero puede tardar hasta 8-12 h en revertir el INR y tiene un efecto persistente, lo que dificulta la reanudación de la anticoagulación. El feto puede permanecer anticoagulado durante 8-10 días después de la interrupción de los anticoagulantes orales maternos, y puede necesitar plasma fresco congelado y vitamina K.

3.8.6. Monitorización hemodinámica durante el parto

Se debe monitorizar la PA y la frecuencia cardiaca de todas las pacientes con cardiopatía. En mujeres con cardiopatía más grave, el uso de una línea arterial proporciona datos más precisos. Se recomienda la oximetría de pulso y la monitorización por ECG continua para detectar signos precoces de descompensación e identificar a las mujeres cuyo parto debe adelantarse. El beneficio del catéter de Swan-Ganz es dudoso, y su uso debe evitarse en la mayoría de los casos, ya que se asocia con complicaciones¹⁰⁰. Para algunas pacientes con riesgo alto (HP), se puede considerar la monitorización de la presión auricular derecha.

3.8.7. Anestesia/analgesia

La analgesia epidural disminuye el dolor del parto y se puede usar como anestesia en la cesárea si es necesario. No obstante, puede inducir hipotensión sistémica (10%) y debe titularse cuidadosamente, sobre todo para pacientes con lesiones valvulares obstructivas o con función ventricular reducida que puedan beneficiarse de la monitorización invasiva de la PA. Todos los fluidos i.v. deben usarse con precaución¹⁰¹.

3.8.8. Parto

La movilización puede facilitar el descenso de la cabeza del feto y la posición en decúbito lateral atenúa el impacto hemodinámico de la compresión de la cava por el útero grávido¹⁰². La fase activa de la segunda etapa debe retrasarse 2 h para permitir el descenso máximo de la cabeza fetal, ya que esto reduce el tiempo de esta fase^{103,104}. El parto asistido mediante el uso de fórceps o ventosa ayuda a reducir el esfuerzo materno cuando esté indicado por la lesión cardiaca subyacente. Se recomienda una monitorización electrónica continua de la frecuencia cardiaca fetal.

3.8.9. Cesárea de urgencia (*perimortem*)

Si se produce un evento agudo que ponga en riesgo la vida de la madre, se debe considerar el parto inmediato. El objetivo del parto es mejorar las posibilidades de reanimar con éxito a la madre y, solo de manera secundaria, mejorar la supervivencia del feto. Debe considerarse desde la semana 24 de la gestación, ya que antes de ese momento el grado de compresión uterina de la vena cava es pequeño

y se considera que el feto no es viable. El parto debe llevarse a cabo en los primeros 4 min de la parada cardíaca.

3.8.10. Cuidados posparto

La infusión lenta de oxitocina i.v. (2 U de oxitocina administradas en 10 min inmediatamente después del nacimiento, seguidas de 12 mU/min durante 4 h) reduce el riesgo de hemorragia posparto y tiene un impacto mínimo en los parámetros cardiovasculares¹⁰⁵. Los análogos de la PGE¹⁰⁶ (sulprostona 100-500 µg/h y misoprostol 200-1.000 µg) se pueden usar para tratar la hemorragia posparto; sin embargo, se debe evitar la ergometrina y los análogos de la prostaglandina F^{107,108}. La sulprostona debe usarse con precaución, debido a su asociación con síntomas cardiovasculares y respiratorios. El cuidado meticuloso de las piernas, la ayuda de medias elásticas y la deambulación temprana son importantes para reducir el riesgo de tromboembolia. El posparto se asocia con importantes cambios hemodinámicos y desplazamiento de fluidos, especialmente en las primeras 12-24 h, que pueden precipitar la IC. Por lo tanto, se debe continuar la monitorización hemodinámica de las mujeres en riesgo durante al menos 24-48 h⁴³. Debido al bloqueo beta precedente, se recomienda monitorizar al neonato durante 48 h¹⁰⁹.

3.8.11. Lactancia materna

La lactancia se asocia con bajo riesgo de bacteriemia secundaria a mastitis y siempre que sea posible se debe animar a ello a las pacientes con cardiopatía. Las dudas específicas y las contraindicaciones se discuten en la sección correspondiente (sección 8). La mayoría de los fármacos usados por las pacientes se excretan por la leche, por lo que pueden contraindicar la lactancia materna (véase la tabla 7 para más detalles sobre la seguridad de los fármacos). Cuando sea necesario, se puede inhibir la producción de leche con una dosis estándar de cabergolina (0,25 mg/12 h durante 2 días) o bromocriptina (2,5 mg el día del parto, seguidos de 2,5 mg 2 veces al día durante 14 días) si la cabergolina no está disponible.

3.9. Endocarditis infecciosa

La EI es poco frecuente, con una incidencia anual global de 1/1.000 pacientes con cardiopatía isquémica^{110,111} y entre 3 y 12/1.000 pacientes con válvulas protésicas¹¹².

3.9.1. Profilaxis

Se aplican las mismas medidas que a las pacientes no embarazadas¹¹². La indicación de la profilaxis durante el parto ha sido polémica y, debido a la falta de evidencia convincente, no se recomienda la profilaxis antibiótica durante el parto vaginal o por cesárea. Las medidas inespecíficas de asepsia e higiene también son importantes para prevenir la endocarditis¹¹².

3.9.2. Diagnóstico y evaluación del riesgo

El diagnóstico de la EI durante el embarazo comprende los mismos criterios que en la paciente no embarazada¹¹². La escasez de datos explica los amplios intervalos en las estimaciones de las mortalidades materna y fetal, de un 11-33% y un 14-29% respectivamente^{11,113,114}.

A diferencia de la insuficiencia valvular crónica, la insuficiencia aguda por EI se tolera mal y a menudo causa IC grave. Las embolias cerebrales y periféricas también son frecuentes¹¹¹. Todas las pacientes con EI embarazadas deben ser examinadas por un equipo de endocarditis.

3.9.3. Tratamiento

La EI se debe tratar de la misma manera que en la paciente no embarazada¹¹². Los antibióticos deben administrarse siguiendo las

recomendaciones de las guías, de acuerdo con los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad y teniendo en cuenta los posibles efectos fetotóxicos (véase la tabla 7 para más detalles sobre los fármacos y su ficha de seguridad)¹¹⁵. Los antibióticos que pueden administrarse durante todos los trimestres del embarazo son la penicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la daptomicina, la eritromicina, la mezlocilina, la oxacilina y las cefalosporinas. Hay un riesgo claro para el feto en todos los trimestres del embarazo con los aminoglucósidos y las tetraciclinas, por lo que solo deben usarse para indicaciones vitales¹¹⁵.

Teniendo en cuenta el riesgo fetal inherente, la decisión de llevar a cabo una cirugía valvular durante el embarazo es especialmente difícil¹¹². La cirugía de urgencia es obligatoria en el *shock* cardiogénico o la IC refractaria debida a insuficiencia aguda. Cuando la cirugía está indicada por una infección no controlada o la prevención de una embolia, se debe usar un enfoque personalizado que sopesa el riesgo de la cirugía para el feto y el riesgo de complicaciones maternas con el tratamiento médico. Cuando sea posible, se debe dar a luz un feto viable antes de la cirugía. Estas pacientes deben tratarse en centros terciarios, y es necesario que los equipos de endocarditis y de embarazo interactúen estrechamente.

3.10. Métodos anticonceptivos, interrupción del embarazo y fertilización *in vitro*

3.10.1. Métodos anticonceptivos

Se debe sopesar el riesgo de un determinado método anticonceptivo frente al riesgo de embarazo, calculado a partir de la clasificación de la OMSm (véase más arriba)¹¹⁶, que evalúa el riesgo de cada método anticonceptivo para una condición médica determinada¹¹⁷. Los cardiólogos con formación específica y los obstetras son los profesionales más adecuados para ofrecer asesoramiento, que debe facilitarse desde el momento de la menarquia con el fin de evitar un embarazo no planificado. La media de edad en la primera relación sexual en el Reino Unido es 17 años, y aproximadamente el 30% la tiene antes de los 15 años¹¹⁸, independientemente de la existencia de cardiopatía¹¹⁹. Los aspectos más importantes que considerar de los métodos anticonceptivos son la fiabilidad y las posibles complicaciones, fundamentalmente trombosis e infección. La anticoncepción hormonal puede tener beneficios importantes no anticonceptivos, como el control de la menstruación, la prevención de la anemia y la reducción de la dismenorrea y el hiperandrogenismo¹²⁰.

Los anticonceptivos que contienen etinilestradiol son los de mayor riesgo de trombosis^{121,122} y no se recomiendan para las mujeres con riesgo tromboembólico alto; también aumentan la PA y están contraindicados cuando haya hipertensión¹¹⁷. Los anticonceptivos solo a base de progestágenos son una alternativa, ya que tienen un efecto pequeño (implante o inyección depot) o nulo (dispositivo intrauterino con levonorgestrel o desogestrel oral) en los factores de la coagulación, la PA y las concentraciones de lípidos¹²³. El desogestrel oral inhibe la ovulación, lo que puede ser ventajoso en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, endometriosis o sangrado uterino disfuncional.

Los implantes anticonceptivos reversibles de levonorgestrel de larga duración o los dispositivos intrauterinos son los métodos anticonceptivos más seguros y eficaces. No obstante, la colocación de un dispositivo intrauterino puede provocar una respuesta vasovagal; por consiguiente, se debe realizar en un entorno hospitalario, sobre todo en pacientes con circulación de Fontan y síndrome de Eisenmenger. El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel reduce los periodos y causa amenorrea a menos del 60% de las mujeres, a diferencia de los dispositivos intrauterinos de cobre, que pueden aumentar el sangrado durante la menstruación. Los nuevos dispositivos intrauterinos de levonorgestrel son más pequeños y fáciles de colocar, lo que reduce el riesgo de dolor y, por lo tanto, de respuesta vasovagal.

Los métodos de barrera son poco fiables, pero disminuyen el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica. La combinación de métodos de barrera con anticonceptivos reversibles de larga duración (anticonceptivos reversibles de levonorgestrel de larga duración, implante liberador de progestina o dispositivo intrauterino liberador de progestina) puede ser una buena alternativa.

En los casos de anticoncepción de urgencia, el dispositivo intrauterino de cobre es el más eficaz y proporciona una anticoncepción continua. Como alternativa, puede ser eficaz una dosis única de 1,5 mg de levonorgestrel administrada en las primeras 72 h de haber mantenido relaciones sexuales sin protección (el 1,1% de tasa de fallos)¹²⁴, sin que haya evidencia de aumento en la tasa de trombosis¹²⁵. El acetato de ulipristal, un modulador del receptor de progesterona, se ha demostrado más eficaz que el levonorgestrel. El acetato de ulipristal no se asocia con mayor riesgo de trombosis^{126,127}.

3.10.2. Esterilización

La esterilización por ligadura de trompas es una posibilidad razonable cuando el embarazo esté contraindicado o no se quiera aumentar la familia. Sin embargo, debido a la anestesia y la inflamación abdominal que conlleva, puede tener algunos riesgos para las pacientes con HAP, cianosis y circulación de Fontan. El riesgo es más bajo con las técnicas histeroscópicas realizadas con anestesia regional¹²⁸. La vasectomía es una opción eficaz.

3.10.3. Métodos de interrupción del embarazo

Se debe valorar la interrupción del embarazo de las mujeres cuya gestación represente un riesgo materno o fetal grave. Tanto los métodos médicos como los quirúrgicos son eficaces y tienen tasas de complicaciones parecidas, pero la mayor necesidad de evacuación

quirúrgica imprevista (el 2,1 frente al 0,6%) favorece el abordaje quirúrgico para este grupo de mujeres¹²⁹. Las pacientes con riesgo alto deben ser atendidas en un centro con experiencia que cuente con cirugía cardíaca. Deben administrarse antibióticos de manera individualizada para reducir el riesgo de endometritis y como profilaxis de la endocarditis. Hasta las 9 semanas de gestación se puede considerar un método farmacológico de interrupción del embarazo con una dosis de misoprostol de 100 µg.

3.10.4. Fertilización *in vitro*

Las tasas de subfertilidad en muchas mujeres con cardiopatía son similares a las de la población general¹³⁰, pero su tratamiento es más complejo. La histeroscopia y la laparoscopia son procedimientos que pueden poner en riesgo la vida de las mujeres que sufren ciertas formas de cardiopatía (HP y Fontan), y deben llevarse a cabo en centros experimentados que cuenten con el adecuado soporte vital. La reproducción asistida tiene riesgos añadidos a los propios de la gestación; la superovulación es protrombótica y puede complicarse por el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), con importantes desplazamientos de fluidos y un riesgo de trombosis aun mayor. El riesgo de SHEO se puede reducir mediante una cuidadosa monitorización del ciclo, usando dosis bajas de estimulación hormonal combinadas con un antagonista de la gonadolibarina, congelando todos los embriones y transfiriendo un único embrión¹³¹. Esta última opción está muy recomendada para las mujeres con cardiopatía, ya que los embarazos múltiples se asocian con cambios cardiovasculares de mayor magnitud¹³² y mayor tasa de complicaciones maternas y fetales¹³³. El embarazo y, por consiguiente, los tratamientos de fertilidad están contraindicados para las mujeres con riesgo de clase IV de la OMSm. Las mujeres con riesgo de clase III o anticoaguladas tienen un riesgo muy alto de superovulación, por lo que se debe considerar la fertilización *in vitro* con ciclo natural.

3.11. Recomendaciones

Recomendaciones generales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicado evaluar el riesgo y asesorar antes del embarazo a todas las mujeres con enfermedades cardiovasculares y aórticas, congénitas o adquiridas, conocidas o sospechadas ³⁹	I	C
Se recomienda evaluar el riesgo de toda mujer con cardiopatías en la edad fértil antes y después de la concepción, usando la clasificación de riesgo materno de la OMSm ¹¹	I	C
Las pacientes en riesgo deben ser tratadas en centros especializados por un equipo multidisciplinar ³⁹	I	C
Se recomienda que un especialista con experiencia realice una ecocardiografía fetal cuando haya alto riesgo de anomalías fetales ⁷⁶⁻⁸⁰	I	C
Se debe realizar una ecocardiografía a toda embarazada con signos o síntomas cardiovasculares nuevos o de causa desconocida	I	C
Si se va a realizar cirugía cardíaca después de las 24 semanas y antes de las 37 semanas de gestación, se recomienda tratar a la madre con corticoides ¹³⁴	I	C
Se recomienda el parto vaginal como primera opción para la mayoría de las pacientes; véase más adelante las principales excepciones ⁹⁶	I	C
Se debe considerar la inducción del parto a las 40 semanas de gestación de toda mujer con cardiopatía	IIa	C
Se debe considerar el asesoramiento genético para las mujeres con cardiopatía congénita o arritmia congénita, miocardiopatías, enfermedad aórtica o malformaciones genéticas asociadas con ECV ^{68,71}	IIa	C
Se debe considerar la RM (sin gadolinio) si la ecocardiografía no basta para el diagnóstico definitivo	IIa	C
Para las pacientes con hipertensión grave, se debe considerar el parto vaginal con analgesia epidural y el parto instrumentado electivo	IIa	C
Cuando la edad gestacional sea \geq 26 semanas, se debe considerar el parto antes de la cirugía si esta es necesaria ^{86-88,135}	IIa	C
Se debe valorar el parto por cesárea para indicaciones obstétricas o pacientes con dilatación de la aorta ascendente $>$ 45 mm, estenosis aórtica grave, parto prematuro mientras durante el tratamiento con anticoagulantes orales, síndrome de Eisenmenger o insuficiencia cardíaca grave	IIa	C
Podría considerarse una radiografía de tórax si los otros métodos no logran identificar la causa de la disnea	IIb	C
El cateterismo cardíaco podría considerarse con indicaciones muy estrictas	IIb	C
La TC y los estudios electrofisiológicos podrían considerarse para pacientes seleccionadas en caso de indicaciones vitales	IIb	C
Se puede considerar la cirugía de revascularización coronaria o la cirugía valvular durante el embarazo cuando los tratamientos conservadores y médicos hayan fracasado en situaciones que amenazan la vida de la madre y no son susceptibles de tratamiento percutáneo	IIb	C
No se recomienda el tratamiento con antibióticos para profilaxis de endocarditis durante el parto ¹¹²	III	C

ECV: enfermedad cardiovascular; OMSm: clasificación del riesgo materno de la Organización Mundial de la Salud modificada; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

4. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS E HIPERTENSIÓN PULMONAR

4.1. Introducción

Se halla cardiopatía congénita en un 0,8-0,9% de los nacimientos vivos^{63,136}. La gravedad de las lesiones es variable, pero hoy incluso las pacientes con lesiones complejas alcanzan la edad reproductiva¹³⁷. En los grandes registros internacionales de embarazo y cardiopatía, 2/3 casos tienen cardiopatía congénita y el 5%, HP^{92,138}. No obstante, las cardiopatías congénitas y la HP son causas poco frecuentes de muerte materna³.

La mayoría de las mujeres con cardiopatía congénita toleran bien el embarazo. El riesgo del embarazo depende de la cardiopatía de base y de factores adicionales como la función ventricular, la clase funcional y la cianosis. Se dan complicaciones cardíacas maternas en un ~10% de los embarazos a término y son más frecuentes en madres con enfermedad compleja. Las pacientes que sufren complicaciones durante el embarazo, después de este también pueden tener mayor riesgo de eventos cardíacos tardíos¹³⁹. Las complicaciones obstétricas, como la (pre)eclampsia, son más frecuentes. Las complicaciones para la descendencia —como aborto, nacimiento prematuro y muerte neonatal— son más frecuentes que en la población general.

Diagnóstico: en la mayoría de los casos, las cardiopatías congénitas se conocen y diagnostican antes del embarazo; esto permite una evaluación completa del riesgo antes del embarazo. La clasificación de la OMSm (tabla 3) describe las categorías de riesgo.

4.2. Hipertensión pulmonar y síndrome de Eisenmenger

4.2.1. Hipertensión pulmonar

4.2.1.1. Introducción

La HP tiene múltiples causas y se define como una elevación de la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en el cateterismo cardíaco derecho. El término HAP describe un subgrupo de HP caracterizada por una presión de llenado del VI ≤ 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar > 3 UW²³. La HP idiopática no tratada acaba en muerte tras una mediana de 2,8 años. La HAP es más frecuente en mujeres, y las primeras manifestaciones clínicas pueden observarse durante la gestación¹⁴⁰.

4.2.1.2. Riesgo materno

El pronóstico materno, que varía según el subtipo de HP, ha mejorado con el desarrollo de tratamientos nuevos personalizados y el enfoque multidisciplinario¹⁴¹⁻¹⁴³. Aunque el embarazo ahora es más seguro, la mortalidad de las mujeres con HAP sigue siendo alta (un 16-30% de mortalidad materna)^{137,138}. Por lo tanto, sigue siendo válida la recomendación de evitar el embarazo y, cuando este se produzca, se debe estudiar la posibilidad de interrumpirlo. El mayor periodo de riesgo es el puerperio y el posparto temprano. Estas mujeres deben ser tratadas por un equipo multidisciplinario que incluya a un experto en HP en un centro con experiencia en gestación y cardiopatías. Las causas más frecuentes de muerte son las crisis de HP, la trombosis pulmonar y la IC derecha. Esto puede ocurrir incluso a pacientes con pocos síntomas pregestacionales. Los factores de riesgo de muerte materna son: la gravedad de la HP, la hospitalización tardía y posiblemente el uso de anestesia general¹⁴⁴. Incluso las formas moderadas de enfermedad vascular pulmonar pueden empeorar durante el embarazo¹³⁸. Aunque no hay un valor umbral de seguridad para la PAP, el riesgo es menor para las pacientes que tienen un leve aumento de la presión¹³⁸.

4.2.1.3. Riesgo obstétrico y para el feto

La mortalidad fetal y neonatal es elevada (0-30%), especialmente en los casos de parto prematuro, GC materno reducido o hipoxemia.

4.2.1.4. Tratamiento

Se debe seguir el algoritmo diagnóstico de HP habitual para una mujer embarazada que se presenta con una HP nueva. La ecocardiografía es esencial, y se debe planificar los demás pasos diagnósticos de las guías de HP de manera individualizada. Se recomienda el cateterismo invasivo cardíaco derecho cuando el diagnóstico sea incierto para facilitar la toma de decisiones terapéuticas importantes. Cuando sea necesaria, debe realizarse en un centro especializado. Es adecuado el asesoramiento genético de los casos familiares.

Se requiere un equipo multidisciplinario para la atención de la paciente con HP embarazada. Este debe ser a la medida de la paciente, pero debe darle un estrecho seguimiento (a menudo semanalmente en el tercer trimestre). La evaluación debe incluir una valoración de la función del VD y la determinación de la saturación de oxígeno en cada visita. Para las pacientes sintomáticas, puede ser necesario el reposo en cama y evitar otros factores de riesgo (como los viajes en avión).

Hay un riesgo importante de tromboembolia y se debe considerar la posibilidad de anticoagular (véase la sección 11). Puede ser necesario prescribir diuréticos a las pacientes con IC y se debe tratar la deficiencia de hierro.

Para las pacientes con HAP el embarazo es una condición de riesgo y se debe adoptar una actitud proactiva para iniciar los tratamientos avanzados. La estratificación del riesgo se tiene que hacer igual que para las pacientes no embarazadas. No hay evidencia de beneficio con un enfoque gradual comparado con el tratamiento combinado precoz para las pacientes embarazadas, aunque a menudo se prefiere este, como en nuestra guía. El bosentan y otros antagonistas de los receptores de la endotelina se asocian con embriopatía y deben interrumpirse, excepto cuando esta maniobra ponga en riesgo la vida de la madre. Se necesita un enfoque personalizado, y muchas unidades inician el tratamiento con sildenafil oral. El subgrupo de pacientes con una respuesta vasodilatadora verdadera que está bien controlado con bloqueadores de los canales del calcio (BCC) tiene menos riesgo; en ese caso, se debe continuar con este tratamiento, al igual que con todos los tratamientos i.v. En la sección 12 se discuten las medicaciones específicas y las posibles interacciones con los fármacos anticonceptivos y anticoagulantes.

4.2.1.5. Parto

El equipo multidisciplinario debe decidir el plan de parto en detalle, incluyendo el tipo y el momento óptimo para el parto. También se debe considerar la necesidad de ofrecer cuidados intensivos y asistencia mecánica en el posparto. Se prefiere la anestesia regional a la anestesia general¹⁴⁵. Se debe vigilar escrupulosamente el equilibrio de los fluidos y la optimización de la función del VD, ya que ambos determinan el pronóstico. Las pacientes siguen estando en riesgo durante los meses siguientes al parto, por lo que es necesario un asesoramiento individualizado para estudiar las medicaciones que deben mantenerse y la posibilidad de evitar futuros embarazos. Los tratamientos no deben interrumpirse en el posparto precoz.

4.2.2. Síndrome de Eisenmenger

4.2.2.1. Riesgo materno

Las pacientes con síndrome de Eisenmenger requieren una consideración especial debido a la posibilidad de complicaciones adicionales por cianosis, *shunt* de derecha a izquierda y embolia paradójica. Durante el embarazo, la vasodilatación sistémica aumenta el *shunt* de

derecha a izquierda y disminuye el flujo pulmonar, lo que produce un aumento de la cianosis y una reducción del GC. La mortalidad materna es alta (20-50%) y se debe estudiar la posibilidad de interrumpir el embarazo¹⁴⁶. No obstante, la interrupción del embarazo también conlleva un riesgo.

4.2.2.2. Riesgo fetal

Los riesgos fetal y materno están aumentados y se relacionan con el GC y la cianosis maternos. Los abortos son frecuentes. La hipoxemia materna es el más importante predictor del resultado.

4.2.2.3. Tratamiento

Por lo general, deben aplicarse los mismos principios de atención que para las pacientes con HAP sin síndrome de Eisenmenger. No obstante, las pacientes con síndrome de Eisenmenger tienen mayor riesgo de trombocitopenia, deficiencias de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y hemorragia. Por lo tanto, la prescripción de tratamientos antiplaquetarios o HBPM se debe hacer con precaución. La evidencia disponible para el uso de tratamientos avanzados está menos establecida. No obstante, se suele prescribir un tratamiento con sildenafil (y otros inhibidores de las fosfodiesterasas como el tadalafil y el vardenafil), combinado con prostanoides para las pacientes que permanecen sintomáticas¹⁴⁷. Se debe tener cuidado con los fármacos que pueden causar una vasodilatación sistémica brusca o una embolia gaseosa paradójica (tratamientos i.v.). Los tratamientos avanzados para las pacientes con síndrome de Eisenmenger solo deben prescribirlos equipos multidisciplinares de atención al embarazo experimentados que cuenten con un experto en HP. Los principios que guían el parto son los mismos que los que se usan en otras formas de HP (véase más arriba).

4.2.3. Cardiopatías cianóticas sin hipertensión pulmonar

4.2.3.1. Riesgo materno

Por lo general, la cardiopatía cianótica congénita se corrige antes del embarazo, pero algunos casos inoperables o paliados alcanzan la edad reproductiva¹⁴⁸. Al menos el 15% de las pacientes cianóticas embarazadas sufren complicaciones maternas (IC, trombosis, arritmias y endocarditis). El pronóstico materno está determinado por la enfermedad subyacente y la función ventricular, más que por el nivel de saturación.

4.2.3.2. Riesgo fetal

Una saturación de oxígeno > 90% se suele asociar con buen pronóstico para el feto (un 10% de pérdida fetal). Cuando la saturación de oxígeno es < 85%, es frecuente que se produzcan retraso del crecimiento fetal, prematuridad y muerte fetal. En estos casos, se debe desaconsejar el embarazo (la tasa de nacimientos vivos es del 12%)¹⁴⁹.

4.3. Defectos cardíacos congénitos específicos

4.3.1. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Los principios para el tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del VI supraavicular o subavicular son los mismos que para la estenosis aórtica (EA) (sección 5). No obstante, la valvuloplastia con balón no es una opción terapéutica.

4.3.2. Comunicación interauricular

4.3.2.1. Riesgo materno

La mayoría de las mujeres con comunicación interauricular (CIA) reparada toleran bien el embarazo (riesgo de clase I de la

OMSm). En los casos de CIA no reparada, se han descrito complicaciones tromboembólicas (5%). Puede haber arritmias auriculares a una edad más tardía, sobre todo cuando la CIA no se ha reparado o cerrado¹⁵⁰.

4.3.2.2. Riesgo obstétrico y para el feto

En las mujeres con CIA no reparada, pueden producirse con mayor frecuencia preeclampsia y retraso del crecimiento fetal.

4.3.2.3. Tratamiento

Cuando hay un defecto del *ostium secundum*, es posible el cierre transcáteter durante el embarazo, pero se indica raramente. Si se lleva a cabo, es necesario administrar tratamiento antiplaquetario. No está indicado el cierre para la prevención de la embolia paradójica. En mujeres con *shunt* residual, es importante prevenir la estasis venosa (medias de compresión y evitar la posición supina) y se debe tener una precaución especial para evitar la presencia de aire en las vías i.v.

4.3.3. Comunicación interventricular

4.3.3.1. Riesgo materno

Las comunicaciones interventriculares (CIV) pequeñas o reparadas (sin dilatación del corazón izquierdo o disfunción ventricular) tienen un riesgo bajo de complicaciones durante el embarazo (clases I y II de la OMSm).

4.3.3.2. Riesgo obstétrico y para el feto

No hay evidencia de mayor riesgo obstétrico.

4.3.3.3. Tratamiento

Bastan 1 o 2 visitas durante el embarazo y vigilancia de la HP.

4.3.4. Comunicación auriculoventricular

4.3.4.1. Riesgo materno

Por lo general, después de la corrección, el embarazo se tolera bien (riesgo de clase II-III de la OMSm). No obstante, se han descrito arritmias y empeoramiento de la insuficiencia de válvulas auriculoventriculares (AV). El riesgo de IC es bajo y solo se produce en mujeres con insuficiencia grave o función ventricular deteriorada.

4.3.4.2. Riesgo obstétrico y para el feto

Se ha documentado mortalidad neonatal en el 6% de los casos, principalmente por recurrencia de la cardiopatía congénita.

4.3.4.3. Tratamiento

Se aconseja el seguimiento durante el embarazo al menos 1 vez por trimestre. La frecuencia del seguimiento se debe aumentar hasta 1 vez al mes o cada 2 meses para las pacientes con insuficiencia valvular significativa o función ventricular deteriorada.

4.3.5. Coartación aórtica

4.3.5.1. Riesgo materno

El embarazo se suele tolerar bien tras la reparación de la coartación aórtica (CoA) (riesgo de clase II de la OMSm). En mujeres con

CoA nativa no reparada o CoA reparada pero que tienen hipertensión sistémica, la CoA residual o los aneurismas aórticos conllevan mayor riesgo de complicaciones, como la disección aórtica. Otros factores de riesgo son la dilatación aórtica y la válvula aórtica bicúspide.

4.3.5.2. Riesgo obstétrico y para el feto

Se ha documentado un aumento de trastornos hipertensivos, pre-eclampsia y abortos.

4.3.5.3. Tratamiento

Se requiere una monitorización minuciosa de la PA y está indicado un seguimiento regular al menos cada trimestre. Se debe tratar la hipertensión, aunque hay que evitar el tratamiento agresivo de las mujeres con coartación residual para prevenir la hipoperfusión placentaria. La intervención percutánea con *stents* farmacoactivos (SFA) para la recurrencia de la CoA es posible durante el embarazo, pero solo para casos de hipertensión resistente o riesgo materno o fetal.

4.3.6. Enfermedad de la válvula pulmonar y el tracto de salida del ventrículo derecho

4.3.6.1. Riesgo materno

La estenosis de la válvula pulmonar (EVP) suele tolerarse bien durante el embarazo. Sin embargo, la estenosis grave puede dar lugar a complicaciones como insuficiencia del VD y arritmias. La regurgitación pulmonar grave se ha identificado como un factor independiente predictor de complicaciones maternas, sobre todo en pacientes con función ventricular deteriorada.

4.3.6.2. Riesgo obstétrico y para el feto

No hay evidencia que demuestre mayor riesgo obstétrico.

4.3.6.3. Tratamiento

Las EVP leve y moderada se consideran lesiones de bajo riesgo (clases I y II de la OMSm) y un seguimiento trimestral es suficiente. Para las pacientes con EVP grave, se aconseja llevar a cabo evaluaciones cardíacas mensuales o bimensuales, centradas en la evaluación del VD. Para las pacientes con EVP muy sintomática que no responden al tratamiento médico y el reposo en cama, se puede practicar una valvuloplastia percutánea.

4.3.7. Estenosis aórtica congénita

La EA, la dilatación aórtica y la enfermedad aórtica bicúspide se tratan en las secciones 5 y 6.

4.3.8. Tetralogía de Fallot

4.3.8.1. Riesgo materno

Por lo general, las mujeres con tetralogía de Fallot reparada toleran bien el embarazo (riesgo de clase II de la OMSm). Se han documentado complicaciones cardíacas en un 8% de las pacientes reparadas, sobre todo las que tomaban medicación antes del embarazo¹⁵¹. Las arritmias y la IC son las complicaciones más frecuentes. La tromboembolia y la endocarditis son menos frecuentes. La disfunción del VD y la regurgitación pulmonar de moderada a grave son factores de riesgo. Un embarazo previo puede asociarse con un aumento persistente del tamaño del VD y aparición de eventos cardíacos a largo plazo.

4.3.8.2. Riesgo obstétrico y para el feto

Hay mayor riesgo de complicaciones para la descendencia, sobre todo restricción del crecimiento fetal¹⁵². Se debe llevar a cabo un cribado materno previo al embarazo para identificar la delección de 22q11.

4.3.8.3. Tratamiento

Un seguimiento trimestral es suficiente para la mayoría de las mujeres. Para las pacientes con regurgitación pulmonar grave, la valoración cardíaca debe ser mensual o bimensual. Si durante el embarazo se produce insuficiencia del VI, se debe iniciar tratamiento con diuréticos y se recomienda el reposo en cama. Se debe valorar el parto prematuro o, más raramente, el implante transcatóter de una prótesis valvular para las pacientes que no responden al tratamiento conservador.

4.3.9. Malformación de Ebstein

4.3.9.1. Riesgo materno

Las mujeres con malformación de Ebstein no complicada suelen tolerar bien el embarazo (riesgo de clase II de la OMSm). Se debe desaconsejar el embarazo a las pacientes sintomáticas con cianosis o IC. Los problemas hemodinámicos que se observan durante el embarazo dependen en gran medida de la gravedad de la insuficiencia tricuspídea (IT) y la función del VD. Es frecuente que se produzcan cianosis (debida a CIA/foramen oval permeable) y arritmias por activación de vías accesorias. También hay mayor riesgo de IC y parto prematuro¹⁵³.

4.3.9.2. Riesgo obstétrico y para el feto

El pronóstico para el feto y el recién nacido está relacionado con la saturación de oxígeno y el GC maternos.

4.3.9.3. Tratamiento

Por lo general, incluso la IT grave con IC se puede tratar médicamente durante el embarazo. Las mujeres con *shunt* interauricular pueden sufrir cianosis progresiva durante el embarazo y tienen mayor riesgo de embolia paradójica, que debe evaluarse en cada visita.

4.3.10. Transposición de grandes vasos

4.3.10.1. Riesgo materno

En las pacientes con transposición de las grandes arterias (TGA), los riesgos asociados con el embarazo se atribuyen principalmente a una intervención de *switch* auricular (reparación de Senning y Mustard) previa, y no a un *switch* arterial. Aunque muchas mujeres toleran el embarazo relativamente bien después de una operación de *switch* auricular, están en mayor riesgo de sufrir complicaciones como arritmias (que a veces amenazan la vida) e IC (riesgo de clase III de la OMSm). Se ha descrito un deterioro irreversible de la función del VD y un empeoramiento de la IT^{154,155}. Se debe desaconsejar el embarazo a las pacientes con deterioro de la función del VD de moderado a grave.

4.3.10.2. Riesgo obstétrico y para el feto

El riesgo de peso bajo al nacer y parto prematuro es del 38%.

4.3.10.3. Tratamiento

Se requiere una revisión mensual o bimensual centrada en la función sistémica del VD y las arritmias. Puede ser necesario prescribir diuréticos y otros tratamientos para la IC.

4.3.10.4. Operación de switch arterial

El riesgo gestacional de las pacientes en buena condición clínica previa al embarazo y función ventricular conservada es bajo. Las mujeres con neoaorta dilatada precisan una vigilancia más estrecha. Aunque hoy esta intervención es la más frecuente en la TGA, se dispone de pocos datos sobre los resultados en el embarazo.

4.3.11. Transposición de grandes vasos corregida congénitamente

4.3.11.1. Riesgo materno

Para las pacientes con TGA corregida congénitamente (también llamada discordancia AV y ventriculoarterial), el riesgo depende del estado funcional, la función ventricular y la presencia de arritmias y lesiones secundarias (como CIV y estenosis pulmonar). Las pacientes tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones arritmicas e IC (clase III de la OMSm). Estas pacientes tienen predisposición a sufrir bloqueo AV. Se ha descrito un deterioro irreversible de la función del VD en el 10% de los casos^{148,156}. Se debe desaconsejar el embarazo a las pacientes en clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA), disfunción ventricular grave (FEVI < 40%) o IT grave.

4.3.11.2. Riesgo obstétrico y para el feto

Aumenta la tasa de pérdida fetal, especialmente cuando hay cianosis.

4.3.11.3. Tratamiento

Se recomienda que las pacientes se sometan con regularidad a monitorización ecográfica de la función sistémica del VD (cada 4-8 semanas) y valoración de los síntomas y el ritmo cardiaco.

4.3.12. Circulación de Fontan

4.3.12.1. Riesgo materno

Las pacientes con circulación de Fontan tienen mayor riesgo de sufrir problemas de fertilidad, aunque es posible un embarazo con éxito. No obstante, se trata de pacientes con riesgo de alto a muy alto (clase III o IV de la OMSm). Las arritmias auriculares y el deterioro de la clase funcional de la NYHA no son infrecuentes. Se debe desaconsejar el embarazo a las pacientes con saturación de oxígeno < 85%, función ventricular reducida, regurgitación AV de moderada a grave, arritmia resistente o enteropatía pierdepoteínas (riesgo de clase IV de la OMSm).

4.3.12.2. Riesgo obstétrico y para el feto

Las pacientes con circulación de Fontan tienen un riesgo alto de abortos espontáneos (30%)¹⁵⁷. Es frecuente la hemorragia antenatal y periparto¹⁵⁸. Hay un riesgo aumentado de nacimiento prematuro, pequeño tamaño para la edad gestacional y muerte neonatal¹⁵⁹.

4.3.12.3. Tratamiento

Se recomienda la vigilancia frecuente (mensual) de las pacientes con circulación de Fontan embarazadas y durante las primeras semanas después del parto. Las pacientes con circulación de Fontan tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas y se debe considerar la prescripción de anticoagulación terapéutica (sopeando cuidadosamente el riesgo hemorrágico). Las arritmias auriculares se deben tratar sin demora, a menudo con cardioversión eléctrica.

4.4. Recomendaciones

Recomendaciones para el embarazo y la hipertensión arterial pulmonar

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el cateterismo cardiaco derecho para confirmar el diagnóstico de HAP (grupo 1). Se puede realizar durante el embarazo con indicaciones muy estrictas ¹⁰	I	C
Para las embarazadas con HP tromboembólica crónica, se recomienda usar HBPM a dosis terapéuticas	I	C
Si una paciente con HAP concibiera mientras está en tratamiento para la HP, se debe considerar la retirada de la medicación embriotóxica, teniendo en cuenta los riesgos de esta maniobra	Ila	C
Se puede considerar que inicien el tratamiento las pacientes embarazadas con HAP que aún no hayan recibido tratamiento ²³	Ila	C
No se recomienda el embarazo a las pacientes con HAP ¹¹⁹	III	B

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HP: hipertensión pulmonar.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Recomendaciones para la cardiopatía congénita

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe aconsejar que desistan del embarazo a las mujeres con ventrículo derecho sistémico (Mustard/Senning o TGA corregida), en NYHA III-IV, disfunción ventricular sistémica (FE < 40%) o IT grave	Ila	C
Se debe considerar el tratamiento de anticoagulación durante el embarazo para las pacientes con circulación de Fontan	Ila	C
Se debe desaconsejar el embarazo a las pacientes sintomáticas con malformación de Ebstein y SatO ₂ < 85% o insuficiencia cardiaca	Ila	C
No se recomienda el embarazo a las pacientes con circulación de Fontan y SatO ₂ < 85%, función ventricular deteriorada, insuficiencia valvular AV moderada o grave, arritmia refractaria o enteropatía pierdepoteínas	III	C

AV: auriculoventricular; FE: fracción de eyección; IT: insuficiencia tricuspídea; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TGA: transposición de las grandes arterias.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5. ENFERMEDADES DE LA AORTA

Varios trastornos hereditarios afectan a la aorta torácica y predisponen a las pacientes tanto a la formación de aneurismas como a la disección aórtica. Entre ellos se encuentran las formas sindrómicas (síndrome de Marfan, síndrome de Loey-Dietz, síndrome de osteoaneurisma, síndrome de Ehlers-Danlos) y las formas no sindrómicas de la EHAT (aneurisma aórtico aislado). Se van descubriendo continuamente nuevos genes. Otras formas de cardiopatía congénita (como la tetralogía de Fallot y la CoA) también pueden acompañarse de dilatación aórtica. Por último, podría ocurrir una enfermedad aórtica no hereditaria¹⁶⁰. Los factores de riesgo de enfermedad aórtica son la hipertensión y la edad materna avanzada. El embarazo es un periodo de riesgo para todas las pacientes con enfermedad aórtica, que es poco frecuente pero se asocia con una mortalidad muy alta^{161,162}. La mayor parte de las muertes son de mujeres sin diagnóstico previo de aortopatía. La mayoría de estas mujeres tienen una enfermedad hereditaria, por lo que se debe obtener tejido de la autopsia para el análisis de ADN y hacer el cribado familiar. Recientemente se han publicado guías para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con enfermedad de la aorta torácica^{163,164}.

5.1. Riesgo para la madre y el feto

Los cambios hemodinámicos y hormonales que ocurren durante el embarazo aumentan la susceptibilidad a la disección¹⁶⁵. La disección suele ocurrir en el último trimestre de la gestación (50%) o poco después del parto (33%). Todas las mujeres con un síndrome aórtico o enfermedad aórtica familiar demostrados con pruebas genéticas deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de disección y de recurrencia y deben someterse a una evaluación completa que incluya imagen de toda la aorta antes del embarazo (véase la sección 3). Cuando se determinan los diámetros aórticos, se debe considerar la superficie corporal, sobre todo en mujeres de baja estatura. La paridad se asocia con un aumento del diámetro aórtico¹⁶⁶. No se conoce bien el efecto de la gestación en la dilatación aórtica^{167,168}. Se debe considerar el diagnóstico de disección aórtica de toda paciente con dolor torácico durante el embarazo.

5.2. Síndromes específicos

El síndrome de Marfan afecta a 1/5.000 individuos. Aunque la válvula aórtica bicúspide es más frecuente (un 1-2% de la población general), las complicaciones aórticas asociadas son raras y solo son el 6% de las disecciones de tipo A durante el embarazo¹⁶⁹.

5.2.1. Síndrome de Marfan

El riesgo general de una mujer con síndrome de Marfan de tener una disección aórtica en relación con el embarazo es del 3% aproximadamente¹⁷⁰. El tamaño de la aorta es el principal determinante del riesgo, pero incluso las mujeres con una raíz aórtica < 40 mm tienen un riesgo de disección del 1%^{170,171}. Aunque no se dispone de muchos datos, se debe evitar el embarazo de las pacientes con síndrome de Marfan con una raíz aórtica de diámetro > 45 mm, ya que tienen alto riesgo de disección. Cuando el diámetro de la aorta esté en 40-45 mm, deben considerarse otros factores, como los antecedentes familiares de disección y la tasa de crecimiento aórtico¹⁶³. También hay riesgo de disección aórtica distal y de otros vasos. Por este motivo, incluso tras un reemplazo electivo de la raíz aórtica, las pacientes siguen teniendo riesgo de sufrir otros episodios¹⁷². Los estudios que se han centrado en el crecimiento durante el embarazo en pacientes con Marfan han obtenido resultados contradictorios; algunos han demostrado ausencia de un crecimiento significativo, mientras que otros han documentado un crecimiento ≥ 3 mm, con una reducción parcial del diámetro después del parto^{167,168,173}.

Otras complicaciones cardiacas importantes son la insuficiencia mitral (IMi) progresiva debida a prolapso de la válvula mitral, arritmias nuevas e IC por disfunción ventricular^{174,175}. La tasa de complicaciones obstétricas también está aumentada, incluida la rotura prematura de las membranas¹⁹.

5.2.2. Válvula aórtica bicúspide

La dilatación aórtica ocurre en hasta el 50% de las pacientes con válvula aórtica bicúspide y puede aparecer incluso cuando la función valvular es normal. La dilatación puede estar localizada en la aorta ascendente distal, que no se puede visualizar adecuadamente por ecocardiografía. Cuando no sea visible por ecocardiografía, se debe realizar RM o TC antes del embarazo. El riesgo de disección es bajo. Los factores de riesgo son el tipo de morfología de la válvula aórtica bicúspide, la dilatación aórtica y la CoA¹⁷⁶. Se debe evitar el embarazo cuando el diámetro de la aorta sea > 50 mm.

5.2.3. Síndrome vascular de Ehlers-Danlos

Las complicaciones vasculares serias ocurren casi exclusivamente en el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV (vascular). La mortalidad materna es significativa y está relacionada con la rotura uterina y la disección de las principales arterias y venas. Por lo tanto, el embarazo tiene un riesgo muy alto y se debe desaconsejar¹⁷⁷. Estas mujeres deben participar en un proceso compartido de toma de decisiones cuando consideren quedar embarazadas.

5.2.4. Síndrome de Turner

El síndrome de Turner se asocia con riesgo aumentado de cardiopatía congénita, dilatación aórtica, hipertensión, diabetes mellitus y eventos ateroscleróticos¹⁷⁸. La disección aórtica es poco frecuente en el síndrome de Turner, pero es 6 veces más frecuente en edades jóvenes que en la población general¹⁷⁹. Los factores de riesgo de disección aórtica son la dilatación aórtica, la válvula aórtica bicúspide y la CoA^{20,180}. Se debe evitar el embarazo cuando el índice de tamaño aórtico sea > 25 mm/m². Después de la cirugía de la raíz aórtica, sigue habiendo riesgo de disección de tipo B.

Puede producirse embarazo espontáneo de pacientes con síndrome de Turner en mosaico (0,5-10,0%), pero actualmente suele ser secundario a técnicas de fertilidad asistida. Se recomienda la evaluación cardiovascular antes de iniciar un tratamiento de fertilidad. Es imprescindible llevar a cabo un buen control de la PA y un tratamiento adecuado de la diabetes mellitus de toda paciente con síndrome de Turner, sobre todo durante el embarazo¹⁷⁸.

5.2.5. Otras aortopatías autosómicas dominantes

Con la mejora de las técnicas de genotipificación, se están documentando diversas aortopatías nuevas, tanto de EHAT sindrómicas como no sindrómicas. Estas enfermedades se consideran de riesgo alto, sobre todo cuando la aorta está dilatada, y puede haber una afectación multisistémica con factores de riesgo adicionales, como la rotura uterina¹⁸¹⁻¹⁸⁴.

5.3. Tratamiento

5.3.1. Seguimiento y tratamiento médico

Según el diámetro aórtico, las pacientes con enfermedad aórtica deben controlarse ecocardiográficamente a intervalos regulares durante todo el embarazo y a los 6 meses del parto. A las mujeres con riesgo alto de disección o que ya tengan una aorta muy dilatada, debe realizárseles un control mensual, mientras que para las mujeres con riesgo bajo y aorta ligeramente dilatada es suficiente un control cada

Tabla 5
Enfermedades aórticas

	Marfan ^{19,175}	Válvula aórtica bicúspide ¹⁷⁶	Loeys Dietz ¹⁸²⁻¹⁸⁴	Turner ^{178,179}	Ehlers-Danlos vascular ²⁶
Localización del aneurisma/disección	En todas partes (seno de Valsalva)	Aorta ascendente	En todas partes	Aorta ascendente, arco y aorta descendente	En todas partes
Riesgo de disección	Alto: 1-10%	Bajo: < 1%	Alto: 1-10%	Alto: 1-10%	Alto: 1-10%
Comorbilidad	Ectasia dural Insuficiencia mitral Insuficiencia cardiaca Arritmias	Estenosis o regurgitación aórtica	Ectasia dural Insuficiencia mitral	Peso bajo Infertilidad Hipertensión Diabetes mellitus Válvula aórtica bicúspide Coartación	Ectasia dural Rotura uterina
Se desaconseja el embarazo	Aorta ascendente > 45 mm (o > 40 mm cuando haya antecedentes familiares de disección o muerte súbita)	Aorta ascendente > 50 mm	Aorta ascendente > 45 mm (o > 40 mm cuando haya antecedentes familiares de disección o muerte súbita)	ITA > 25 mm/m ²	Todas las pacientes

ITA: índice de tamaño aórtico.

©ESC 2018

3 meses. Si es necesario, se puede realizar una RM cardiaca sin contraste. El embarazo debe ser supervisado por un cardiólogo y un obstetra que estén al tanto de las posibles complicaciones. Se aconseja un control estricto de la PA y, cuando sea necesario, se debe iniciar un tratamiento antihipertensivo que sea seguro para el feto¹⁸⁵. Se debe considerar el tratamiento con bloqueadores beta durante todo el embarazo de mujeres con EHAT. Se recomienda el celiprolol para pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV (también para las normotensas) debido al riesgo de disecciones y los beneficios demostrados en pacientes no embarazadas¹⁸⁶. Es necesario monitorizar el crecimiento fetal cuando la madre esté tomando bloqueadores beta.

5.3.2. Intervenciones

Cuando se produzca una dilatación progresiva durante el embarazo antes de que el feto sea viable, se debe valorar la reparación aórtica con el feto *in utero*. Cuando el feto sea viable, se recomienda el parto por cesárea seguido directamente por cirugía aórtica (sección 3). La cesárea se debe llevar a cabo en un hospital que disponga de cirugía cardioráptica y unidad de cuidados intensivos neonatales.

Las pacientes que sufran complicaciones aórticas agudas durante el embarazo deben recibir tratamiento médico cuando sea adecuado y someterse a una intervención quirúrgica o percutánea si es necesario.

La disección aórtica de Stanford de tipo A que ocurre durante el embarazo es una urgencia quirúrgica. Los médicos con experiencia de las especialidades cardioráptica, cardiológica, obstétrica y cardioanestésica deben actuar rápidamente para realizar un parto por cesárea (si el feto es viable) en quirófanos cardiorápticos especializados y proceder directamente a la reparación de la disección. Si el feto no es

viable, se debe llevar a cabo la reparación aórtica con el feto *in utero*. Aunque el pronóstico para la madre es bueno, la mortalidad fetal es de un 20-30%¹⁸⁷.

En caso de disección aórtica de tipo B no complicada, se recomienda tratamiento conservador con un control estricto de la PA mediante fármacos permitidos en el embarazo¹⁸⁸.

Recientemente se ha propuesto la reparación endovascular de la aorta torácica como una intervención nueva en los casos de disección aórtica de tipo B complicada. Se han documentado resultados a medio plazo prometedores¹⁸⁹. No obstante, el pronóstico de la reparación endovascular de la aorta torácica durante el embarazo solo se ha descrito en unos pocos casos¹⁹⁰ y no se recomienda para la aortopatía genética¹⁹¹⁻¹⁹³.

5.3.3. Parto

El objetivo primario del tratamiento intraparto de pacientes con agrandamiento de la aorta ascendente es reducir la tensión cardiovascular del trabajo de parto. Si la mujer estaba tomando bloqueadores beta durante el embarazo, debe seguir tomándolos en el periparto.

Si el diámetro de la aorta ascendente es 40-45 mm, se aconseja el parto vaginal con facilitación de la segunda etapa y anestesia regional para evitar picos de PA que puedan inducir la disección. El parto por cesárea también puede considerarse para estas pacientes, dependiendo de la situación individual. El parto por cesárea debe considerarse cuando el diámetro aórtico sea > 45 mm y se recomienda para las mujeres con síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV o disección aórtica aguda o crónica.

En la tabla 5 se presenta un resumen de las enfermedades aórticas específicas.

5.4. Recomendaciones

Recomendaciones para el tratamiento de las enfermedades aórticas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Todas las enfermedades aórticas</i>		
Se debe advertir a las mujeres con enfermedad aórtica sobre los riesgos de disección aórtica ^{19,178}	I	C
Se debe tomar antes del embarazo una imagen de toda la aorta (TC/RM) de las pacientes con síndrome aórtico genéticamente comprobado u otra enfermedad aórtica conocida ²³	I	C
Se recomienda imagen de la aorta ascendente antes del embarazo de las pacientes con válvula aórtica bicúspide	I	C
Se recomienda un control estricto de la PA de las embarazadas con dilatación aórtica conocida, (antecedentes de) disección o predisposición genética a la disección ¹⁸⁵	I	C
Se debe practicar ecocardiografías repetidas cada 4-12 semanas durante el embarazo (dependiendo del diagnóstico y el grado de dilatación) y 6 meses después del parto a las pacientes con dilatación de la aorta ascendente ¹⁹⁴	I	C
Se recomienda la RM (sin gadolinio) para explorar a las embarazadas con dilatación de la aorta distal ascendente, el arco aórtico o la aorta descendente ⁵³	I	C

Continúa

Recomendaciones para el tratamiento de las enfermedades aórticas (continuación)

Recomendaciones		
<i>Todas las enfermedades aórticas</i>		
Las mujeres con dilatación aórtica o (antecedentes de) disección aórtica deben dar a luz en centros con experiencia que dispongan de un equipo multidisciplinar y cirugía cardiotorácica	I	C
Se recomienda el parto vaginal para las pacientes con aorta ascendente < 40 mm ⁹⁶	I	C
Se debe valorar el parto por cesárea para las pacientes con aorta ascendente > 45 mm	IIa	C
Se debe valorar el parto por cesárea para las pacientes con (antecedentes de) disección aórtica	IIa	C
Se debe valorar la cirugía profiláctica durante el embarazo si el diámetro aórtico es ≥ 45 mm y aumenta rápidamente	IIa	C
Cuando el feto sea viable, se debe considerar el parto antes de la cirugía cuando esta sea necesaria ⁹⁶	IIa	C
Se debe valorar el parto vaginal con anestesia epidural y facilitación de la segunda etapa para las pacientes con aortas de 40-45 mm	IIa	C
Se puede considerar el parto por cesárea para las pacientes con aortas de 40-45 mm	IIb	C
Se debe desaconsejar el embarazo a las pacientes con (antecedentes de) disección aórtica	III	C
Cuando sea posible, se debe evitar la ergometrina en mujeres con enfermedad aórtica	III	C
<i>Síndromes específicos</i>		
Se recomienda el celiprolol para las pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos vascular ¹⁸⁶	I	C
Se debe valorar el tratamiento con un bloqueador beta durante todo el embarazo para las mujeres con síndrome de Marfan u otra enfermedad hereditaria de la aorta torácica	IIa	C
No se recomienda el embarazo a las pacientes con dilatación aórtica grave (enfermedades hereditarias de la aorta torácica, como el síndrome de Marfan > 45 mm, válvula aórtica bicúspide > 50 mm o > 27 mm/m ² de ASC o síndrome de Turner con ITA > 25 mm/m ² de ASC ^{19,20})	III	C
No se recomienda el embarazo a las pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos vascular ²⁶	III	C

©ESC 2018

ASC: área de superficie corporal; ITA: índice de tamaño aórtico; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.**6. VALVULOPATÍAS**

En la edad fértil, la valvulopatía suele deberse a cardiopatía reumática, especialmente en países de renta media-baja. Las prótesis mecánicas conllevan problemas específicos durante el embarazo^{92,195,196}. La evaluación del riesgo y el tratamiento deben tener en cuenta la disponibilidad de recursos en los países de renta alta y de renta media-baja.

6.1. Lesiones valvulares estenóticas

En las lesiones valvulares estenóticas, el aumento del GC causa un incremento en el gradiente transvalvular de un ~50%, principalmente entre el primer y el segundo trimestre¹⁹⁷, que aumenta el riesgo de complicaciones maternas y fetales^{29,42,198}.

6.1.1. Estenosis mitral**6.1.1.1. Riesgo materno**

En general, la estenosis mitral (EM) leve se tolera bien^{198,199}. Puede producirse IC¹⁹⁹ en un tercio de las mujeres embarazadas con una sección valvular ≤ 1,0 cm² y en la mitad de las que tienen un área de la válvula ≤ 1,5 cm², sobre todo durante el segundo trimestre, incluso en mujeres previamente asintomáticas¹⁹⁸. La FA sostenida, aunque es poco frecuente (< 10%), puede precipitar la aparición de IC y eventos tromboembólicos^{199,200}. La mortalidad está entre 0 y el 3% en los países occidentales¹⁹⁸⁻²⁰⁰ y es mayor en los países de renta media-baja^{201,202}. La clase NYHA ≥ II, una PAP > 30 mmHg, la estenosis grave y la edad avanzada se asocian con complicaciones maternas¹⁹⁹.

6.1.1.2. Riesgo obstétrico y para el feto

El riesgo de IC aguda periparto depende de los síntomas y la PAP¹⁹⁴. La tasa de prematuridad es de un 20-30%; la de retraso del crecimiento intrauterino, un 5-20%, y la de muerte fetal, un 1-5%^{198-200,203}. El

riesgo para la descendencia es mayor en las mujeres en NYHA III-IV durante el embarazo^{29,194}.

6.1.1.3. Tratamiento

Diagnóstico. La EM se considera clínicamente significativa cuando el área valvular es ≤ 1,5 cm². La medida de referencia de la gravedad de la EM es la planimetría; el tiempo de hemipresión medido por Doppler es menos fiable, pero se puede usar durante el embarazo^{204,205}. El gradiente medio y la PAP sirven para evaluar las consecuencias hemodinámicas y el pronóstico^{204,205}. La evaluación de la anatomía y la insuficiencia mitral es importante cuando se considera una comisurotomía mitral percutánea^{204,205}. Antes del embarazo, puede ser útil realizar una prueba de esfuerzo para valorar objetivamente la tolerancia al ejercicio; la ecocardiografía de esfuerzo puede añadir información.

Tratamiento médico. Cuando aparezcan síntomas o HP clínicamente significativa (PAP sistólica ≥ 50 mmHg estimada por ecocardiografía), se debe restringir la actividad física e iniciar un tratamiento con bloqueadores beta 1 selectivos (preferiblemente metoprolol o bisoprolol)⁵. Pueden emplearse diuréticos si los síntomas persisten, evitando las dosis altas (véase la tabla «Recomendaciones para el uso de fármacos en el embarazo»)⁵. Se recomienda la anticoagulación con HNF, HBPM o antagonistas de la vitamina K (AVK), según el contexto y el momento, en caso de FA paroxística o permanente, trombosis auricular izquierda o embolia previa⁵. Se debe considerar la anticoagulación para las mujeres en ritmo sinusal con EM significativa y contraste ecocardiográfico espontáneo en la aurícula izquierda, una aurícula izquierda gigante (≥ 60 ml/m²) o IC congestiva.

Intervenciones. Se debe desaconsejar el embarazo a toda paciente con EM significativa. Las intervenciones deben realizarse antes del embarazo, preferiblemente por vía percutánea, incluso en mujeres asintomáticas y sobre todo cuando el área valvular sea < 1,0 cm²^{198,204}. La comisurotomía mitral percutánea se realiza preferiblemente des-

pués de las 20 semanas de gestación. Solo se debe considerar para mujeres en NYHA III-IV o con PAP sistólica ≥ 50 mmHg en la ecocardiografía a pesar de un tratamiento médico óptimo, cuando no haya contraindicaciones (véase la tabla «Recomendaciones generales») ²⁰⁴. La comisurotomía cerrada sigue siendo una alternativa en los países en desarrollo. Debido al riesgo fetal que conlleva, la cirugía a corazón abierto se debe reservar para situaciones que amenacen la vida de la madre y cuando las demás medidas hayan fracasado ²⁰⁶.

Seguimiento durante el embarazo. Está indicado un seguimiento clínico y ecocardiográfico mensual o bimensual, dependiendo de la tolerancia hemodinámica. En la EM leve, se recomienda una evaluación trimestral y antes del parto.

Trabajo de parto y parto. Se prefiere el parto vaginal para las pacientes con EM leve o con EM significativa en NYHA I-II sin HP. La cesárea se considera para las pacientes en NYHA III-IV o con HP o aquellas a las que no se puede practicar una comisurotomía mitral percutánea o cuando esta haya fracasado.

Seguimiento y pronóstico después del parto. Se requiere estrecha monitorización los días siguientes al parto. El pronóstico a largo plazo depende sobre todo del riesgo de progresión de la estenosis o de reestenosis tras la comisurotomía y justifica un seguimiento regular ²⁰⁴.

6.1.2. Estenosis aórtica

La principal causa de EA es la válvula aórtica bicúspide, seguida de la cardiopatía reumática.

6.1.2.1. Riesgo materno

La morbilidad cardíaca durante el embarazo está relacionada con la gravedad de la EA y los síntomas ²⁰⁷. La IC es poco frecuente ($< 10\%$) en las pacientes con EA moderada y las que estaban previamente asintomáticas, pero ocurre en 1/4 pacientes sintomáticas ²⁰⁷. Incluso las pacientes con EA grave pueden tolerar bien el embarazo siempre que la prueba de esfuerzo previa al embarazo sea normal. Actualmente, la muerte es poco frecuente si se proporciona un tratamiento adecuado ^{194,198,207-209}. Las arritmias son poco frecuentes ²⁰⁶. Las mujeres con válvula aórtica bicúspide tienen un riesgo de disección aórtica bajo cuando el diámetro de la aorta es < 50 mm (véase la sección 5.2).

6.1.2.2. Riesgo obstétrico y para el feto

Las complicaciones obstétricas pueden aumentar en pacientes con EA grave ^{207,209}. Entre el 20 y el 25% de los nacidos de madres con EA moderada y grave sufren parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer, y este porcentaje aumenta cuando la EA es grave ²⁰⁷. Las tasas de aborto y mortalidad fetal son $< 5\%$. El riesgo de transmisión genética de malformaciones en el tracto de salida del VI justifica realizar una ecocardiografía fetal a las mujeres con EA por válvula bicúspide ⁵.

6.1.2.3. Tratamiento

Diagnóstico. La gravedad de la EA se evalúa combinando los índices dependientes del flujo y el área valvular ^{204,205}. Se recomienda una prueba de esfuerzo en pacientes asintomáticas previa al embarazo para evaluar la tolerancia al ejercicio, la respuesta de la PA y las arritmias; la ecocardiografía de esfuerzo puede añadir información. En las mujeres con válvula aórtica bicúspide, deben evaluarse los diámetros aórticos antes y durante el embarazo.

Tratamiento médico. Está indicado el tratamiento médico y la restricción de las actividades cuando aparezca IC durante el embarazo.

Los diuréticos pueden prescribirse para tratar los síntomas congestivos.

Intervenciones. Se debe desaconsejar el embarazo a toda paciente sintomática con EA grave o asintomática con deterioro de la función del VI o prueba de esfuerzo patológica, y se debe realizar la cirugía antes del embarazo ^{10,204}. No se desaconseja el embarazo a las pacientes asintomáticas, incluso las que tengan EA grave, cuando el tamaño y la función del VI y la prueba de esfuerzo sean normales (véase la tabla «Recomendaciones generales»). Tampoco debe haber progresión reciente de la EA. Durante el embarazo de pacientes muy sintomáticas que no responden al tratamiento médico, un operador experimentado puede realizar una valvuloplastia percutánea ²⁰⁷. Cuando esto no sea posible y la paciente sufra síntomas que pongan en riesgo su vida, se debe considerar el reemplazo de la válvula después de un parto precoz por cesárea si esta fuera posible (véase la tabla «Recomendaciones generales»). Debido al riesgo quirúrgico para el feto, el implante percutáneo de prótesis valvular aórtica es una alternativa prometedora, pero hay muy poca experiencia con esta intervención en el embarazo.

Seguimiento durante el embarazo. Se requiere un seguimiento regular por un equipo experimentado. En los casos de EA grave, se aconseja realizar evaluaciones cardíacas mensuales o bimensuales que incluyan ecocardiografía.

Trabajo de parto y parto. Para las pacientes sintomáticas con EA grave, se prefiere el parto por cesárea. Se recomienda un enfoque personalizado para las pacientes asintomáticas con EA grave. Para la EA no grave, se prefiere el parto vaginal.

Seguimiento y pronóstico después del parto. La progresión de la enfermedad después del parto es frecuente y requiere estrecho seguimiento ^{204,208,210}.

6.2. Lesiones regurgitantes

6.2.1. Insuficiencia mitral y aórtica

La IMi y aórtica puede ser de origen reumático, congénito o degenerativo ^{92,199}.

6.2.1.1. Riesgo materno

Las mujeres con insuficiencia grave y sintomática o con función del VI deteriorada tienen riesgo alto de IC ^{194,199}. Se produce IC en un 20-25% de las mujeres con IMi reumática moderada o grave ¹⁹⁹. La insuficiencia aguda grave se tolera mal. En las mujeres con cardiopatía congénita, la insuficiencia de una válvula AV izquierda se asocia con complicaciones cardíacas durante el embarazo. Puede producirse un empeoramiento progresivo de la insuficiencia ⁴².

6.2.1.2. Riesgo obstétrico y para el feto

No se ha constatado mayor riesgo de complicaciones obstétricas. El retraso del crecimiento intrauterino ocurre en un 5-10% y las complicaciones para la descendencia, en menos del 5% de las mujeres con IMi moderada o grave ¹⁹⁹.

6.2.1.3. Tratamiento

Diagnóstico. La evaluación, preferiblemente antes de la concepción, debe incluir una valoración de los síntomas y un examen ecocardiográfico exhaustivo de la gravedad de la regurgitación, dimensiones del VI y capacidad funcional ²⁰⁴. Es necesario cuantificar los diámetros de la aorta ascendente de las mujeres con insuficiencia aórtica, particularmente aquellas con válvula bicúspide.

Tratamiento médico. Los síntomas de sobrecarga hemodinámica suelen controlarse con tratamiento médico.

Intervenciones. La cirugía previa al embarazo, favoreciendo la reparación de la válvula, debe realizarse de acuerdo con los criterios de las guías²⁰⁴. En la insuficiencia aguda grave con IC resistente al tratamiento, puede ser inevitable la cirugía durante el embarazo. Si el feto está suficientemente maduro, el parto debe producirse antes de la cirugía cardiaca (véase la tabla «Recomendaciones generales»).

Seguimiento durante el embarazo. Es necesario dar seguimiento trimestral en caso de regurgitación leve/moderada, y más a menudo en caso de insuficiencia grave.

Trabajo de parto y parto. Se recomienda el parto vaginal con anestesia epidural y facilitación de la segunda etapa del parto.

Seguimiento y pronóstico después del parto. El pronóstico depende de la gravedad de la insuficiencia y sus consecuencias en los síntomas, el tamaño y la función del VI.

6.2.2. Insuficiencia tricuspídea

La IT secundaria es más común que la primaria, que puede deberse a una endocarditis o malformación de Ebstein.

El riesgo materno suele estar determinado por la enfermedad primaria de la válvula izquierda o la HP. Sin embargo, el riesgo materno puede aumentar en caso de IT muy sintomática o disfunción del VD⁵⁰. En las mujeres con cardiopatía congénita, la insuficiencia moderada-grave de la válvula AV puede asociarse con complicaciones cardiacas maternas, principalmente arritmias⁴².

Por lo general, incluso la IT grave con IC se puede tratar de manera conservadora durante el embarazo (véase la tabla «Recomendaciones generales»). Cuando sea necesaria la cirugía para las lesiones de la válvula del lado izquierdo, está indicada la reparación tricuspídea adicional en la IT grave, y se debe considerar para la moderada con dilatación anular (≥ 40 mm)²⁰⁴. En la IT sintomática grave, se debe considerar la reparación antes del embarazo.

6.3. Fibrilación auricular valvular (válvulas nativas)

La FA se asocia con un riesgo tromboembólico alto, sobre todo en la EM clínicamente significativa. En caso de FA, se requiere la anticoagulación inmediata con HBPM a dosis terapéuticas en el primero y el último trimestre, y AVK con un objetivo de INR habitual o HBPM en el segundo trimestre. Los anticoagulantes orales (ACO) no AVK están contraindicados durante toda la gestación. La elección entre cardioversión y control del ritmo con digoxina o bloqueadores beta depende de la gravedad de la valvulopatía de base y la tolerancia (véase la sección 12).

6.4. Válvulas protésicas

6.4.1. Elección de la prótesis valvular

Cuando el implante de una válvula protésica sea inevitable en una mujer que desee volver a gestar en el futuro, la selección de la válvula es problemática. Las prótesis mecánicas tienen un rendimiento hemodinámico y una durabilidad a largo plazo excelentes, pero la necesidad de anticoagulación aumenta la morbimortalidad fetal y materna, y el riesgo de eventos cardíacos mayores durante el embarazo es mucho mayor que con las válvulas bioprotésicas^{196,211,212}. Sin embargo, las válvulas bioprotésicas en mujeres jóvenes se asocian con alto riesgo de deterioro estructural, que aumenta el riesgo de acabar con una válvula disfuncionante durante el embarazo y finalmente la necesidad inevitable de una reoperación. El implante percutáneo

de la válvula (sobre todo en posición pulmonar) y el procedimiento de Ross en la valvulopatía aórtica (autoinjerto pulmonar transferido a la posición aórtica y reemplazo de la válvula pulmonar con un homoinjerto) pueden ser una alternativa⁵. Los datos sobre el embarazo tras un procedimiento de Ross son escasos, pero indican un riesgo bajo cuando no hay dilatación aórtica²¹³. El deseo de gestar se considera una indicación de clase IIa para el implante de una válvula biológica²⁰⁴. En caso de una mujer joven que desee gestar en el futuro, el equipo multidisciplinar debe seleccionar una prótesis específica y tomar la decisión tras ofrecer una información amplia a la paciente y analizarla con ella.

6.4.2. Riesgo del embarazo con bioprótesis

Para las mujeres con bioprótesis, el riesgo de complicaciones cardiovascular-maternas es bajo cuando la disfunción de la bioprótesis sea mínima o inexistente y la función ventricular esté conservada. En caso de disfunción significativa de la bioprótesis, el riesgo de complicaciones puede ser importante. La evaluación y el asesoramiento previos al embarazo, el seguimiento, el tratamiento médico y las indicaciones de intervención son comparables a los de los embarazos con disfunción de las válvulas nativas.

6.5. Prótesis mecánicas y anticoagulación

En mujeres con prótesis mecánicas, el embarazo se asocia con un riesgo de complicaciones muy alto (clase III de la OMSm). Según el registro ROPAC, la probabilidad de un embarazo sin eventos con nacimiento vivo fue del 58% para las mujeres con una prótesis mecánica, frente al 79% de las que tenían una bioprótesis y el 78% de las mujeres con cardiopatía sin prótesis valvular¹⁹⁶. Un reciente estudio en Reino Unido ha documentado un resultado favorable para la madre y el feto en solo el 28% de los casos²¹⁴. Los principales riesgos están relacionados con la necesidad de tratamiento anticoagulante (trombosis valvular y complicaciones hemorrágicas). Otros riesgos se relacionan con la disfunción ventricular y valvular.

6.5.1. Riesgo materno

El riesgo de trombosis valvular está muy aumentado durante el embarazo. El riesgo disminuye con una dosis adecuada de anticoagulantes, y depende del tipo y la posición de la prótesis mecánica, así como de otros factores de riesgo relacionados con la paciente²⁰⁴. En el registro ROPAC, se produjo trombosis protésica en el 4,7% de 202 embarazos y la mortalidad fue del 20%¹⁹⁶. En el estudio en Reino Unido, se produjo muerte materna relacionada con complicaciones trombóticas o disfunción valvular en el 9% de los casos y hubo morbilidad grave en el 41% (el 16% de complicaciones tromboembólicas)²¹⁴. El riesgo de trombosis protésica es relativamente bajo cuando se administran AVK durante todo el embarazo (0-4%)^{196,215-219}. La poca evidencia disponible sobre el uso de HNF durante el primer trimestre o toda la gestación indica alto riesgo de trombosis protésica (9-33%). La HNF se asocia además con trombocitopenia y osteoporosis^{215,218,219}. La HBPM también se asocia con riesgo de trombosis protésica^{196,214,215,219-222}. Debido a que se requieren dosis notablemente mayores según aumenta el aclaramiento renal, el riesgo es menor, aunque sigue habiéndolo, al ajustar la dosis según la concentración de anti-Xa. El uso de HBPM durante todo el embarazo con control de la concentración de anti-Xa y ajuste de la dosis según el valor máximo conlleva un riesgo de trombosis valvular de un 4,4-8,7%^{219,223}. Un valor subóptimo de anti-Xa o el mal cumplimiento terapéutico contribuyen a la trombosis valvular, aunque se ha descrito trombosis valvular con valores máximos de anti-Xa en la franja de 1,0-1,2 IU/ml^{221,222}. Se produce trombosis protésica en un 5,8-7,4% cuando se usa HBPM solo durante el primer trimestre, cifras similares a lo observado cuando se usa durante todo el embarazo^{196,215,219,223}. No obstante, el alto riesgo de

trombosis protésica observado en el estudio de Reino Unido estaba relacionado principalmente con el uso de HBPM durante todo el embarazo. La ocurrencia de trombosis protésica con valores máximos de anti-Xa adecuados ha suscitado preocupación acerca de la seguridad de este tratamiento. El aclaramiento renal rápido puede dar lugar a concentraciones de anti-Xa subterapéuticas (predosis) pese a alcanzarse valores máximos adecuados, aunque los datos sobre embarazo con dosis de HBPM acordes con los valores predosis y máximos de anti-Xa solo se han presentado en reportes de casos^{5,224-226}. En conclusión, hay aspectos no resueltos sobre el uso de HBPM en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas, incluido el valor óptimo de anti-Xa, la importancia del valor máximo frente al valor predosis, los plazos óptimos para determinar los anti-Xa y la duración del tratamiento.

La evidencia actual (en ausencia de estudios aleatorizados adecuados) indica que el tratamiento con AVK durante todo el embarazo, con control estricto de la INR, es la estrategia más segura para prevenir la trombosis valvular^{196,215-219}. Posiblemente la HBPM sea superior a la HNF para la prevención de la trombosis protésica^{196,219,223}.

6.5.2. Riesgo obstétrico y para el feto

Todos los regímenes de anticoagulación conllevan un mayor riesgo de aborto y complicaciones hemorrágicas, incluso hemorragia retroplacentaria, que conduce a parto prematuro y muerte fetal^{196,216,218,220,221}. El registro ROPAC indica que el tratamiento con AVK durante el primer trimestre se asocia con un aumento del riesgo de aborto comparado con la HBPM o la HNF (el 28,6 frente al 9,2%) y una tasa de nacimientos vivos menor, en la misma línea que otros datos publicados¹⁹⁶. Dos revisiones sistemáticas han concluido que el riesgo de pérdida fetal depende de la dosis (la tasa de pérdida fetal con una dosis baja de AVK es de un 13,4-19,2% y la de pérdida fetal total con AVK es del 32,5%). La tasa de pérdida fetal con un régimen combinado de heparina y AVK es del 22,7%, y con HBPM durante todo el embarazo es del 12,2%^{217,219}. La comparación entre los diferentes estudios se ha visto obstaculizada por las diferencias en las conclusiones, y los datos sobre la seguridad de las dosis bajas de AVK son controvertidos^{5,196,217,219,223,227}. El uso de AVK durante el primer trimestre produce embriopatía (malformaciones de las extremidades, hipoplasia nasal) en un 0,6-10,0% de los casos^{216,218,219,228}. La HNF y la HBPM no atraviesan la placenta, de modo que la sustitución de los AVK por HNF o HBPM en las semanas 6-12 prácticamente elimina el riesgo de embriopatía. El riesgo de embriopatía también depende de la dosis (un 0,45-0,90% con dosis bajas de warfarina)^{217,219}. Además, el uso de AVK en el segundo y el tercer trimestre se asocia con un 0,7-2,0% de riesgo de fetopatía (p. ej., anomalías oculares y del sistema nervioso central, hemorragia intracraneal)^{216,219,223,228-230}. Se ha descrito fetopatía asociada con la HNF, pero no con la HBPM administrada durante todo el embarazo^{219,223}. El parto vaginal está contraindicado mientras la madre esté en tratamiento con AVK, debido al riesgo de hemorragia intracraneal para el feto²²⁸. La madre puede sufrir complicaciones hemorrágicas con todos los regímenes terapéuticos, pero su incidencia es menor con AVK durante todo el embarazo que con HNF/HBPM durante todo el embarazo¹⁹. La adición de una dosis baja de ácido acetilsalicílico a los AVK o la heparina no ha demostrado beneficio en la prevención de la trombosis protésica, y se asocia con una tasa significativamente mayor de complicaciones hemorrágicas maternas, incluidos los eventos mortales^{196,219,222}.

6.5.3. Tratamiento

El examen previo al embarazo debe incluir la valoración de los síntomas y la evaluación ecocardiográfica de la función ventricular y de las válvulas protésica y nativa. Se debe tener en cuenta el tipo y la posición de la prótesis y los antecedentes de trombosis protésica. Se debe estudiar con la paciente la opción de evitar el embarazo.

6.5.3.1. Tratamiento médico

Es necesario valorar a fondo antes del embarazo las ventajas y desventajas de los diferentes regímenes de anticoagulación. La paciente tiene que entender que el uso de AVK es la opción terapéutica más eficaz para prevenir la trombosis protésica, por lo cual es el tratamiento más seguro, y que los riesgos para la madre también ponen en riesgo al feto. No obstante, es necesario estudiar los riesgos de embriopatía, fetopatía, pérdida fetal y hemorragia fetal asociados con el uso de AVK a la hora de establecer la dosis. También debería valorarse el aumento de riesgo de trombosis valvular que conlleva el tratamiento con HBPM y su menor riesgo para el feto. Se debe tener en cuenta el grado de cumplimiento del tratamiento anticoagulante previo. Es importante que la paciente comprenda que, independientemente del régimen anticoagulante elegido, su cumplimiento estricto es esencial para el éxito del embarazo.

Se debe continuar el tratamiento con AVK hasta que se logre el embarazo. Es necesario considerar la continuación del tratamiento con AVK durante todo el embarazo cuando la dosis sea pequeña (tabla 7). Debido a los bajos riesgos de embriopatía, fetopatía (< 2%) y pérdida fetal (< 20%), los AVK son los fármacos más eficaces para prevenir la trombosis valvular^{215,218,219}. Se debe seleccionar el valor de INR de acuerdo con los criterios de la guía vigente²⁰⁴ y determinar la INR a intervalos semanales o cada 2 semanas. Se recomienda que las pacientes adecuadas se controlen la INR ellas mismas. Podría considerarse interrumpir el tratamiento con AVK y cambiar a HNF entre las semanas 6 y 12, con control y supervisión estrictos de la dosis, tras un análisis individual de las pacientes que requieren una dosis baja, tras haberles dado toda la información necesaria. Cuando se precise una dosis de AVK más alta, se debe considerar la interrupción del tratamiento entre las semanas 6 y 12 y cambiarlo por HNF i.v. o HBPM 2 veces al día, con ajuste de dosis según las cifras de anti-Xa. Véase la tabla «Recomendaciones para el tratamiento de la cardiopatía valvular protésica» y las figuras 2-4 para una descripción más detallada de las dosis y la monitorización. Como alternativa, se puede considerar la continuación de los AVK tras informar debidamente a las pacientes y obtener su consentimiento. Además de monitorizar los valores máximos de anti-Xa, se puede considerar sus valores predosis y hacer ajustes de dosis para mantener los valores por encima de 0,6 UI/ml, según fundamentos teóricos, ya que hay poca evidencia al respecto^{5,224,225}. La dosis inicial de HBPM es de enoxaparina 1 mg/kg de peso o dalteparina 100 UI/kg 2 veces al día por vía subcutánea. La dosis se debe ajustar diariamente según los valores máximos (o máximos y previos) de anti-Xa y semanalmente cuando se alcance el valor objetivo de anti-Xa^{5,224,225}. No se recomienda la adición de ácido acetilsalicílico a este régimen^{196,219,222}. El tratamiento con HNF requiere una monitorización semanal (una vez se haya alcanzado un TTPa estable) con el objetivo de alcanzar una prolongación del TTPa \geq 2 veces el control. Durante el segundo y el tercer trimestre, los AVK son el tratamiento de elección. Véase las figuras 2-4 para más detalles sobre el tratamiento.

6.5.3.2. Vigilancia durante el embarazo

Al tratarse de embarazos de riesgo, debe atenderlos un equipo multidisciplinar en un centro con experiencia. La eficacia del tratamiento de anticoagulación se debe controlar semanalmente o cada 2 semanas dependiendo del tipo de régimen (tabla 7), y se debe llevar a cabo un seguimiento clínico mensual que incluya una evaluación ecocardiográfica.

6.5.3.3. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis protésica

Cuando una mujer con una prótesis mecánica se presenta con disnea o un evento embólico, está indicada una ecocardiografía transtorácica inmediata en busca de trombosis protésica, seguida generalmente de ecocardiografía transesofágica. Si es necesario, se

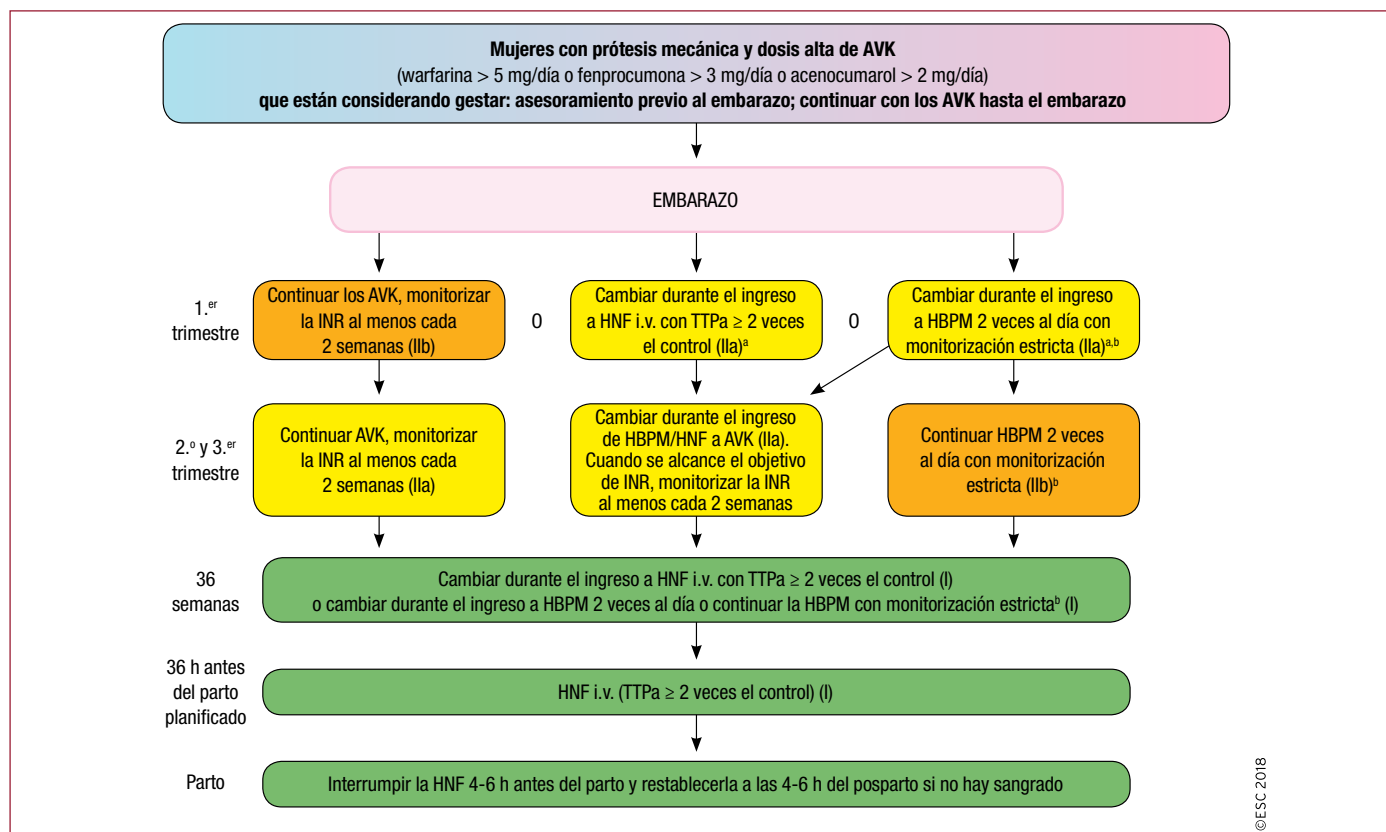


Figura 2. Diagrama de flujo sobre la anticoagulación de las mujeres con prótesis mecánica y dosis alta de AVK las semanas 6-12^a y monitorización de la HBPM^b: la dosis inicial de HBPM es con enoxaparina 1 mg/kg peso o con dalteparina 100 UI/kg 2 veces al día por vía subcutánea; durante el ingreso, determinación diaria de la concentración de anti-Xa hasta que se alcance el objetivo, y se prosigue con determinaciones semanales (I); valores objetivo de anti-Xa: 1,0-1,2 U/ml (válvulas mitral y del lado derecho) o 0,8-1,2 U/ml (válvula aórtica), 4-6 h después de la dosis (I); valor predosis de anti-Xa > 0,6 U/ml (IIb). AVK: antagonistas de la vitamina K; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: razón internacional normalizada; i.v.: intravenoso; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

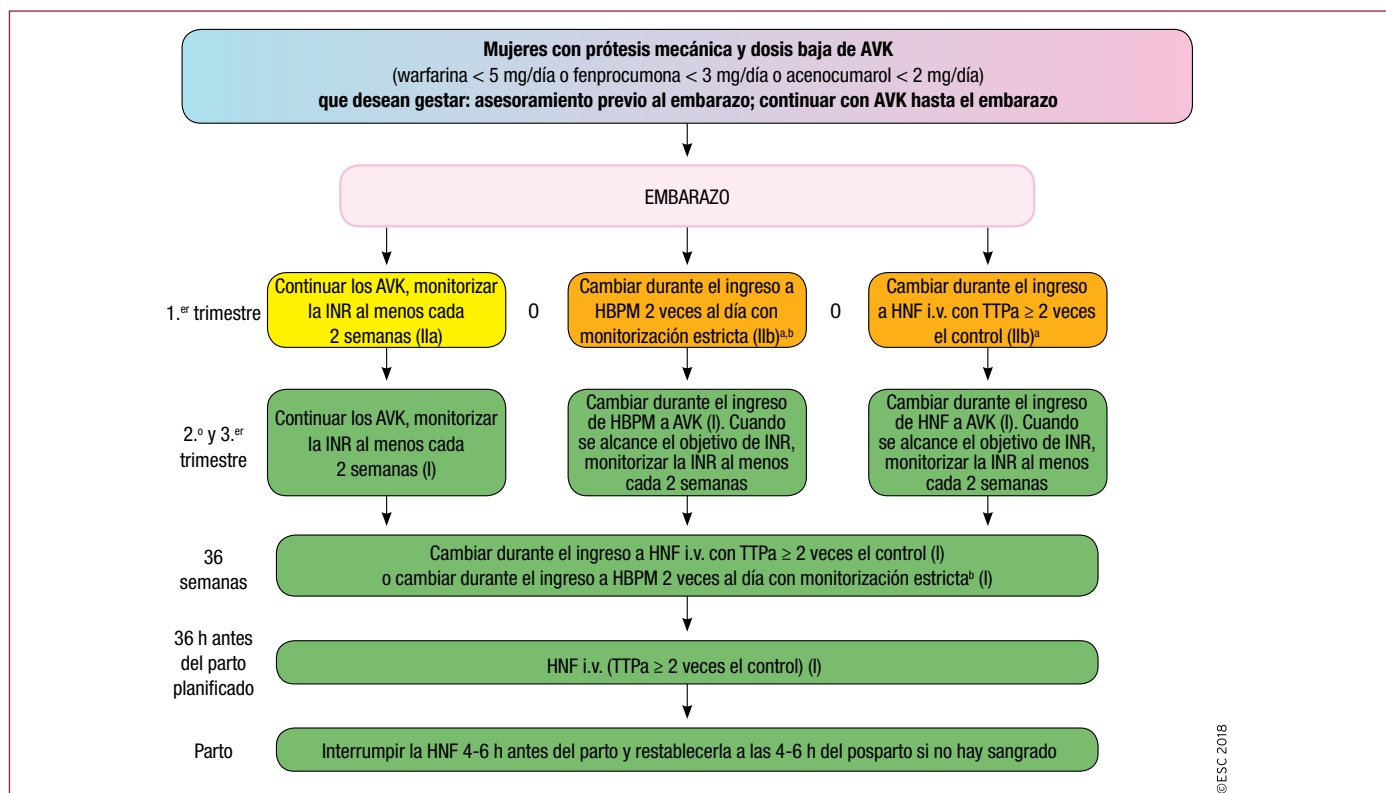


Figura 3. Diagrama de flujo sobre la anticoagulación de mujeres con prótesis mecánica y dosis baja de AVK en las semanas 6-12^a y con monitorización de la HBPM^b: la dosis inicial de HBPM es con enoxaparina 1 mg/kg peso o con dalteparina 100 UI/kg 2 veces al día por vía subcutánea; durante el ingreso, se determina diariamente la concentración de anti-Xa hasta alcanzar el objetivo, y se prosigue con determinaciones semanales (I); valores objetivo de anti-Xa: 1,0-1,2 U/ml (válvulas mitral y del lado derecho) o 0,8-1,2 U/ml (válvula aórtica), 4-6 h después de la dosis (I); valor predosis de anti-Xa > 0,6 U/ml (IIb). AVK: antagonistas de la vitamina K; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: razón internacional normalizada; i.v.: intravenoso; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Objetivo de INR para las prótesis mecánicas		
Trombogenicidad de la prótesis	Factores de riesgo relacionados con la paciente ^a	
	Ninguno	≥ 1
Baja ^b	2,5	3,0
Media ^c	3,0	3,5
Alta ^d	3,5	4,0

©ESC 2018

Figura 4. Diagrama de flujo sobre la anticoagulación de mujeres con prótesis mecánica e INR para prótesis mecánica (modificado de Baumgartner et al.²⁰⁴). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; INR: razón internacional normalizada.

^aReemplazo de la válvula mitral o tricúspide, tromboembolia previa, fibrilación auricular, estenosis mitral de cualquier grado o FEVI < 35%.

^bCarbomedics, Medtronic Hall, ATS o Medtronic Open-Pivot, St: Jude Medical, On-X o Sorin Bicarbon.

^cOtras prótesis mecánicas bivalvas sobre las que hay resultados insuficientes.

^dLillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (tipo jaula/bola), Björk-Shiley y otras válvulas de disco basculante; cualquier prótesis valvular pulmonar.

puede realizar fluoroscopia de bajo riesgo fetal. El tratamiento de la trombosis valvular es similar al de las pacientes no embarazadas. Esto incluye la optimización de la anticoagulación con HNF i.v. y el restablecimiento de la anticoagulación oral para las pacientes no críticas con anticoagulación subterapéutica; está indicada la cirugía para las

pacientes críticas con trombosis obstructiva si la anticoagulación fracasa²⁰⁴. Los fibrinolíticos de peso molecular > 1.000 Da no pueden atravesar la barrera placentaria, aunque puede pasar cierta cantidad de estreptoquinasa y fragmentos de uroquinasa a la circulación fetal. La alteplasa (un activador recombinante del plasminógeno tisular) es el fármaco de mayor peso molecular y no atraviesa la placenta. No obstante, el riesgo de embolización (10%) y sangrado subplacentario es una preocupación, y la experiencia en el embarazo es escasa. La fibrinólisis se debe aplicar a pacientes en estado crítico cuando la cirugía no esté disponible inmediatamente, y se debe considerar cuando el riesgo quirúrgico sea alto²⁰⁴. Debido a la elevada tasa de pérdida fetal asociada con la cirugía (30%), se podría considerar la fibrinólisis en lugar de la cirugía para las pacientes no críticas cuando la anticoagulación haya fracasado²³¹. La fibrinólisis es la opción de tratamiento en caso de trombosis de la válvula protésica del lado derecho²⁰⁴. Se debe informar a la madre sobre los riesgos.

6.5.3.4. Parto

Es necesario planificar el parto. Para el parto vaginal se debe cambiar a heparina i.v. La anestesia epidural exige una larga interrupción del tratamiento anticoagulante, lo que puede contraindicarla para mujeres con prótesis mecánicas. Se puede considerar la cesárea planificada como alternativa, especialmente para las pacientes con alto riesgo de trombosis protésica, para mantener el tiempo sin AVK lo más corto posible. Si el trabajo de parto se inicia mientras la paciente aún está en tratamiento con AVK, se debe practicar cesárea.

6.6. Recomendaciones

Recomendaciones para el tratamiento de la cardiopatía valvular nativa

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda explorar, incluida una ecocardiografía, y asesorar antes del embarazo a toda mujer con valvulopatía conocida o sospechada	I	C
<i>Estenosis mitral</i>		
Para las pacientes con síntomas o hipertensión pulmonar, se recomienda restricción de las actividades y bloqueadores beta 1 selectivos ^{5,204}	I	B
Se recomienda el uso de diuréticos cuando los síntomas congestivos persistan a pesar de los bloqueadores beta ⁵	I	B
Las pacientes con EM y área valvular < 1,0 cm ² deben someterse a intervención antes del embarazo	I	C
Se recomienda anticoagulación terapéutica con heparinas o AVK en caso de fibrilación auricular, trombosis auricular izquierda o embolia previa	I	C
Se debe valorar la intervención antes del embarazo para las pacientes con EM y área valvular < 1,5 cm ²	IIa	C
Se debe considerar comisurotomía mitral percutánea para las embarazadas con síntomas graves o presión arterial pulmonar sistólica > 50 mmHg a pesar del tratamiento médico	IIa	C
<i>Estenosis aórtica</i>		
Las pacientes con EA grave deben someterse a intervención antes del embarazo si:		
• Están sintomáticas	I	B
• Tienen disfunción del VI (FEVI < 50%) ²⁰⁴	I	C
• Aparecen síntomas durante la prueba de esfuerzo	I	C
Se debe considerar la intervención antes del embarazo para las pacientes asintomáticas con EA grave cuando durante la prueba de esfuerzo haya una caída de la presión arterial por debajo del valor basal	IIa	C
Se debe considerar la valvuloplastia aórtica con balón en el embarazo de pacientes con EA grave y síntomas graves	IIa	C
<i>Lesiones regurgitantes crónicas</i>		
Se recomienda la cirugía previa al embarazo para las pacientes con insuficiencia aórtica o mitral grave y síntomas de función ventricular deteriorada o dilatación ventricular ²⁰⁴	I	C
Se recomienda el tratamiento médico para las embarazadas con lesiones regurgitantes cuando aparezcan síntomas	I	C

©ESC 2018

AVK: antagonistas de la vitamina K; EM: estenosis mitral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Recomendaciones para el tratamiento de con válvula protésica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que la elección de la válvula protésica para una mujer que considera gestar haga en consulta con el equipo multidisciplinar	I	C
El embarazo de portadoras de prótesis mecánicas debe atenderse en un centro que tenga un equipo multidisciplinar	I	C
Está indicada la cesárea si el parto se iniciara cuando la paciente aún estuviera en tratamiento con AVK o no hubieran transcurrido 2 semanas desde que se interrumpió el tratamiento	I	C
Se recomienda interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar tratamiento i.v. con dosis ajustadas (TTPa \geq 2 veces el control) de HNF o HBPM ^c (véase las recomendaciones correspondientes) en la semana 36 de gestación	I	C
Para las embarazadas en tratamiento con HBPM o HNF, se recomienda un control semanal de la concentración de anti-Xa o TTPa con ajuste de dosis (en las primeras 36 h)	I	C
Se recomienda controlar semanalmente o cada 2 semanas la INR de las embarazadas en tratamiento con AVK	I	C
Para las embarazadas con HBPM, se recomienda un objetivo de anti-Xa 4-6 h después de la dosis de 0,8-1,2 UI/l (prótesis valvular aórtica) o 1,0-1,2 UI/ml (prótesis valvular mitral y del lado derecho)	I	C
Se recomienda sustituir la HBPM por HNF intravenosa (TTPa \geq 2 veces el control) al menos 36 h antes del parto planificado. Se debe continuar con HNF hasta 4-6 h antes del parto planificado y reiniciarlo 4-6 h después del parto si no hay complicaciones hemorrágicas	I	C
Se recomienda adelantar el momento del parto para asegurar una anticoagulación periparto segura y efectiva	I	C
Se recomienda una ecocardiografía inmediata de las mujeres con prótesis mecánicas que presenten disnea o un episodio de embolia	I	C
Se recomienda que los cambios en el régimen de anticoagulación durante el embarazo se implementen en el hospital	I	C
Se recomienda el tratamiento con AVK durante el segundo y el tercer trimestre hasta la semana 36 para las mujeres que necesiten dosis bajas ^d	I	C
Se debe valorar una bioprótesis para las mujeres jóvenes que consideren quedar embarazadas	IIa	C
Se debe considerar el tratamiento con AVK durante el segundo y el tercer trimestre hasta la semana 36 para las mujeres que necesiten dosis altas ^e	IIa	C
Se debe considerar la continuación de los AVK durante el primer trimestre si la dosis de warfarina requerida para la anticoagulación terapéutica es < 5 mg/día (o fenprocumona < 3 mg/día o acenocumarol < 2 mg/día), después de informar a la paciente y obtener su consentimiento	IIa	C
Se debe considerar la interrupción de los AVK entre las semanas 6 y 12 y sustituirlos por HNF intravenosa con dosis ajustada (TTPa \geq 2 veces el control) o HBPM ^c con dosis ajustada 2 veces al día (véase las recomendaciones correspondientes) para las pacientes con una dosis de warfarina > 5 mg/día (o fenprocumona > 3 mg/día o acenocumarol > 2 mg/día)	IIa	C
Se puede considerar la HBPM ^c con monitorización de anti-Xa y dosis ajustada (véase las recomendaciones correspondientes) durante el segundo y el tercer trimestre para las mujeres que necesiten dosis altas de AVK ^d después de informar a la paciente y obtener su consentimiento	IIb	C
En las embarazadas en tratamiento con HBPM, además de evaluar la concentración pico de anti-Xa, se puede considerar la concentración predosis con un objetivo $\geq 0,6$ IU/ml	IIb	C
Se debe evitar el uso de HBPM cuando no se pueda realizar un control semanal de la concentración de anti-Xa y ajuste de dosis	III	C

©ESC 2018

AVK: antagonistas de la vitamina K; equipo multidisciplinar: equipo multidisciplinar cardiológico de atención a la paciente cardiopata en el embarazo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: razón internacional normalizada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLas dosis iniciales de HBPM son enoxaparina 1 mg/kg peso y dalteparina 100 UI/kg, 2 veces al día por vía subcutánea.

^dDosis baja de AVK: warfarina < 5 mg/día (o fenprocumona < 3 mg/día o acenocumarol < 2 mg/día).

^eDosis alta de AVK: warfarina > 5 mg/día (o fenprocumona > 3 mg/día o acenocumarol > 2 mg/día).

7. ENFERMEDAD CORONARIA

La incidencia de EC en las mujeres que alcanzan la edad fértil no está clara y varía entre países²³². Aunque el infarto agudo de miocardio (IAM)/síndrome coronario agudo (SCA) que complica un embarazo es relativamente infrecuente (1,7-6,2/100.000 partos)²³³⁻²³⁵, la EC causa más del 20% de todas las muertes cardíacas maternas³.

7.1. Etiología

El embarazo se asocia con un aumento del riesgo de IAM de 3 a 4 veces comparado con las mujeres no embarazadas de la misma edad^{232,234,236,237}. Los principales factores de riesgo son el tabaquismo²³⁸, la edad de la madre, la hipertensión, la diabetes, la obesidad y la dislipemia^{233,234,237,239,240}. Otros factores de riesgo son la (pre) eclampsia, la trombofilia, la transfusión, la infección posparto, el consumo de cocaína, la multiparidad y la hemorragia posparto^{233,234}. Con el aumento de la tasa de nacimientos de madres mayores de 40 años, se prevé que aumenten los SCA relacionados con el embarazo, ya que, por cada año de aumento en la edad materna, se produce un incremento del 20% en el riesgo de IAM²³⁵. La etiología de la EC durante el embarazo es diferente que la de la población general; la mayoría de los eventos de EC tienen un mecanismo no aterosclerótico, como la

disección coronaria espontánea relacionada con el embarazo (DCE-RE) (43%), las arterias coronarias angiográficamente normales (18%) y la trombosis coronaria (17%)^{239,241}.

El IAM por DCE-RE suele ocurrir en la última fase del embarazo o el posparto precoz, y afecta fundamentalmente a las coronarias del lado izquierdo, a menudo con afección multivascular^{237,239}. Algunos factores precipitantes relacionados con el embarazo son las concentraciones fluctuantes de estrógenos/progesterona que producen cambios estructurales en la vasculatura coronaria y favorecen un contexto de displasia fibromuscular o enfermedad del tejido conectivo, y el aumento del estrés de cizallamiento coronario relacionado con el trabajo de parto²⁴²⁻²⁴⁴.

El mecanismo del IAM con arterias coronarias angiográficamente normales sigue siendo incierto e incluye la aparición de espasmo coronario transitorio (aumento de la reactividad vascular, uso de derivados ergóticos)^{237,245}, lo que puede ser reflejo de las limitaciones de esta técnica diagnóstica^{246,247}. La trombosis coronaria en ausencia de aterosclerosis probablemente se deba al estado de hipercoagulabilidad en el embarazo²⁴⁸ y puede ser consecuencia de la embolización paradójica.

El aumento de la supervivencia en la enfermedad de Kawasaki (se calcula que en Estados Unidos 1/1.600 adultos habrá tenido enfermedad de Kawasaki en 2030) añade otro reto médico²⁴⁹. Las manifesta-

ciones más relevantes de la enfermedad de Kawasaki son los aneurismas, la alteración del flujo coronario, las estenosis coronarias, la isquemia miocárdica/fibrosis, la IC congestiva y las anomalías valvulares²⁴⁹.

7.2. Presentación y diagnóstico

La aparición de SCA/IAM relacionado con el embarazo es más frecuente en el tercer trimestre (el 25% con IAMCEST y el 32% con IAMSEST) o el posparto (el 45% con IAMCEST y el 55% con IAMSEST). La presentación clínica es la misma que en la población general^{250,251}. La interpretación del ECG puede ser difícil, con aparición de ondas T invertidas en ausencia de isquemia coronaria y depresión del segmento ST asociada con la inducción anestésica para realizar la cesárea²³⁷. El aumento de las troponinas séricas debe indicar isquemia miocárdica, incluso durante la preeclampsia^{252,253}. La ecocardiografía puede ser útil cuando el ECG no sea diagnóstico²⁵⁴. Los principales diagnósticos diferenciales son la EP, la disección aórtica y la preeclampsia. Algunas complicaciones potenciales son IC/shock cardiogénico (38%), arritmias (12%), angina recurrente/IAM (20%), muerte materna (7%) y muerte fetal (7%)²³⁹.

7.3. Tratamiento

El tratamiento del IAM durante el embarazo es igual que para la población general, incluidas las técnicas de revascularización. Para la DCE-RE, se debe tener en cuenta el aumento de la vulnerabilidad vascular en el momento de aplicar las estrategias de revascularización^{241,255}. El tratamiento debe ser multidisciplinario, y se debe contar con un equipo de urgencias, obstetricia y cardiovascular; el operador más experimentado debe ser quien lleve a cabo la revascularización coronaria, por el riesgo que conlleva en estas pacientes. En caso de shock cardiogénico, se debe disponer de instalaciones de asistencia circulatoria mecánica de emergencia. Es necesaria una estrecha monitorización de la madre y el feto y contar con una estrategia de parto en el lugar de atención en caso de que se produzca un deterioro materno o fetal súbito. Si se produce parada cardíaca materna, se deben realizar las maniobras de reanimación (y parto) según los criterios de la guía vigente²⁵⁶.

7.4. Tratamiento farmacológico

Se dispone de poca información sobre la seguridad que tiene para el feto el tratamiento farmacológico del IAM recomendado en la guía²⁵⁷. El ácido acetilsalicílico a dosis bajas parece seguro, pero no hay datos suficientes sobre los inhibidores del P2Y₁₂. El clopidogrel solo debe usarse cuando sea estrictamente necesario y el menor tiempo posible²³⁹. Como no hay datos sobre el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (bivalirudina, prasugrel y ticagrelor), su uso no está recomendado. Los bloqueadores beta pueden ser beneficiosos para reducir el estrés de cizallamiento en la DCE-RE. El activador recombinante del plasminógeno tisular no atraviesa la placenta, pero puede producir complicaciones hemorrágicas (sangrado subplacentario). Es probable que los beneficios de la heparinización a corto plazo durante la ICP superen el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

7.5. Intervención

Los efectos de la radiación ionizante no deben impedir la ICP primaria en las pacientes embarazadas que cumplan las indicaciones para revascularización en el IAM. No obstante, se debe minimizar la dosis de radiación. Para las pacientes con IAMSEST estables y con bajo riesgo, se puede considerar un enfoque no invasivo²⁵⁸. Aunque la angiografía coronaria por TC es un método diagnóstico alternativo²⁵⁹, conlleva radiación y altas dosis de bloqueo beta y puede no ser útil para demostrar una DCE-RE.

7.5.1. Elección del tipo de stent y tratamiento antiplaquetario

La mayor parte de los estudios sobre IAMCEST en el embarazo se refieren a stents metálicos. Sin embargo, la guía de IAM/IAMCEST de 2017 recomienda el uso de SFA de nueva generación²⁵¹. Debido a que no se han descrito complicaciones en pacientes embarazadas portadoras de stents tratadas con clopidogrel y ácido acetilsalicílico, y dado que el embarazo es una situación con alto riesgo de sangrado, se debe ser cautos a la hora de escoger un inhibidor del P2Y₁₂ más potente. La duración del tratamiento antiplaquetario doble con un SFA de segunda/tercera generación puede acortarse, sobre todo cuando no haya una gran carga trombótica. Se ha documentado el uso de stents bioabsorbibles en la disección coronaria espontánea; no obstante, no hay evidencia de mayor beneficio durante el embarazo.

7.6. Enfermedad coronaria previa

Las mujeres con EC o SCA/IAM previos tienen riesgo de eventos adversos cardíacos mayores durante el embarazo, sobre todo cuando hay EC aterosclerótica²⁶⁰, que tiene una mortalidad materna entre 0 y el 23%^{92,261,262}. Los resultados obstétricos adversos tienen lugar en hasta el 16%, y el 30% de los embarazos se complican por un evento adverso fetal/neonatal, especialmente si hay aterosclerosis coronaria (50%)²⁶⁰.

Las pacientes con EC conocida que no tengan síntomas de isquemia residual ni signos clínicos de disfunción del VI pueden considerar el embarazo. No se dispone de datos de calidad que definan cuánto tiempo se debe posponer el embarazo tras un IAM/SCA. No obstante, parece razonable recomendar un período de 12 meses, individualizado según las comorbilidades, el estado cardiovascular y el tratamiento médico. No hay evidencia clara que indique que la DCE-RE aumenta el riesgo de recurrencia. Sin embargo, es recomendable evitar embarazos futuros²⁵⁸ y, si la paciente decide no seguir esta recomendación, debe hacerse un estrecho seguimiento.

7.7. Trabajo de parto y parto

El momento del parto debe decidirse de manera individualizada. No obstante, el tratamiento del IAMCEST/IAMSEST no se debe retrasar por el parto. El parto debe posponerse (cuando sea posible) hasta al menos 2 semanas después del IAM para facilitar el tratamiento materno²³⁷. Se prefiere el parto vaginal (véase la sección 3).

7.8. Recomendaciones

Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe realizar un ECG y determinación de troponinas a toda embarazada con dolor torácico ^{225,227}	I	C
La angioplastia coronaria es el tratamiento de reperfusión preferido para el IAMCEST durante el embarazo ²²⁶	I	C
Se debe considerar un tratamiento invasivo para el SCA sin elevación del segmento ST cuando haya criterios de riesgo ²²⁶	IIa	C
Se debe considerar un tratamiento conservador para el SCA estable sin elevación del ST cuando no haya criterios de riesgo	IIa	C
Se debe considerar el seguimiento durante al menos 3 meses desde el evento coronario	IIa	C
No se recomienda la lactancia de las madres que reciben algún tratamiento antiplaquetario, con excepción del AAS a dosis bajas, debido a la ausencia de datos (véase la sección 12)	III	C

AAS: ácido acetilsalicílico; ECG: electrocardiograma; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCA: síndrome coronario agudo; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8. MIOCARDIOPATÍAS E INSUFICIENCIA CARDIACA

La etiología de las miocardiopatías secundarias al embarazo es diversa, con formas adquiridas y heredadas, como la MCPP, la miocardiopatía tóxica, la miocardiopatía hipertrófica (MCH), la miocardiopatía dilatada (MCD), la miocardiopatía de *tako-tsubo* y las enfermedades por almacenamiento. Las miocardiopatías son enfermedades poco frecuentes, pero pueden originar complicaciones graves en el embarazo²⁶³. La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc), una causa importante de IC en los pacientes mayores, no parece ser un problema clínico importante en el embarazo; no obstante, es posible que esté infradiagnosticada.

8.1. Miocardiopatía periparto

La MCPP se ha revisado recientemente^{32,263,264} y se espera que los resultados del registro *EURObservational Research Programme international PPCM* proporcionen datos fundamentales sobre esta condición^{265,266}. Algunos factores que predisponen a esta miocardiopatía son la multiparidad, la etnia, el tabaquismo, la diabetes mellitus, la preeclampsia, la desnutrición, la edad avanzada de las madres o el embarazo de adolescentes^{32,263}. La etiología de la MCPP es incierta; se ha propuesto que la inflamación y el desequilibrio angiogénico con daño vascular pueden tener un papel causal²⁶⁷⁻²⁷⁰. Se sospecha que la MCPP puede iniciarse por la presencia de un fragmento biológicamente activo de prolactina (16 kDa) y otros factores, como la tirosinasa 1 soluble de tipo fms (sFlt1)^{268,271,272}.

8.1.1. Diagnóstico

La MCPP se presenta con IC secundaria a la disfunción sistólica del VI al final del embarazo o en los meses que siguen al parto, y la mayoría de las veces se diagnostica durante el posparto. Es un diagnóstico de exclusión cuando no se encuentra otra causa para la IC²⁷³⁻²⁷⁶. El VI podría no estar dilatado, pero la FE se reduce casi siempre por debajo del 45%^{32,263,270}. Los signos y síntomas suelen ser típicos de IC, pero se describe un amplio espectro de síntomas en pacientes con MCPP. Con frecuencia las pacientes presentan IC aguda. También se han descrito arritmias ventriculares complejas y parada cardiaca súbita²⁷⁷⁻²⁸⁰. La ecocardiografía es el método de imagen preferido para valorar la función del VI. Una FEVI < 30% con dilatación importante del VI (diámetro telediastólico del VI \geq 6,0 cm) y afección del VD se asocia con un pronóstico adverso^{278,281,282}.

8.1.2. Pronóstico y asesoramiento

Los grandes estudios prospectivos de cohortes se han centrado fundamentalmente en los resultados a los 6 meses; estos estudios han documentado una tasa de mortalidad que varía desde el 2,0% en Alemania²⁷⁷ al 12,6% en Sudáfrica en una cohorte de 206 pacientes con MCPP²⁸³. Un estudio prospectivo de 24 meses realizado en Turquía ha descrito una mortalidad del 24%²⁸⁴. Cuando la FE no se recupera por encima del 50-55%, se debe desaconsejar un embarazo posterior. Aunque la FE se normalice, se debería aconsejar a la mujer sobre el riesgo de recurrencia con un nuevo embarazo. Se han documentado posteriores embarazos con éxito, sobre todo de pacientes con recuperación de la FE, cuando un equipo experto y multidisciplinar se encarga del tratamiento y se administra bromocriptina inmediatamente después del parto²⁸⁵.

8.2. Miocardiopatía dilatada

La MCD comprende diversas condiciones que producen dilatación y disfunción del VI, como ciertas infecciones virales, toxicidad e isquemia previas. El 50% de los casos es de origen desconocido, y un 20-35% de ellos son hereditarios²⁷⁶. Se ha identificado el 40% de las

causas genéticas de MCD, con más de 50 mutaciones genéticas descritas²⁸⁶. La prevalencia de la MCD idiopática es de 1:2.500, aunque es probable que sea mayor²⁸⁷.

Las pacientes pueden tener una MCD conocida o esta puede aparecer *de novo* durante el embarazo. Distinguir los síntomas y signos de un embarazo normal de los de IC exige una atención minuciosa. Aunque la MCPP y la MCD son entidades patológicas distintas, las pacientes pueden compartir una predisposición genética que dificulta enormemente la diferenciación entre ambas condiciones durante el embarazo^{273-276,287}.

8.2.1. Pronóstico y asesoramiento

Algunas mujeres con MCD preexistente toleran mal el embarazo, y tienen el riesgo de que se produzca un deterioro significativo de la función del VI²⁹. Los factores predictores de mortalidad materna son la clase NYHA III-IV y la FE < 40%²⁸⁸. Los factores de riesgo de pronóstico muy adverso son la FE < 20%, la IMI, la insuficiencia del VD, la FA y la hipotensión. Todas las pacientes con MCD que estén planificando un embarazo deben recibir asesoramiento y atención multidisciplinaria, ya que hay un riesgo alto de deterioro irreversible de la función ventricular, muerte materna y pérdida fetal.

El tratamiento previo al embarazo incluye modificar las medicaciones para la IC con el fin de evitar el daño fetal. Están contraindicados los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), los inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA), los antagonistas del receptor mineralocorticoideo (ARM) y la ivabradina, que deben interrumpirse antes de la concepción con control clínico y ecocardiográfico. No obstante, se debe continuar el tratamiento con bloqueadores beta, cambiando a bloqueadores selectivos beta 1 (véase la sección 12). Si la FE disminuye, se debe volver a estudiar el caso, reconsiderando la seguridad del embarazo. Cuando el tratamiento con los fármacos contraindicados se haya continuado inadvertidamente durante el primer trimestre, hay que interrumpirlo y llevar a cabo un control estricto de la paciente con ecocardiografías maternas y ecografías fetales.

8.3. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca durante y después del embarazo

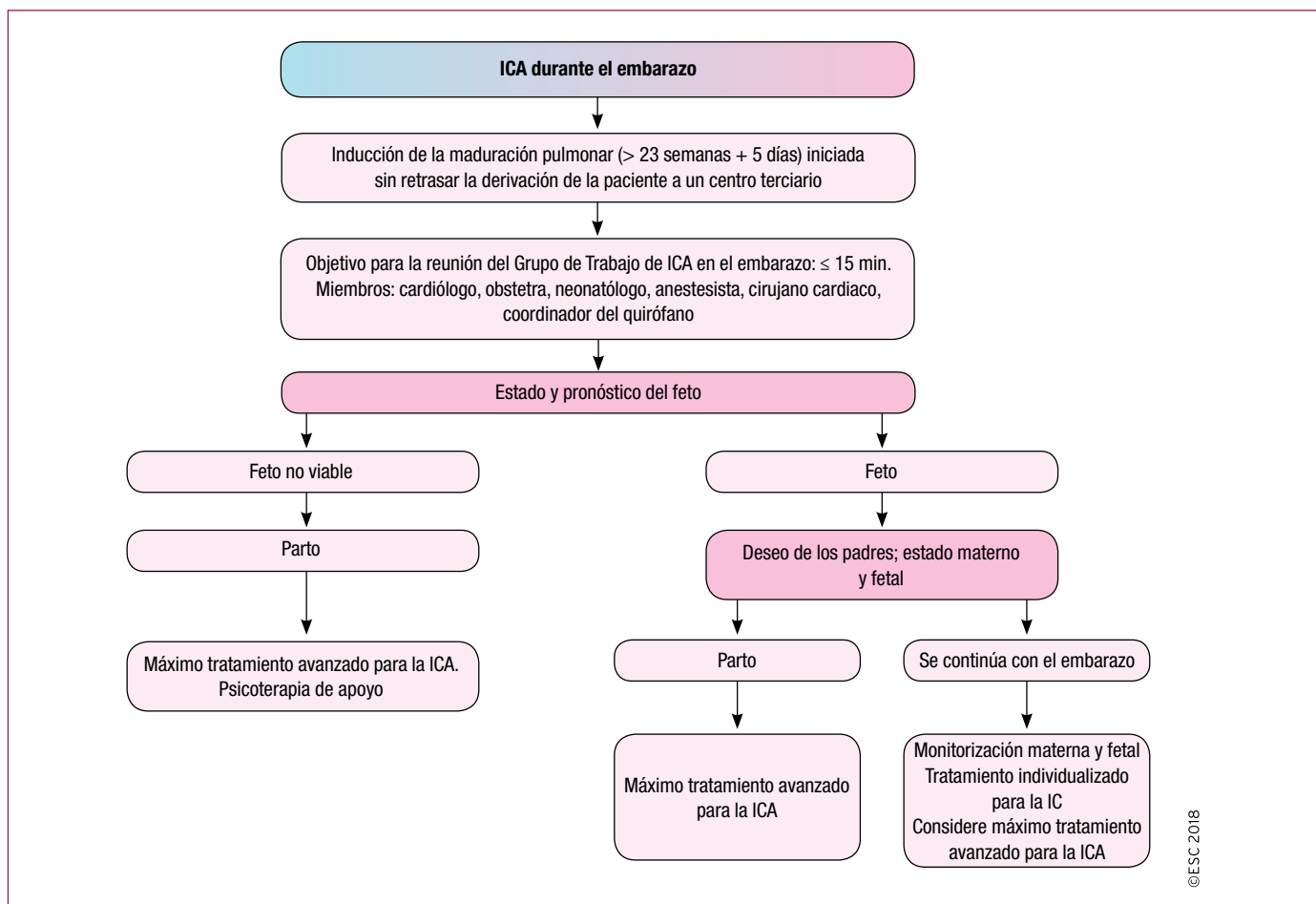
La evaluación y el tratamiento de las pacientes con MCD o MCPP embarazadas dependen de la situación clínica. En todos los casos se requiere una actuación obstétrica y cardiaca conjunta, ecocardiografías seriadas, serología del péptido natriurético cerebral y ecografías fetales⁴⁶.

8.3.1. Insuficiencia cardiaca aguda/subaguda y shock cardiogénico durante o después del embarazo

La IC puede producirse rápidamente en la MCD y la MCPP y deben aplicarse los criterios de las guías para el manejo de la IC aguda y el shock cardiogénico^{286,289}. Para el diagnóstico y la toma de decisiones rápidos, es fundamental disponer de un algoritmo de tratamiento preespecificado y un equipo multidisciplinar experto (figuras 5 y 6)^{279,290}.

8.3.1.1. Inestabilidad hemodinámica y shock cardiogénico

Cuando una paciente esté en shock cardiogénico o dependa de inotrópicos o vasopresores, se debe derivarla rápidamente a un centro que disponga de equipos de asistencia circulatoria mecánica^{279,289}. Se debe considerar el parto urgente por cesárea (independientemente de la fase gestacional) con asistencia circulatoria mecánica disponible de inmediato. Las pacientes con MCPP son sensibles a los efectos tóxicos de los agonistas betaadrenérgicos, que deberían evitarse siempre que sea posible. El levosimendán puede ser el inotrópico de elección^{279,291,292}.



©ESC 2018

Figura 5. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda durante el embarazo: trabajo diagnóstico interdisciplinario rápido y tratamiento de la madre y el feto (modificado de Bauersachs et al.²⁸⁰). IC: insuficiencia cardiaca; ICA: IC aguda.

8.3.1.2. Insuficiencia cardiaca aguda/subaguda

Las pacientes con síntomas y signos de IC aguda deben tratarse según los criterios de la guía de IC²⁸⁹. El diagnóstico diferencial incluye el embarazo no complicado, el edema pulmonar (preeclampsia/eclampsia), la EP, la neumonía y el IAM; todas estas condiciones deben diagnosticarse o excluirse usando algoritmos estándar.

Los objetivos del tratamiento son parecidos a los de la IC aguda en pacientes no embarazadas, evitando los fármacos fetotóxicos (IECA, ARA-II, INRA, ARM y atenolol). La IC con congestión pulmonar se trata con diuréticos del asa y tiacidas cuando sea necesario; no obstante, los diuréticos solo deben usarse en caso de congestión pulmonar, ya que podrían disminuir el flujo en la placenta²⁹⁰. La hidralazina y los nitratos son seguros durante el embarazo, aunque la evidencia de su beneficio es menor que con los IECA, y solo se deben usar cuando hay hipertensión, disfunción grave del VI o evidencia de congestión en la IC descompensada. Los bloqueadores beta se deben instaurar con precaución, y aumentarlos gradualmente hasta la dosis máxima tolerada^{266,286} (véase los detalles en la sección 12). La frecuencia cardiaca alta en reposo es un predictor de pronóstico adverso en la MCPP; en estos casos, puede ser útil el tratamiento con ivabradina si la paciente no está embarazada o lactando^{283,293}. Se ha observado recurrencia de MCPP tras una reducción rápida del tratamiento para la IC; por lo tanto, se debe proseguir el tratamiento al menos 6 meses tras la recuperación completa de la función del VI y disminuirlo gradualmente después²⁶⁴.

8.3.2. Bromocriptina y miocardiopatía periparto

La adición de bromocriptina al tratamiento estándar de la IC puede mejorar la recuperación del VI y el resultado clínico de las mujeres con MCPP aguda grave^{24,25,277,278,294}. Se puede considerar el tratamiento con bromocriptina (2,5 mg 1 vez al día) durante al menos 1 semana en casos no complicados; el tratamiento prolongado (2,5 mg 2 veces al día durante 2 semanas, y posteriormente 2,5 mg 1 vez al día durante 6 semanas) se podría considerar para pacientes con FE < 25% o en *shock* cardiogénico. El tratamiento con bromocriptina debe acompañarse siempre de anticoagulación con heparina (HBPM o HNF), como mínimo en las dosis profilácticas^{25,294,295}. Los tratamientos principales que deben recibir las pacientes con MCPP aguda se han resumido con el acrónimo BOARD: Bromocriptina, tratamientos Orales para la insuficiencia cardiaca, Anticoagulantes, vasoRrelajantes y Diuréticos²⁹⁶.

8.3.3. Dispositivos y trasplante

Debido a la alta tasa de mejoría de la función del VI con el tratamiento farmacológico óptimo de la IC, no se recomienda el tratamiento precoz con un desfibrilador automático implantable (DAI) para pacientes con diagnóstico nuevo de MCPP o MCP. El desfibrilador automático portátil (DAP) puede prevenir la muerte súbita cardiaca (MSC) en los primeros 3-6 meses después del diagnóstico, especialmente de pacientes con FE < 35%, ofreciendo protección durante el

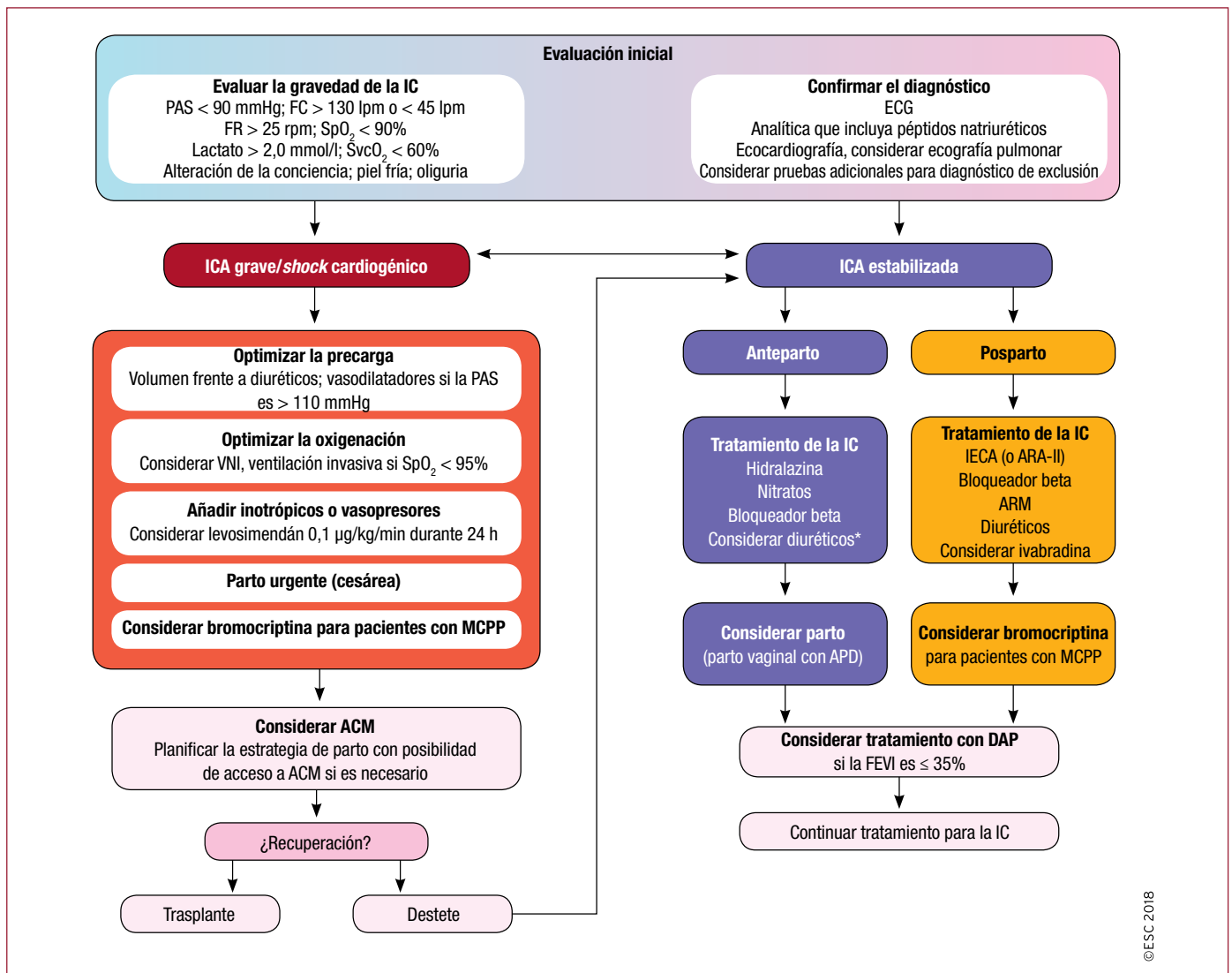


Figura 6. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda durante/después del embarazo (modificado de Bauersachs et al.²⁸⁰). ACM: asistencia circulatoria mecánica; APD: analgesia peridural; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoideo; DAP: desfibrilador automático portátil; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardíaca; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FR: frecuencia respiratoria; MCPP: miocardiopatía periparto; PAS: presión arterial sistólica; SpO₂: saturación parcial de oxígeno; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno; VNI: ventilación no invasiva.

*Los diuréticos deben usarse con precaución porque podrían disminuir el flujo sanguíneo en la placenta.

periodo de recuperación del deterioro grave del VI^{279,297}. Para las mujeres con disfunción grave del VI 6-12 meses después de la primera presentación pese a recibir tratamiento médico óptimo, se recomienda el tratamiento con DAI o el tratamiento de resincronización cardíaca (pacientes con bloqueo de rama izquierda y QRS > 130 ms)^{286,298}. No obstante, la reducción de la mortalidad de los pacientes con miocardiopatía no isquémica es incierta²⁹⁹.

El trasplante cardíaco debe reservarse para cuando no sea posible o deseable utilizar asistencia circulatoria mecánica o pacientes que no se recuperan después de 6-12 meses con asistencia circulatoria mecánica. Las pacientes con MCPP tienen mayores tasas de fracaso del injerto y muerte después del trasplante cardíaco³⁰⁰.

8.3.3.1. Embarazo postrasplante cardíaco

A pesar de que se han documentado embarazos exitosos después de un trasplante cardíaco, hay pocos datos. Se requiere la atención de un equipo multidisciplinar que esté coordinado con el momento y el tratamiento de la gestación³⁰¹. El asesoramiento previo a la concepción debe

incluir información sobre los riesgos de rechazo y disfunción, infección y teratogenicidad de los fármacos inmunosupresores. Algunos centros realizan una prueba de antígeno leucocitario humano antes de la concepción. Si el donante cardíaco y el padre biológico comparten el mismo antígeno leucocitario y la receptora tiene antígenos específicos del donante, el riesgo de rechazo del autoinjerto es alto³⁰². No se conocen las tasas de recurrencia de la MCPP en pacientes trasplantadas. No obstante, debido a que el riesgo de rechazo en estas pacientes es más alto en el primer año postrasplante y el tiempo de supervivencia del injerto es más corto, es preferible desaconsejar el embarazo³⁰³.

El embarazo debe evitarse al menos 1 año tras un trasplante cardíaco, y se debe desaconsejar en casos de alto riesgo de rechazo o poca función basal del injerto antes de la gestación³⁰³⁻³⁰⁵. Además del rechazo o la disfunción e infección, la hipertensión es la complicación materna más frecuente. También hay mayor riesgo de hiperemesis y tromboembolia³⁰¹. Todas las medicaciones inmunosupresoras pasan a la circulación fetal, motivo por el cual el tratamiento inmunosupresor para las pacientes embarazadas postrasplante es muy especializado³⁰¹. Debido a que todos los fármacos inmunosupresores se excre-

tan por la leche y tienen efectos a largo plazo desconocidos, la *International Society for Heart and Lung Transplantation* desaconseja la lactancia materna³⁰³.

8.3.4. Anticoagulación

Para las pacientes con MCPP y MCD, se aplican las indicaciones estándar de anticoagulación durante y después del embarazo. La elección del fármaco anticoagulante depende de la fase gestacional y las preferencias de la paciente (véase la sección 12 y la tabla 7)^{9,306}. Para las pacientes con MCPP que tengan FE muy reducida, se debe considerar la anticoagulación profiláctica²⁶³.

8.3.5. Parto y lactancia

Para las mujeres con IC avanzada e inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento, se debe valorar el parto urgente sea cual fuere la edad gestacional²⁷⁹. Se recomienda el parto por cesárea con anestesia central neuraxial. La anestesia epidural puede ser el método de elección para prevenir cambios abruptos de la presión o el volumen, pero se debe dosificar con cuidado y el protocolo debe estar guiado por un equipo de anestesiólogos expertos^{279,290}. En la IC congestiva estable, se prefiere el parto vaginal con analgesia espinal/epidural.

En los casos más graves de IC con FE reducida (IC-FER), se desaconseja la lactancia materna (NYHA III-IV). La interrupción de la lactancia disminuye la demanda metabólica y permite instaurar precozmente el tratamiento óptimo para la IC²⁴. Véase la sección 12 para más información sobre el tratamiento farmacológico durante la lactancia.

8.4. Miocardiopatía hipertrófica

La verdadera prevalencia de MCH en las distintas poblaciones es objeto de debate; diversos estudios con metodologías variables llevan a cabo en Norteamérica, Europa, Asia y África describen una prevalencia en adultos de engrosamiento inexplicado del VI de un 0,02-0,23%⁶⁵. La incidencia observada de MCH en el embarazo es inferior a 1:1.000^{65,307}.

Las mujeres con MCH generalmente toleran bien el embarazo. En un metanálisis reciente, la mortalidad materna fue del 0,5% y hubo complicaciones o empeoramiento de los síntomas en el 29% de los casos. La mortalidad fetal por aborto espontáneo (15%), aborto tera-

péutico (5%) o nacimiento de un bebé muerto (2%) es comparable a la de la población general; sin embargo, hay mayor riesgo de nacimiento prematuro (26%)^{308,309}. El riesgo aumenta para las mujeres que ya estaban sintomáticas antes del embarazo y tienen perfil de riesgo alto, disfunción diastólica, obstrucción grave del tracto de salida del VI y arritmias^{310,311}. Tomar medicación durante el periodo previo al embarazo y tener un *score* CARPREG o ZAHARA ≥ 1 son factores de riesgo de eventos cardíacos durante el embarazo y el posparto³¹². Los síntomas son típicamente de IC con congestión pulmonar y la ecocardiografía suele ser diagnóstica.

8.4.1. Tratamiento

Se debe evaluar cada trimestre a las mujeres con riesgo de clase II de la OMSm y cada mes o cada 2 meses a las que tienen riesgo de clase III⁹. Se debe continuar el tratamiento con bloqueadores beta si ya estaba en curso (véase la sección 12). El tratamiento debe iniciarse cuando aparezcan síntomas nuevos, para el control de la frecuencia en la FA y para suprimir las arritmias ventriculares. El verapamilo se puede utilizar como segunda opción en caso de intolerancia a los bloqueadores beta (prestando atención a no causar al feto un bloqueo AV)^{65,313}.

La cardioversión se debe considerar cuando la FA persistente se tolere mal³¹⁴. Se recomienda la anticoagulación terapéutica para las pacientes con FA paroxística o persistente. La hipovolemia se tolera mal. Las pacientes con antecedentes personales o familiares de muerte súbita requieren estrecha vigilancia y un estudio inmediato si describen palpitaciones o síntomas presincoales. Cuando esté indicado, se debe implantar un dispositivo^{315,316}.

8.4.2. Parto

Los casos de riesgo bajo pueden tener trabajo de parto y parto vaginal espontáneos. Se debe considerar el parto por cesárea para las pacientes con obstrucción grave del tracto de salida del VI, trabajo de parto prematuro durante el tratamiento con ACO o IC grave⁹. Las anestésicas epidural y espinal deben administrarse con precaución, sobre todo si hay obstrucción grave del tracto de salida del VI, debido al riesgo de hipovolemia, y es necesario evitar la anestesia epidural de inyección única. Se debe considerar la monitorización de la frecuencia y el ritmo cardíacos durante el parto de pacientes con riesgo de arritmias. La oxitocina y cualquier otro fluido i.v. deben administrarse en infusión lenta^{9,317}.

8.5. Recomendaciones

Recomendaciones para el tratamiento de las miocardiopatías y la insuficiencia cardíaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda anticoagular a las pacientes con trombo intracardiaco detectado por imagen o con evidencia de embolia sistémica ²⁸⁶	I	A
Se recomienda tratar a las mujeres con IC durante el embarazo según la guía vigente para pacientes no embarazadas, respetando las contraindicaciones para algunos fármacos durante el embarazo ²⁶³ (véase la tabla 7)	I	B
Las mujeres con IC-FER deben ser informadas sobre el riesgo de deterioro de la enfermedad durante la gestación y el periparto ²⁹	I	C
Se recomienda la anticoagulación terapéutica con HBPM o AVK según la etapa del embarazo de las pacientes con FA	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con bloqueadores beta de las pacientes con IC-FER que los tomaban antes del embarazo o instaurarlos con precaución si hay indicación clínica	I	C
Se recomienda informar a las pacientes con MCPP y MCD sobre el riesgo de recurrencia en un embarazo futuro, incluso después de haberse recuperado la función del VI	I	C
Dado que el pronto diagnóstico y la toma de decisiones son esenciales para toda mujer con IC aguda, se recomienda establecer un algoritmo de tratamiento preespecificado y un equipo multidisciplinar ^{279,290}	IIa	C
Las pacientes en <i>shock</i> cardiogénico/dependientes de inotrópicos deben ser derivadas precozmente a un centro que disponga de asistencia circulatoria mecánica	IIa	C
El tratamiento con bromocriptina debe acompañarse de anticoagulación profiláctica (o terapéutica)	IIa	C
Debido a la gran exigencia metabólica de la lactancia materna, se puede valorar que las mujeres con IC grave la eviten ²⁴	IIb	B
Se puede considerar el tratamiento con bromocriptina para detener la producción de leche y mejorar la recuperación (función del VI) de las pacientes con MCPP	IIb	B
No se recomienda un nuevo embarazo de una mujer con MCPP y MC si no se normaliza la FEVI ²⁸⁵	III	C

Continúa

Recomendaciones para el tratamiento de las miocardiopatías y la insuficiencia cardiaca (continuación)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>MCH</i>		
Para las pacientes embarazadas y no embarazadas debe usarse la misma estratificación del riesgo de MCH ³¹³	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con bloqueadores beta de las pacientes con MCH que los tomaban antes del embarazo ³¹³	I	C
Las pacientes con MCH que sufren síntomas durante el embarazo por obstrucción del tracto de salida o arritmia deben iniciar tratamiento con bloqueadores beta	Ila	C
En la MCH, se debe considerar la cardioversión para tratar la fibrilación auricular persistente ³⁰⁶	Ila	C

©ESC 2018

Equipo multidisciplinar: equipo multidisciplinar cardiológico de atención a la paciente cardiopata en el embarazo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCPP: miocardiopatía periparto; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9. ARRITMIAS

9.1. Introducción

Las taquiarritmias, especialmente la FA^{318,319}, se vuelven más frecuentes e incluso pueden manifestarse por primera vez durante el embarazo, sobre todo en las mujeres de más edad^{318,319} y las que tienen cardiopatía congénita^{41,321}. La FA (27/100.000) y la taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) (22-24/100.000) son, junto con los latidos prematuros, las arritmias más frecuentes³¹⁸. Las exacerbaciones sintomáticas de la TSVP³²² suelen ser benignas y es posible un tratamiento médico eficaz¹². La TV que pone en peligro la vida y la fibrilación ventricular son muy poco frecuentes durante el embarazo³¹⁸, al igual que las bradiarritmias y los trastornos de la conducción.

9.2. Riesgo para la madre

La FA se asocia con un aumento del riesgo de muerte³¹⁸ (*odds ratio* [OR] = 13,13; IC95%, 7,77-22,21; $p < 0,0001$), y una respuesta ventricular rápida puede tener consecuencias hemodinámicas adversas tanto para la madre como para el feto. En estos casos, es prioritario diagnosticar y tratar la enfermedad de base. Se debe considerar la ablación por catéter previa al embarazo para las pacientes con historia conocida de taquicardia supraventricular (TSV) o TV sintomática.

La MCS es un conocido factor de riesgo en el embarazo, por lo que son importantes el cribado en cascada de las canalopatías y el asesoramiento genético^{2,3,72}. Las mujeres con SQTl congénito tienen un importante riesgo de eventos cardiacos en el posparto³²³. La TV de nueva aparición justifica el diagnóstico de exclusión de cardiopatía estructural subyacente³²⁴, ya que se asocia con riesgo materno de MCS (OR = 40,89; IC95%, 26,08-64,1; $p < 0,0001$)³¹⁸.

Por lo general, las bradiarritmias y los trastornos de la conducción tienen un pronóstico favorable cuando no hay una cardiopatía de base.

9.3. Riesgo obstétrico y para el feto

Las embarazadas con TSVP tienen peor pronóstico obstétrico y fetal, con OR ajustadas más altas (1,54-3,52) de morbilidad materna grave, parto por cesárea, bajo peso al nacer, parto prematuro, estrés fetal y anomalías fetales que las que no tienen TSVP³²⁵. Además, las mujeres con cardiopatía congénita tienen mayor probabilidad de morir durante el ingreso para el parto (OR = 6,7), con las arritmias como evento cardiovascular más frecuente³²¹. Las recomendaciones sobre el nivel óptimo de vigilancia durante el parto de mujeres con arritmias se describen en el apartado «Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias».

9.4. Taquicardia supraventricular

Las recomendaciones para la terminación aguda de la TSVP (taquicardia AV por reentrada intranodular y taquicardia AV por reentrada)³²⁶ se describen más adelante en el apartado «Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias». La adenosina i.v. es el fármaco de elección para la conversión aguda de la TSVP (véase la tabla «Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias»).

Los fármacos de elección para la prevención de la TSVP son los bloqueadores beta (excepto el atenolol) o el verapamilo, excepto para los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (véase la sección 12)^{12,32,327,328}. El tratamiento preventivo debe basarse en la gravedad de los síntomas y el deterioro hemodinámico durante la taquicardia.

La taquicardia auricular (TA) focal puede estar en relación con resistencia farmacológica y miocardiopatía inducida por taquicardia. La adenosina ayuda a establecer el diagnóstico y poner fin a la TA focal en el 30% de los casos. Los fármacos bloqueadores del nódulo AV están recomendados para el control a largo plazo de la frecuencia cardiaca. Se debe considerar el uso de flecainida, propafenona (cuando no haya cardiopatía isquémica) o sotalol para el control del ritmo si fracasaran los anteriores (tabla 7)¹².

9.5. Fibrilación auricular y flutter auricular

Se debe realizar cardioversión eléctrica en caso de FA con inestabilidad hemodinámica o riesgo importante para la madre o el feto³⁰⁶. Se puede considerar el tratamiento i.v. con butilida o flecainida para poner fin al flutter auricular y la FA en pacientes estables con corazones estructuralmente normales^{12,329}. La cardioversión generalmente debe precederse de anticoagulación (véase más adelante)³⁰⁶. Se recomienda usar bloqueadores beta i.v. para controlar la frecuencia cardiaca.

El control del ritmo es la estrategia terapéutica preferida durante el embarazo, empezando con un bloqueador beta como primera opción³⁰⁶. Si se opta por una estrategia de control de la frecuencia, se recomienda un bloqueador beta oral (tabla 7).

Los pacientes con cardiopatía congénita no suelen tolerar bien los episodios de flutter auricular; en estos casos, se debe realizar cardioversión eléctrica para restablecer el ritmo sinusal¹². Los bloqueadores beta, los antiarrítmicos de clase I y el sotalol deben utilizarse con precaución cuando la función ventricular sistémica esté afectada (véase la sección 8).

9.5.1. Anticoagulación

La estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular se debe basar en los mismos criterios que los utilizados en pacientes no embarazadas³⁰⁶. Los ACO no AVK están prohibidos durante el embarazo (tabla 7).

9.6. Taquicardia ventricular

Siempre se debe buscar posibles trastornos arritmogénicos hereditarios mediante las pruebas diagnósticas apropiadas durante o después del embarazo⁷². La MCPP se debe descartar en todos los casos de TV de nueva aparición durante las últimas 6 semanas de embarazo o el posparto precoz²⁶⁶.

Las recomendaciones para la terminación aguda de la TV⁷² se resumen en el apartado «Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias».

La elección de un tratamiento antiarrítmico profiláctico depende de la presencia de cardiopatía estructural de base y de la función del VI (véase la tabla «Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias»). La taquicardia idiopática del tracto de salida del VD es el tipo más frecuente, y puede necesitar tratamiento profiláctico con un bloqueador beta, verapamilo u otros antiarrítmicos e incluso con ablación por catéter cuando el tratamiento farmacológico fracase.

Se recomienda el tratamiento con DAI cuando aparezca una indicación durante el embarazo (véase la tabla «Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias»)^{72,330,331}. El tratamiento con DAI para pacientes con MCPP con TV o FE reducida debe seguir las recomendaciones de la guía de la ESC⁷², teniendo en cuenta la tasa relativamente alta (50%) de recuperación espontánea después del parto. Las pacientes con SQTL congénito³² o con TV polimórfica catecolaminérgica^{72,333} deben continuar con los bloqueadores beta no selectivos durante todo

el embarazo y el posparto (por lo menos las primeras 40 semanas)³²³. Las excepciones a esta recomendación son las pacientes con SQTL sin síncope o *torsade de pointes* (TdP) previos, o cualquier otro perfil de riesgo, en cuyo caso se puede elegir un bloqueador beta selectivo. El tratamiento de la parada cardíaca en el embarazo se describe en otro artículo²⁵⁶.

9.7. Bradiarritmia

9.7.1. Disfunción del nódulo sinusal

Los casos poco frecuentes de bradicardia sinusal se han atribuido al síndrome de hipotensión en supino del embarazo. La bradicardia sintomática se debe tratar cambiando la posición de la madre a decúbito lateral izquierdo. Para los síntomas persistentes, puede ser necesario un marcapasos temporal.

9.7.2. Bloqueo auriculoventricular

El bloqueo cardíaco completo congénito aislado tiene un pronóstico favorable durante el embarazo, especialmente cuando el ritmo de escape presente un complejo QRS estrecho^{334,335}. Por lo general, no es necesario utilizar marcapasos de apoyo durante el parto en pacientes estables con bloqueo cardíaco completo³³⁴, pero se recomienda para las mujeres sintomáticas, debido al riesgo de bradicardia y síncope.

9.8. Intervenciones

Tabla 6

Niveles de vigilancia recomendados para el momento del parto de mujeres con arritmias

Riesgo de arritmia con deterioro hemodinámico en el parto		Nivel de vigilancia ^a	Clase ^b	Nivel ^c
Riesgo bajo	TSVP, FA, TV idiopática, SQTL de bajo riesgo, síndrome de WPW	1	I	C
Riesgo medio	TSV inestable, TV, pacientes con DAI, TV y cardiopatía estructural, síndrome de Brugada; riesgo moderado: SQTL, TV polimórfica catecolaminérgica	2	I	C
Riesgo alto de arritmia que pone en peligro la vida	TV inestable en cardiopatía estructural/cardiopatía congénita, TV inestable/TdP en pacientes con SQTL de riesgo, síndrome de QT corto, TV polimórfica catecolaminérgica de riesgo	3	I	C
Descripción de las acciones que deben planificarse		Nivel de vigilancia		
		Bajo 1	Medio 2	Alto 3
Consulte con un cardiólogo		x		
Consulte con un equipo multidisciplinar que cuente con arritmólogos en un centro especializado			x	x
Modo y lugar del parto tal como han aconsejado los obstetras		x	x	
Se recomienda parto por cesárea				x
Monitorizar el ritmo cardíaco (telemetría, monitor externo de ritmo)			(x)	x
Vía intravenosa			x	x
Vía arterial				x
Preparar para administración intravenosa de adenosina			x	
Preparar para administración intravenosa de un bloqueador beta			x	x
Preparar para administración intravenosa de fármacos antiarrítmicos seleccionados				x
Desfibrilador-cardioversor externo en el sitio			x	x
Parto en un quirófano torácico				x
Preparar para derivación a unidad de cuidados cardíacos intensivos en el posparto si es necesaria				x

DAI: desfibrilador automático implantable; FA: fibrilación auricular; SQTL: síndrome de QT largo; TdP: *torsade de pointes*; TSV: taquicardia supraventricular; TSVP: taquicardia supraventricular paroxística; TV: taquicardia ventricular; WPW: Wolfe-Parkinson-White.

Esta tabla se ha elaborado por consenso de expertos.

^aLa estratificación del riesgo debe seguir las recomendaciones de la guía vigente para la enfermedad particular.

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

9.8.1. Cardioversión eléctrica

La cardioversión es segura en todas las fases del embarazo debido a que no afecta al flujo sanguíneo fetal³³⁶ y tiene poco riesgo de inducir arritmias fetales o iniciar el trabajo de parto prematuramente^{337,338}. Se debe controlar sistemáticamente la frecuencia cardíaca fetal después de la cardioversión³³⁹.

9.8.2. Ablación por catéter

La ablación por catéter debe posponerse para el segundo trimestre, si es posible, y se debe realizar en un centro experimentado en ablaciones mediante cartografía electroanatómica no fluoroscópica y sistemas de navegación^{15,16}. Se puede considerar la ablación por catéter en la taquicardia AV por reentrada intranodular resistente a los fármacos, taquicardia AV por reentrada, TA focal, flutter auricular dependiente del istmo cavotricuspidé y ciertas formas de TV benignas del corazón derecho, para evitar posibles efectos adversos de las medicaciones durante el embarazo (véase la tabla «Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias»)^{12,15,17}, pero no es útil para el tratamiento de otras taquicardias con macrorreentrada o la FA^{15,17}.

9.8.3. Desfibrilador automático implantable y estimulación

Se debe considerar el implante de DAI antes del embarazo para las pacientes con factores de riesgo de MCS^{72,340}. El tratamiento con DAI durante el embarazo no aumenta el riesgo de complicaciones mayores relacionadas con el dispositivo, y está recomendado en caso de indicación emergente (véase la tabla «Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias»)^{330,340}. Las consideraciones sobre la seguridad, en cuanto a la radiación durante el procedimiento de implante, son parecidas a las de la ablación por catéter. El DAI subcutáneo está limitado por la falta de capacidad de estimulación y porque tiene un riesgo mayor de descargas inadecuadas, que hacen necesario desconectarlo durante el parto^{341,342}. La experiencia de los DAI en pacientes con MCPP es escasa³⁴³ y debería investigarse más, ya que no se ha sometido a ninguna prueba clínica en pacientes embarazadas. Se recomienda obtener sistemáticamente los datos del DAI y dar consejo antes del parto.

El implante de un dispositivo preferiblemente monocameral puede hacerse de manera segura, sobre todo cuando el feto tiene más de 8 semanas. Puede ser de ayuda guiar con ecocardiografía o cartografía electroanatómica³⁴⁴.

9.9. Recomendaciones

Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Tratamiento agudo (administración intravenosa de fármacos) de la TSV y la FA</i>		
Para la conversión aguda de la TSV, se recomienda la maniobra vagal seguida de adenosina si aquella fracasara ^{12,326,327}	I	C
Se recomienda la cardioversión eléctrica inmediata para el tratamiento de cualquier taquicardia con inestabilidad hemodinámica y la FA con preexcitación ^{12,306,326,336-338}	I	C
Se debe valorar el uso de bloqueadores beta 1 selectivos para la conversión aguda de la TSV ^{12,326}	Ila	C
Se puede considerar la ibutilida o la flecainida para la terminación ^c del flutter auricular y la FA en pacientes estables sin cardiopatía estructural ^{12,329}	Ilb	C
<i>Tratamiento a largo plazo (administración oral de fármacos) de la TSV y la FA</i>		
Se recomiendan los bloqueadores beta 1 selectivos o el verapamilo ^d para la prevención de la TSV en pacientes sin preexcitación en el ECG en reposo ^{12,327}	I	C
Se recomienda la flecainida o la propafenona ^e para la prevención de la TSV en pacientes con síndrome de WPW ¹²	I	C
Se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta selectivos para el control de la frecuencia en la TA o la FA ¹²	I	C
Se debe considerar el tratamiento con flecainida ^e , propafenona ^e o sotalol ^f para prevenir la TSV, la TA y la FA si fallaran los bloqueadores del nódulo AV ¹²	Ila	C
Se debe considerar la digoxina ^d y el verapamilo ^d para el control de la frecuencia en la TA o la FA cuando fallaran los bloqueadores beta	Ila	C
Se debe considerar la ablación por catéter con sistemas de cartografía electroanatómica en centros con experiencia para tratar los casos de TSV resistentes a los fármacos y mal toleradas ¹⁵⁻¹⁷	Ila	C
<i>Tratamiento agudo (administración intravenosa de fármacos) de las taquiarritmias ventriculares</i>		
Se recomienda la cardioversión eléctrica inmediata para la TV sostenida estable e inestable ^{72,326,336-338}	I	C
Para la conversión aguda de la TV sostenida, monomórfica y hemodinámicamente estable (p. ej., TV idiopática), se debe considerar un bloqueador beta, el sotalol ^f , la flecainida ^e , la procainamida o la sobrestimulación ventricular ⁷²	Ila	C
<i>Tratamiento a largo plazo (administración oral de fármacos) de las taquiarritmias ventriculares</i>		
El DAI (preferiblemente monocameral), cuando tenga indicación clínica, se debe implantar antes del embarazo. Si surge una indicación clínica durante el embarazo, se recomienda el implante del DAI guiada por ecocardiografía, especialmente si el feto tiene más de 8 semanas ^{72,330,340}	I	C
Se recomiendan los bloqueadores beta durante el embarazo y el posparto de pacientes con SQTL o TV polimórfica catecolaminérgica ^{72,323}	I	C
Se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta o verapamilo ^{e,d} para la prevención de la TV sostenida idiopática cuando se asocia con síntomas graves o deterioro hemodinámico ^{72,331}	I	C
Se puede considerar el sotalol ^f o la flecainida ^e preventivos para las pacientes con TV sostenida idiopática cuando los otros fármacos hayan fallado ⁷²	Ila	C
Se puede considerar la ablación por catéter con sistemas de cartografía electroanatómica en centros con experiencia para tratar los casos de TV sostenida resistente a los fármacos y mal tolerada cuando no haya más alternativa ¹⁵⁻¹⁷	Ilb	C

AV: auriculoventricular; DAI: desfibrilador automático implantable; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; SQTL: síndrome del QT largo; TA: taquicardia auricular; TdP: *torsade de pointes*; TSV: taquicardia supraventricular; TSVp: taquicardia supraventricular paroxística; TV: taquicardia ventricular; WPW: Wolfe-Parkinson-White.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEn general, la cardioversión de la FA y el flutter auricular debe ir precedida de anticoagulación (véase más adelante)³⁰⁶.

^dNo se debe utilizar bloqueadores del nódulo AV en pacientes con preexcitación en el ECG en reposo o FA con preexcitación.

^eSe debe usar flecainida y propafenona conjuntamente con fármacos bloqueadores del nódulo AV para ciertas formas de TA, siempre que no haya cardiopatía estructural, función del VI reducida o bloqueo de rama.

^fNo deben usarse fármacos antiarrítmicos de clase III (según la clasificación de Vaughan Williams) en pacientes con QTc prolongado.

10. TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

Los trastornos hipertensivos en el embarazo siguen siendo la causa más importante de morbimortalidad materna, fetal y neonatal. Afectan a un 5-10% de las gestaciones en el mundo. Las mujeres afectadas tienen mayor riesgo de complicaciones graves como rotura placentaria, accidente cerebrovascular, fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada. El feto está en riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (un 25% de los casos de preeclampsia), prematuridad (un 27% de los casos de preeclampsia) y muerte intrauterina (un 4% de los casos de preeclampsia)³⁴⁵.

10.1. Diagnóstico y evaluación del riesgo

Se deben hacer determinaciones repetidas de la PA, preferiblemente en 2 ocasiones³⁴⁶, con una separación ≥ 15 min si hay hipertensión grave (es decir, $\geq 160/110$ mmHg en la bibliografía obstétrica)^{19,347,348}.

10.1.1. Determinación de la presión arterial

La PA en el embarazo se debe medir en sedestación (o en decúbito lateral izquierdo durante el parto) mediante un esfigmomanómetro de mercurio (Korotkoff V para la lectura de la PA diastólica [PAD]) con un manguito para el brazo de tamaño adecuado y colocado a la altura del corazón. Los esfigmomanómetros de mercurio siguen siendo el patrón de referencia para la determinación de la PA durante el embarazo. Los dispositivos automáticos tienden a subestimar la PA real y son poco fiables en la preeclampsia grave. En el embarazo solo deben utilizarse dispositivos de medición que se hayan validado mediante protocolos reconocidos^{349,350}.

El diagnóstico de hipertensión en el embarazo mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) es superior en cuanto a los resultados predictivos que la PA determinada en consulta^{351,352}. Los dispositivos utilizados para la MAPA son técnicamente más precisos que los utilizados en consulta o en el domicilio. La MAPA evita el tratamiento innecesario de la hipertensión de bata blanca y es útil para el tratamiento de las embarazadas en riesgo con hipertensión o nefropatía diabética o hipertensiva.

10.1.2. Pruebas de laboratorio

Los estudios básicos de laboratorio recomendados para el control de las pacientes embarazadas con hipertensión son: análisis de orina, hemograma, hematocrito, enzimas hepáticas, creatinina sérica y ácido úrico sérico (el ácido úrico está aumentado en la preeclampsia clínica, y la hiperuricemia en los embarazos hipertensos identifica a las mujeres en riesgo de resultados maternos y fetales adversos)³⁵³.

Se debe evaluar la proteinuria de todas las embarazadas; en las fases iniciales de la gestación sirve para detectar enfermedad renal previa y en la segunda mitad de la gestación sirve para identificar preeclampsia. Si la prueba con tira reactiva es $\geq 1+$, se deben iniciar más estudios, incluido el cociente albúmina:creatinina (CAC)³⁵⁴, que puede determinarse rápidamente en una muestra de orina puntual. Un valor de CAC < 30 mg/mmol descarta de forma fiable la proteinuria en el embarazo³⁵⁵, pero una prueba positiva debería confirmarse con recogida de orina de 24 h. En caso de proteinuria > 2 g/día, se debe hacer una monitorización minuciosa. No obstante, el resultado de la orina de 24 h suele ser poco preciso³⁵⁶ y retrasa el diagnóstico de preeclampsia. Por consiguiente, se puede usar un valor de corte de CAC de 30 mg/mmol para identificar una proteinuria significativa.

Además de las pruebas básicas de laboratorio, se puede considerar las siguientes exploraciones:

- Exploración ecográfica de las glándulas adrenales y pruebas de metanefrina fraccionada en plasma y orina de las embarazadas con hipertensión, para excluir feocromocitoma.

- Ecografía Doppler de las arterias uterinas (realizada después de la semana 20 de gestación) para identificar a las pacientes con mayor riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia y retraso del crecimiento intrauterino³⁵⁷.
- Determinación del cociente entre sFlt1 y factor de crecimiento placentario (sFlt1:PIGF); un valor ≤ 38 puede ayudar a excluir el riesgo de preeclampsia en la siguiente semana cuando haya sospecha clínica^{358,359}.

10.2. Definición y clasificación de la hipertensión en el embarazo

La definición de la hipertensión en el embarazo se basa en valores absolutos de PA obtenidos en la consulta o durante el ingreso (PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg)³⁶⁰⁻³⁶², y distingue entre PA levemente elevada (140-159/90-109 mmHg) y PA muy elevada ($\geq 160/110$ mmHg), en contraste con los grados usados en la guía de hipertensión de la ESC/ESH³⁴⁸.

La hipertensión en el embarazo no es una entidad única, sino que abarca⁹:

- **Hipertensión preexistente:** precede al embarazo o aparece antes de la semana 20 de gestación. Suele persistir más de 42 días después del parto y puede asociarse con proteinuria.
- **Hipertensión gestacional:** aparece después de la semana 20 de embarazo y suele resolverse en los primeros 42 días del posparto.
- **Preeclampsia:** hipertensión gestacional con proteinuria significativa ($> 0,3$ g/24 h o CAC ≥ 30 mg/mmol). Es más frecuente en casos de primer embarazo, embarazo múltiple, mola hidatidiforme, síndrome antifosfolipídico, hipertensión previa, enfermedad renal y diabetes. Suele asociarse con retraso del crecimiento fetal debido a insuficiencia placentaria y es una causa habitual de prematuridad. La única cura es el parto³⁶³. Como la proteinuria puede ser una manifestación tardía de la preeclampsia, esta se debe sospechar cuando la hipertensión de nueva aparición se acompañe de cefalea, trastornos de la visión, dolor abdominal o resultados anómalos en las pruebas de laboratorio, particularmente un recuento plaquetario bajo y una función hepática alterada.
- **Hipertensión preexistente más hipertensión gestacional superpuesta con proteinuria.**
- **Hipertensión prenatal no clasificable:** este término se emplea cuando la PA se registra por primera vez después de la semana 20 de gestación y se diagnostica hipertensión; es necesario volver a valorar la PA a los 42 días del parto o después.

10.3. Prevención de la hipertensión y la preeclampsia

Se debe aconsejar a las mujeres con riesgo moderado o alto de preeclampsia que tomen ácido acetilsalicílico 100-150 mg/día desde la semana 12 a las semanas 36-37^{364,365}.

Por alto riesgo de preeclampsia se entiende alguno de los siguientes factores:

- Enfermedad hipertensiva en un embarazo previo.
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedad autoinmunitaria, como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolipídico.
- Diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- Hipertensión crónica.

Por riesgo de preeclampsia moderado se entiende más de 1 de los siguientes factores:

- Primer embarazo.
- Edad ≥ 40 años.
- Intervalo entre embarazos > 10 años.
- IMC ≥ 35 en la primera visita.

- Antecedentes familiares de preeclampsia.
- Embarazo múltiple.

Se recomiendan los suplementos de calcio (1,5-2,0 g/día vía oral) para la prevención de la preeclampsia en mujeres con ingesta de calcio escasa (< 600 mg/día)³⁶⁶; este tratamiento debe iniciarse en cuanto aparezcan los primeros síntomas prenatales.

Las vitaminas C y E no reducen el riesgo de preeclampsia; por el contrario, se asocian más frecuentemente con bajo peso al nacer (< 2,5 kg) y un pronóstico perinatal adverso³⁶⁷⁻³⁷⁰.

10.4. Tratamiento de la hipertensión en el embarazo

10.4.1. Antecedentes

El tratamiento de la hipertensión en el embarazo depende de la PA, la edad gestacional y la concomitancia de factores de riesgo maternos y fetales.

La mayoría de las mujeres con hipertensión previa y función renal normal sufren una hipertensión no grave (140-159/90-109 mmHg) y tienen bajo riesgo de complicaciones cardiovasculares. Algunas pacientes pueden incluso dejar de tomar su medicación en la primera mitad del embarazo debido a la disminución fisiológica de la PA.

No hay datos basados en la evidencia sobre el tratamiento de la hipertensión en el embarazo. El único estudio que ha realizado un seguimiento infantil adecuado (7,5 años) se hizo con alfametildopa hace 40 años^{371,372}.

En términos de beneficio terapéutico, los resultados del estudio *Control of Hypertension in Pregnancy Study*, que comparó un control estricto de la hipertensión en el embarazo frente a un control menos estricto, indican que la primera estrategia se asoció con una hipertensión materna menos grave, pero sin diferencias en el riesgo de complicaciones perinatales adversas o complicaciones maternas importantes³⁷³. Sin embargo, un análisis secundario de los resultados ha demostrado que las mujeres con hipertensión grave tuvieron mayores tasas de resultados maternos adversos (preeclampsia, recuento plaquetario < 100 × 10⁹/l, elevación sintomática de las enzimas hepáticas y mayor duración del ingreso, ≥ 10 días) y de resultados perinatales adversos (muerte perinatal, necesidad de cuidado neonatal intensivo durante más de 48 h, bajo peso al nacer —por debajo del percentil 10—, preeclampsia y parto prematuro)³⁷⁴. Por lo tanto, no hay evidencia sobre los valores de PA que deberían alcanzarse en el embarazo^{373,375}.

10.4.2. Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la hipertensión en el embarazo tiene poco uso, y los estudios aleatorizados sobre intervenciones dietéticas o conductuales han demostrado efectos mínimos en el pronóstico del embarazo³⁷⁶. Se puede continuar practicando ejercicio regular con precaución y se aconseja a las mujeres obesas (IMC ≥ 30) que eviten ganar más de 6,8 kg³⁷⁷.

10.4.3. Tratamiento farmacológico

Aunque el objetivo del tratamiento de la hipertensión es disminuir el riesgo materno, los fármacos seleccionados deben ser eficaces y seguros para el feto.

10.4.3.1. Tratamiento de la hipertensión grave

No hay acuerdo sobre la definición de hipertensión grave, con valores que varían entre 160-180 y más de 110 mmHg. Este Grupo de Trabajo recomienda considerar como emergencia una PAS ≥ 170 mmHg o una PAD ≥ 110 mmHg en una mujer embarazada. Está indicada la hospitalización. La selección del fármaco antihipertensivo y su vía de administración dependen de la fecha prevista para el parto.

Los IECA, ARA-II e inhibidores directos de la renina están estrictamente contraindicados (véase la sección 12). Se debe iniciar el tratamiento farmacológico con labetalol i.v., metildopa oral o nifedipino. La hidralazina i.v. ya no es el fármaco de elección, pues su uso se asocia con más efectos secundarios perinatales que el de otros fármacos³⁷⁸. No obstante, la hidralazina se sigue usando habitualmente cuando no se consigue alcanzar una PA adecuada con otros fármacos, ya que la mayoría de los obstetras consideran que tiene un perfil de riesgo aceptable³⁷⁹. Se puede considerar el tratamiento con uradipilo i.v. El nitroprusiato de sodio solo debe usarse como última opción, debido a que el tratamiento prolongado se asocia con mayor riesgo de envenenamiento fetal por cianuro⁵¹. El fármaco de elección en la preeclampsia secundaria a edema pulmonar es la nitroglicerina (trinitrato de glicerilo), administrada como infusión i.v. a 5 µg/min y aumentada gradualmente cada 3-5 min hasta una dosis máxima de 100 µg/min.

10.4.3.2. Tratamiento de la hipertensión leve-moderada

A pesar de la falta de evidencia, las guías europeas^{9,348,375} recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico de toda mujer con elevación persistente de la PA hasta valores ≥ 150/95 mmHg. El umbral de la PA para el tratamiento antihipertensivo es > 140/90 mmHg en mujeres con:

- Hipertensión gestacional (con o sin proteinuria).
- Hipertensión previa con hipertensión gestacional superpuesta.
- Hipertensión con daño orgánico subclínico o síntomas en cualquier momento del embarazo.

Los fármacos de elección son la metildopa, los bloqueadores beta (la mayoría de los datos disponibles se refieren al labetalol) y los BCC (la mayoría de los datos disponibles se refieren al nifedipino)^{380,381}. Los bloqueadores beta parecen ser menos eficaces que los BCC y pueden inducir bradicardia fetal, retraso del crecimiento e hipoglucemia; por lo tanto, el tipo y la dosis del fármaco se deben elegir con cuidado, tratando de evitar el atenolol (véase la sección 12 y la tabla 7). Las mujeres con hipertensión previa pueden continuar con su medicación antihipertensiva, excepto si tomaban IECA, ARA-II e inhibidores directos de la renina, que están contraindicados por sus efectos fetales y neonatales adversos. El volumen plasmático está reducido en la preeclampsia, por lo que se debe evitar el tratamiento antiurético fuera del contexto de una oliguria, en cuyo caso se puede considerar la administración de dosis bajas de furosemida. Se recomienda la infusión i.v. de sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia y el tratamiento de las convulsiones, aunque no se debe administrar a la vez que los BCC (debido al riesgo de hipotensión por sinergia farmacológica)³⁸².

10.5. Parto

La inducción del parto está indicada en caso de preeclampsia con perturbaciones visuales o anomalías en la coagulación, y en la semana 37 para las pacientes asintomáticas³⁸³.

10.6. Pronóstico después del embarazo

10.6.1. Presión arterial en el posparto

La hipertensión posparto es común en la primera semana. La metildopa se debe evitar después del parto debido al riesgo de depresión posparto³⁸⁴.

10.6.2. Hipertensión y lactancia

La lactancia materna no aumenta la PA de la madre lactante. Se recomienda la cabergolina, más que la bromocriptina, para detener la

lactancia. No obstante, hay alguna evidencia de que la bromocriptina puede ser beneficiosa para la MCPP²⁶⁴, aunque puede inducir hipertensión.

Todos los agentes antihipertensivos ingeridos por la madre lactante se excretan a la leche materna³⁸⁵. La mayoría de los fármacos antihipertensivos están presentes en concentraciones muy bajas, a excepción del propranolol y el nifedipino, cuyas concentraciones en la leche materna son similares que en el plasma materno.

10.6.3. Riesgo de recurrencia de trastornos hipertensivos en un embarazo posterior

Las mujeres que sufren hipertensión en su primer embarazo tendrán mayor riesgo en un embarazo posterior. Cuanto antes se inicie la hipertensión en el primer embarazo, mayor será el riesgo de recurrencia.

10.6.4. Consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la hipertensión gestacional

Las mujeres que sufren hipertensión gestacional o preeclampsia tienen mayor riesgo de hipertensión, accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica en su vida adulta posterior^{386,387}. Está indicado modificar el estilo de vida para evitar complicaciones en embarazos posteriores y reducir el futuro riesgo cardiovascular materno. Por lo tanto, se recomienda hacer un control anual de la PA y los factores metabólicos.

10.6.5. Tratamiento de fertilidad

No hay evidencia clara de que el tratamiento de fertilidad aumente el riesgo de hipertensión gestacional o preeclampsia³⁸⁸.

10.7. Recomendaciones

Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento con AAS a dosis baja (100-150 mg/día) para mujeres con riesgo moderado o alto de preeclampsia desde la semana 12 hasta las semanas 36-37 ^{343,344}	I	A
Para las mujeres con hipertensión gestacional o hipertensión preexistente a la que se añade la hipertensión gestacional o con hipertensión y daño orgánico subclínico o síntomas en cualquier momento del embarazo, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico cuando la PAS sea > 140 mmHg o la PAD > 90 mmHg ¹⁸⁵ . En cualquier otra circunstancia, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico si la PAS es ≥ 150 o la PAD ≥ 95 mmHg ^{348,375}	I	C
La PAS ≥ 170 o la PAD ≥ 110 mmHg en una embarazada es una urgencia y se recomienda la hospitalización	I	C
Se recomienda el tratamiento con metildopa (B), labetalol (C) y BCC (C) para el tratamiento de la hipertensión gestacional ^{51,379,389}	I	B (metildopa) C (labetalol y BCC)
Para las mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia leve, se recomienda el parto a las 37 semanas ³⁸³	I	B
Se recomienda adelantar el parto de las mujeres con preeclampsia que tengan alguna condición adversa, como trastornos de la visión o anomalías de la coagulación	I	C
En caso de preeclampsia secundaria a edema pulmonar, se recomienda administrar nitroglicerina en infusión intravenosa ³⁶¹	I	C
En caso de hipertensión grave, se recomienda el tratamiento farmacológico con labetalol intravenoso o metildopa o nifedipino orales ⁵¹	I	C
Para las mujeres obesas, se debe considerar que los aumentos de peso se limiten a < 6,8 kg ³⁷⁷	IIa	C
Los IECA, los ARA-II y los inhibidores directos de la renina no están recomendados ^{51,185,361}	III	C

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

11. TROMBOEMBOLIA VENOSA DURANTE EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO

11.1. Epidemiología y riesgo materno

La TEV, que comprende la EP y la trombosis venosa profunda (TVP), es una causa importante de morbilidad y mortalidad relacionadas con el embarazo. El embarazo y el puerperio se asocian con un aumento de la incidencia de TEV, que ocurre en un 0,05-0,20% de todos los embarazos³⁹⁰⁻³⁹³; la tasa de EP es de un ~0,03%^{394,395}. La EP es la causa más frecuente de muerte materna directa en Reino Unido, con una incidencia de 1,26 muertes/100.000 embarazos, y es la quinta causa más común de todas las muertes maternas³. La tasa de casos mortales es del 3,5%³⁹⁶. El riesgo de TEV es más alto en el posparto inmediato, con tasas próximas al 0,5%^{394,397} que retornan a los valores de las no embarazadas después de la sexta semana posparto^{390,394,397}. En las mujeres con TEV previo, la tasa de recurrencia es del 7,6%, y en la población con riesgo alto es del 5,5% a pesar del tratamiento con HBPM^{398,399}. Por consiguiente, se debe mantener un alto grado de sospecha y un umbral bajo para iniciar las exploraciones de las embarazadas en general y especialmente las mujeres en alto riesgo.

11.2. Factores de riesgo de tromboembolia venosa relacionada con el embarazo y estratificación del riesgo

La presencia de 1 factor de riesgo aumenta la tasa de TEV del 0,02 al 0,05%^{397,400}. Por lo tanto, todas las mujeres deben someterse a una evaluación documentada de los factores de riesgo de TEV antes del embarazo o en la fase inicial de este⁴⁰¹. Con base en esto, las mujeres pueden clasificarse como con riesgo de TEV alto, intermedio o bajo y deben aplicarse las medidas preventivas oportunas de acuerdo con esta clasificación⁴⁰¹. Las TEV anteriores recurrentes y TEV anteriores no provocadas o secundarias a estrógenos se consideran factores de alto riesgo.

11.3. Prevención de la tromboembolia venosa

Estudios prospectivos no aleatorizados han revelado que, en mujeres con factores de riesgo que no recibieron anticoagulación, el índice de recurrencia de TEV varía del 2,4 al 12,2%, frente al 0-2,4% en las pacientes que sí la recibieron^{399,402}. La HBPM es el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de la TEV en pacientes embarazadas¹³. Causa menos osteoporosis que la HNF, y el índice de fractura osteoporótica es más bajo (el 0,04% de las embarazadas tratadas con HBPM¹³). La dosis inicial de HBPM para la trombopprofilaxis se basa en el peso corporal al ingreso (peso en la primera cita prenatal con el ginecólogo, es decir, a las 8-10 semanas de gestación), ya que se ha demostrado que los regímenes de HBPM basados en el peso alcanzan concentraciones profilácticas de anti-Xa de manera más eficaz⁴⁰³. Por lo tanto, las pacientes con riesgo de TEV alto deben recibir la dosis profiláctica usual de enoxaparina 0,5 UI/kg de peso corporal 1 vez al día⁴⁰³ o una dosis equivalente de otra HBPM, según la práctica local. Para las mujeres con obesidad mórbida, las dosis basadas en el peso son más adecuadas que las fijas para alcanzar concentraciones adecuadas de anti-Xa⁴⁰⁴.

11.4. Tratamiento de la tromboembolia venosa aguda

11.4.1. Embolia pulmonar

11.4.1.1. Presentación clínica

Los signos y síntomas clínicos de EP durante el embarazo son los mismos que fuera del embarazo (disnea, dolor torácico, taquicardia, hemoptisis y colapso). Sin embargo, la valoración clínica subjetiva de EP es más difícil, porque la disnea y la taquicardia son relativamente comunes en un embarazo normal.

11.4.1.2. Diagnóstico

Las reglas de predicción clínica para asignar la probabilidad pretest de TEV antes de la prueba y los algoritmos diagnósticos se han validado en pacientes no embarazadas. Estas incluyen prueba del dímero D, ecografía de compresión, angiografía pulmonar por TC y gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión⁴⁰⁵. Sin embargo, estos datos no se han validado en mujeres embarazadas⁴⁰⁶. Un alto grado de sospecha es importante para el oportuno diagnóstico de TEV. Todas las embarazadas con signos y síntomas que indiquen TEV deben someterse de inmediato a exámenes objetivos y recibir anticoagulación hasta que se establezca el diagnóstico.

La concentración de dímero D aumenta fisiológicamente en cada trimestre. En un estudio, la concentración media \pm desviación estándar de dímero D antes de la concepción era $0,43 \pm 0,49$ mg/l, y aumentó en el primero, el segundo y el tercer trimestre a $0,58 \pm 0,36$, $0,83 \pm 0,46$ y $1,16 \pm 0,57$ mg/l respectivamente, lo que indica un aumento relativo de 39% en la concentración de dímero D cada trimestre con respecto al anterior⁴⁰⁷. Por lo tanto, una prueba positiva del dímero D basada en concentraciones de corte convencionales no indica necesariamente una TEV y se necesitan otras pruebas. Una prueba negativa del dímero D es útil para excluir TEV fuera del embarazo, pero se han descrito algunos casos de TEV en embarazadas con concentraciones normales de dímero D⁴⁰⁸, lo que significa que la imagen sigue siendo la prueba diagnóstica de elección durante el embarazo⁴⁰⁹. Hoy en día, el enfoque diagnóstico óptimo para las mujeres embarazadas con sospecha clínica de EP es incierto⁴¹⁰. Puede ser útil el *score* modificado de Wells, solo o combinado con la prueba del dímero D, para estratificar a las mujeres en las que necesitan una prueba de imagen y las que no (y así se evita una innecesaria exposición a la radiación)^{411,412}, pero se necesitan más estudios.

Cuando el grado de sospecha de TVP siga siendo alto, se debe hacer ecografía de compresión, y si esta no es normal, se indica tratamiento de anticoagulación. Si la ecografía de compresión es negativa, es nece-

sario realizar otras pruebas, como una RM. Cuando haya sospecha de EP pero el resto de las pruebas sean normales, se debe realizar una TC con una dosis de radiación baja.

11.4.1.3. Tratamiento

HBPM: es el fármaco de elección para el tratamiento de la TEV en el embarazo y el puerperio. Para la sospecha clínica de TVP o EP, se debe tratar con HBPM hasta excluir el diagnóstico mediante exámenes objetivos.

Dosis: la dosis terapéutica recomendada se calcula según el peso corporal en el inicio del embarazo (p. ej., enoxaparina 1 mg/kg de peso 2 veces al día, dalteparina 100 UI/kg de peso 2 veces al día o tinzaparina 175 UI/kg), con el objetivo de lograr valores pico de anti-Xa de 0,6-1,2 UI/ml⁴¹³. Monitorización (véase la sección 12).

HNF: se usa para el tratamiento intensivo de las EP masivas. Véase la sección 12 para más detalles sobre el tratamiento.

Trombolisis: solo se debe utilizar para pacientes con hipotensión grave o *shock*⁴⁰⁵. Si se aplica trombolisis, se debe omitir la dosis de carga de HNF y se debe comenzar la infusión a 18 U/kg/h. Después de la estabilización de la paciente, la HNF se puede cambiar a HBPM.

Fondaparinux: se puede considerar el tratamiento con fondaparinux (7,5 mg 1 vez al día para las embarazadas con peso normal) cuando haya intolerancia o respuesta adversa a la HBPM (véase la sección 12).

Filtros de la vena cava: las indicaciones para los filtros de la vena cava son similares que para las pacientes no embarazadas. No obstante, hay poca experiencia sobre su uso y el riesgo asociado con el procedimiento podría estar aumentado^{405,414}.

Tratamiento posparto: las pacientes con EP reciente, deben reanudar el tratamiento preparto con heparina 6 h después del nacimiento por vía vaginal y 12 h después de una cesárea si no ha habido sangrado significativo, y después se solapan los AVK al menos 5 días. El tratamiento con AVK puede iniciarse el segundo día después del parto y continuar durante al menos 3 meses, o 6 meses si la EP se produjo tardíamente en el embarazo. El valor de la INR debe estar entre 2 y 3, y se requiere una monitorización regular, idealmente 1 vez por semana (o cada 2 semanas). Los AVK no llegan a la leche materna en formas activas y son seguros para las madres lactantes.

11.4.2. Trombosis venosa profunda aguda

11.4.2.1. Presentación clínica

La hinchazón de las piernas es una condición frecuente en el embarazo, que da lugar a la sospecha de TVP. Como la TVP ocurre del lado izquierdo en más del 85% de los casos, debido a la compresión de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha y el útero grávido, la hinchazón de la pierna izquierda resulta sospechosa. La trombosis aislada de la vena iliaca podría manifestarse con dolor aislado en las nalgas, las ingles, el flanco o el abdomen. Una regla para la decisión clínica que tiene en cuenta 3 variables (presentación en la pierna izquierda, > 2 cm de diferencia en la circunferencia de la pantorrilla y ocurrencia en el primer trimestre) permite un valor predictivo negativo del 100% (IC95%, 95,8-100) si no está presente ninguna de las 3 variables y la ecografía de las piernas es negativa⁴¹⁵. Esta regla de decisión clínica debe validarse en estudios prospectivos.

11.4.2.2. Diagnóstico

Dímero D: véase el apartado 11.4.1.2.

Ecografía de compresión de las venas de las piernas: la ecografía de compresión es el procedimiento diagnóstico por imagen de elección para valorar la sospecha de TVP en el embarazo, con altas sensibilidad y especificidad para la TVP proximal, aunque inferiores para la TVP distal y la TVP en la vasculatura de la pelvis. Las evaluaciones seriadas

de la ecografía de compresión en los días 0, 3 y 7 del embarazo ofrecen alto valor predictivo negativo, del 99,5% (IC95%, 97-99)⁴¹⁶. Todas las mujeres con sospecha de TVP en el embarazo deben ser valoradas con la prueba del dímero D (véase más atrás) y ecografía de compresión. Si se detecta TVP proximal, se debe continuar el tratamiento de anticoagulación. Cuando la ecografía de compresión inicial es normal, se puede considerar una venografía por RM para excluir TVP pelviana. Si la sospecha clínica es alta y la ecografía de compresión inicial es normal, se debe continuar la anticoagulación y repetir la ecografía seriada a los 3 y a los 7 días. Si la sospecha clínica es baja, se puede interrumpir la anticoagulación y repetir la ecografía de compresión a los 3 y los 7 días. Si la ecografía de compresión sigue siendo negativa, se puede excluir la TVP.

11.4.2.3. Tratamiento

Para la TVP aguda deben usarse dosis terapéuticas de HBPM ajustadas según el peso, 2 veces al día (véase el apartado sobre tratamiento de EP).

11.5. Recomendaciones

11.5.1. Tratamiento del parto

Se debe planificar el parto de las mujeres que reciben dosis terapéuticas de HBPM a las 39 semanas aproximadamente, para evitar el

riesgo de que aparezca trabajo espontáneo de parto durante la anticoagulación plena, ya que la HBPM solo se puede revertir parcialmente con sulfato de protamina.

Las mujeres con riesgo alto que reciben dosis terapéuticas de HBPM deben cambiar a HNF al menos 36 h antes del parto, y se debe interrumpir la infusión 4-6 h antes de un parto anticipado. El uso de anestesia regional debe guiarse por el valor de TTPa normalizado.

Las mujeres con riesgo bajo tratadas con HBPM o que reciben dosis profilácticas altas, asumiendo un régimen terapéutico típico de 2 veces al día, deben omitir la dosis vespertina y se debe iniciar la inducción del parto o la cesárea a la mañana siguiente; la anestesia regional se debe iniciar cuando hayan pasado más de 24 h de la última dosis de HBPM, y siempre que no se usen otros fármacos que alteren la coagulación.

La anticoagulación terapéutica se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia posparto, por lo que la tercera etapa del trabajo de parto se debe tratar activamente con dosis modificadas de oxitocina. Recientemente se ha investigado el efecto de añadir 2 UI de oxitocina durante 5 min al tratamiento estándar de infusión de dosis bajas durante 4 h (10 U de oxitocina en 500 ml de solución salina por vía i.v. a una velocidad de 36 ml/h durante 4 h [12 mU/min]). La adición de 2 UI de oxitocina no alteró de manera significativa las variables cardiovasculares, pero redujo significativamente el volumen de pérdida de sangre¹⁰⁵. La presente guía estaría a favor de recomendar el uso de este régimen terapéutico.

Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento con HBPM para la prevención y el tratamiento de las embarazadas con TEV ¹³	I	B
Se recomienda administrar a las mujeres en riesgo una dosis profiláctica de HBPM ajustada por peso (p. ej., enoxaparina 0,5 mg/kg 1 vez al día) ¹³	I	B
Se recomienda para todas las mujeres una evaluación documentada de los factores de riesgo de TEV antes del embarazo o al inicio de este ⁴¹⁷	I	C
La dosis terapéutica de HBPM debe basarse en el peso corporal ¹⁴	I	C
El tratamiento con trombolíticos para las pacientes con embolia pulmonar solo está recomendado cuando haya hipotensión grave o shock ²¹	I	C
Para las mujeres con alto riesgo, se recomienda cambiar la HBPM por HNF al menos 36 h antes del parto y detener la infusión de HNF 4-6 h antes del parto anticipado. El TTPa debe ser normal antes de la anestesia regional ²²	I	C
Para las mujeres con riesgo bajo que reciben dosis terapéuticas de HBPM, se recomienda inducir la cesárea, si es necesaria, 24 h después de la última dosis de HBPM ²²	I	C
Se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM durante el primer trimestre para las mujeres con un procedimiento de fertilización <i>in vitro</i> complicado con SHEO ⁴¹⁸	I	C
Para las mujeres con anticoagulación prenatal, se debe considerar el tratamiento activo de la tercera etapa del parto con oxitocina ¹⁰⁵	IIa	C
Cuando la ecografía de compresión sea negativa, se debe considerar la venografía por RM para el diagnóstico de trombosis pelviana antes que la angiografía pulmonar por TC o la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión ¹⁸	IIa	C
Se debe considerar el parto planificado a las 39 semanas para las mujeres tratadas con dosis terapéuticas de HBPM para evitar el riesgo de que aparezca trabajo espontáneo de parto mientras están con anticoagulación plena (la HBPM solo se revierte parcialmente con protamina) ⁴¹⁹	IIa	C
No se recomiendan los anticoagulantes orales directos en el embarazo ⁴²⁰	III	C

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; SHEO: síndrome de hiperestimulación ovárica; TEV: tromboembolia venosa; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

12. FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

12.1. Principios generales

Esta sección resume todos los fármacos pertinentes y su uso potencial durante el embarazo y la lactancia materna. Aún no existen recomendaciones uniformes para el tratamiento de las mujeres embarazadas. También se hace referencia al momento del comienzo del tratamiento y la selección de los fármacos. Se recomienda consultar las bases de datos específicas sobre el riesgo de los fármacos durante el embarazo y la lactancia (véase el apartado 12.3 para las bases de datos disponibles en internet). Debido a que el tratamiento farmacológico en el embarazo afecta a las madres y al feto, el objetivo debe ser el tratamiento óptimo de ambos. Que el tratamiento farmacológico sea necesario o no depende de la urgencia de la indicación.

En caso de urgencia, no se debe negar a la madre el tratamiento con fármacos que no están recomendados por la industria farmacéutica para su utilización durante el embarazo y la lactancia materna. Se debe sopesar el riesgo potencial de un fármaco y el posible beneficio del tratamiento.

12.1.1. Farmacocinética en el embarazo

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos profundos que pueden cambiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de los fármacos³⁶. En la siguiente lista se resumen estos cambios:

- Sistema cardiovascular, pulmones y sangre:
 - Aumento del volumen plasmático, el GC, el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca.
 - Disminución de la concentración de albúmina sérica y la presión osmótica coloidal de la sangre.
 - Aumento de los factores de coagulación y el fibrinógeno.
 - Compresión de la vena cava inferior por el útero.
 - Aumento del volumen tidal y la ventilación por minuto.
- Hígado, estómago e intestino:
 - Cambios en las enzimas hepáticas oxidativas, tales como aumento de la actividad de las enzimas del citocromo P450 (CYP2D6 y CYP3A4), náuseas y vómitos.
 - Retraso del vaciamiento gástrico.
 - Aumento del tiempo de tránsito en el intestino delgado.
 - Reflujo gastrointestinal.
- Riñones:
 - Aumento del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular.

Pueden usarse diversas fuentes de evidencia para clasificar el riesgo de los fármacos aplicados durante el embarazo.

12.1.2. Clases de fármacos en el embarazo

12.1.2.1. Anticoagulantes

Los AVK y la HBPM presentan ventajas y desventajas durante el embarazo, que también se analizan en los apartados correspondientes a las indicaciones específicas. No obstante, la comparación entre los estudios está limitada por diferencias metodológicas y las conclusiones sobre la seguridad de los AVK a dosis bajas (warfarina < 5 mg/día) siguen siendo controvertidas^{5,196,217,219,223,227}. Los AVK atraviesan la placenta y su uso en el primer trimestre puede causar embriopatía (malformaciones en las extremidades e hipoplasia nasal) en un 0,6-10,0% de los casos^{216,218,219,228}. La sustitución de los AVK por HNF o HBPM en las semanas 6-12 prácticamente elimina el riesgo de embriopatía. También hay evidencia de que el riesgo de embriopatía con los AVK es dependiente de la dosis. Según 2 revisio-

nes sistemáticas recientes^{217,219}, el riesgo asociado con el uso de dosis bajas de warfarina durante el embarazo es del 0,45-0,90%. Además del riesgo de embriopatía, que solo se da en el primer trimestre, el tratamiento con AVK en el segundo y el tercer trimestre se asocia con un riesgo de fetopatía del 0,7-2,0% (p. ej., anomalías oculares y del sistema nervioso central o hemorragia intracraneal)^{216,219,223,228-230}. La fetopatía también se ha descrito con la HNF, pero no con la HBPM administrada durante todo el embarazo^{219,223}. El parto vaginal está contraindicado mientras la madre esté en tratamiento con AVK, debido al riesgo de hemorragia intracraneal para el feto²²⁸. Hay riesgo de complicaciones hemorrágicas para la madre con todos los regímenes terapéuticos²¹⁹.

La eficacia y la seguridad de diversas preparaciones de HBPM se han demostrado en una revisión realizada a partir de 2.777 embarazadas en tratamiento para la TVP o la EP. El riesgo de TEV con dosis terapéuticas de HBPM fue del 1,15%. La tasa observada de hemorragia mayor fue del 1,98%. La trombocitopenia inducida por heparina es mucho menor con HBPM que con HNF, y lo mismo ocurre con la osteoporosis inducida por heparina (0,04%)¹³. Cuando haya sospecha clínica de TVP o EP, se debe administrar HBPM a dosis terapéutica hasta que sea posible un diagnóstico de exclusión mediante pruebas objetivas.

Es fundamental monitorizar a las pacientes tratadas con HBPM portadoras de prótesis mecánicas (véase la sección 6), pero la evidencia no está clara en el caso de las pacientes con TEV. Debido a la necesidad de aumentar la dosis a medida que progresa el embarazo para mantener el deseado nivel terapéutico de anti-Xa (pico, 0,7-1,2 U/ml)^{224,421}, parece razonable determinar también los valores máximos de anti-Xa durante el embarazo de las pacientes con TEV, sobre todo teniendo en cuenta que la EP se ha descrito en mujeres que recibían dosis profilácticas de HBPM²⁹⁶. Al igual que ocurre con las portadoras de prótesis mecánicas, puede ser necesario usar dosis bajas de HBPM e ir ajustando la frecuencia de la dosis para alcanzar el nivel de anticoagulación adecuado²²⁵.

La HNF tampoco atraviesa la placenta, pero produce mayor trombocitopenia (se debe hacer un recuento plaquetario cada 2-3 días) y osteoporosis y requiere una dosificación más frecuente que la HBPM si se administra subcutáneamente. La HNF se usa típicamente para el tratamiento agudo de la EP masiva. También se usa cerca del momento del parto cuando sea crítico mantener la anticoagulación y pueda ser necesario revertirla urgentemente con protamina. En estas circunstancias, la HBPM debe cambiarse a HNF i.v. por lo menos 36 h antes de iniciar la inducción del trabajo de parto o la cesárea. La HNF debe interrumpirse 4-6 h antes de un parto anticipado y restablecerse 6 h después si no hay complicaciones hemorrágicas.

12.1.2.2. Trombolíticos

Los trombolíticos están relativamente contraindicados durante el embarazo y el periparto, y solo deben usarse para pacientes en riesgo con hipotensión grave o *shock*⁴⁰⁵. El riesgo de hemorragia, fundamentalmente genital, está en torno al 8%⁴²². Hay más de 200 pacientes documentadas en las que se usó sobre todo estreptoquinasa y, más recientemente, un activador recombinante del plasminógeno tisular (alteplasa). Ninguno de estos trombolíticos atraviesa la placenta en una cantidad significativa. Se han documentado tasas de pérdida fetal del 6% y de parto prematuro del 6%⁴¹⁴. Cuando se administra trombolisis, se debe omitir la dosis de carga de HNF y se debe iniciar la infusión a 18 U/kg/h, ajustada cuidadosamente según el valor del TTPa. Una vez que la paciente se haya estabilizado, la HNF puede cambiarse a HBPM.

12.1.2.3. Inhibidores del factor Xa y la trombina

No se dispone de estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas.

El fondaparinux inhibe de manera indirecta la actividad del factor Xa a través de la unión con el ATIII. Algunos estudios observacionales han investigado el uso de fondaparinux en el embarazo, y el de mayor tamaño ha descrito buenos resultados en 65 embarazos tratados con fondaparinux⁴²³. Se puede considerar su uso cuando haya intolerancia o respuesta adversa a la HBPM. Un estudio ha descrito que se produce cierto paso trasplacentario de fondaparinux⁴²⁴, por lo que sería conveniente llevar a cabo más estudios para establecer el riesgo de malformaciones congénitas.

El rivaroxabán, un inhibidor directo del factor Xa, atraviesa la barrera placentaria y, por lo tanto, no se recomienda en el embarazo. Una revisión sistemática a partir de 137 embarazos ha revelado una tasa de abortos del 23% (n = 31), interrupciones electivas en el 29% de los casos (n = 39) y posible embriopatía en el 2,2% (n = 3)⁴²⁵.

En la mayoría de los casos, el tratamiento era con rivaroxabán y su duración estaba restringida al primer trimestre. El rivaroxabán no está recomendado para pacientes embarazadas. Los otros inhibidores directos del factor Xa (apixabán, edoxabán y el antagonista oral de la trombina dabigatrán) no deben usarse para pacientes embarazadas.

12.1.2.4. Bloqueadores betaadrenérgicos

Por lo general, los bloqueadores betaadrenérgicos son seguros en el embarazo, pero pueden asociarse con restricción del crecimiento fetal e hipoglucemia. Se prefiere el uso de fármacos selectivos beta 1⁴²⁶, excepto en las TdP (véase la sección 9), ya que tienen menos probabilidad de afectar a la contracción uterina y la vasodilatación periférica, y han mostrado menos efectos en el retraso del crecimiento intrauterino⁴²⁷. El metoprolol y el bisoprolol son ejemplos de este tipo de fármacos. Los bloqueadores beta no selectivos, como el atenolol, se han asociado con mayores tasas de retraso del crecimiento fetal^{427,428}. Entre los bloqueadores alfa/beta, el labetalol es el fármaco de elección para el tratamiento de la hipertensión gestacional^{380,381}; el carvedilol, que se usa en el tratamiento de la IC, no ha mostrado asociación alguna con el retraso del crecimiento fetal en un pequeño estudio con 13 pacientes publicado recientemente⁴²⁷.

12.1.2.5. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona: IECA, ARA-II, INRA y antagonistas de la aldosterona

Los IECA y los ARA-II son teratogénicos y están contraindicados durante el embarazo³⁶. Se ha descrito que producen displasia renal y tubular, insuficiencia renal, oligohidramnios, retraso del crecimiento, anomalías de la osificación craneal, hipoplasia pulmonar, contracturas, articulaciones grandes, anemia y muerte fetal. Una reciente revisión sistemática ha descrito que el 48% de los 118 fetos expuestos a IECA y el 87% de los expuestos a ARA-II sufrieron complicaciones relacionadas con el uso de estas medicaciones³⁶. Estos datos y recomendaciones deben aplicarse también a los INRA (sacubitrilo-valsartán), ya que contienen ARA-II.

No se aconseja el uso de espironolactona en el embarazo humano³⁶. Los estudios con animales han demostrado que la eplerenona produce pérdidas posimplante cuando se administra a dosis altas, por lo que solo debería usarse en el embarazo cuando sea imprescindible.

12.1.2.6. Bloqueadores de los canales de calcio

Los BCC no parecen asociados con mayor incidencia de anomalías congénitas en humanos³⁶. En un estudio realizado a partir de 721 embarazos expuestos a BCC durante el tercer trimestre, se documentó mayor riesgo (riesgo relativo = 3,6; IC95%, 1,3-10,4) de convulsiones neonatales^{36,429}. El diltiazem es teratogénico en los animales y hay muy pocos datos en humanos; por lo tanto, solo está recomen-

dado durante la gestación cuando los beneficios esperables justifiquen los riesgos para el feto³⁶. El verapamilo es bastante seguro durante el embarazo y está recomendado como fármaco de segunda elección para el control de la frecuencia en la FA y el tratamiento de la TV sostenida idiopática en mujeres embarazadas³⁶.

12.1.2.7. Estatinas

No se deben prescribir estatinas durante el embarazo o la lactancia para tratar la hiperlipemia, ya que su inocuidad no está comprobada. En una revisión publicada en 2012, no se encontró evidencia teratogénica asociada con el uso de estatinas pero, debido a que el tamaño muestral era pequeño, no se puede descartar que tengan efectos perjudiciales^{36,430}. En un estudio prospectivo de casos y controles con 249 fetos expuestos a estatinas, la tasa de defectos al nacer no fue significativamente distinta entre los casos y los controles^{36,431}.

12.2. Clasificación según la FDA

El 30 de junio de 2015, la FDA cambió el sistema de clasificación usado previamente para el asesoramiento de las mujeres que requerían tratamiento farmacológico durante el embarazo y la lactancia⁴³². Las categorías previas de la A a la X se han sustituido por la norma *Pregnancy and Lactation Labelling Rule* (PLLR), que proporciona un resumen descriptivo del riesgo e información detallada sobre los datos obtenidos en animales y en el contexto clínico. La PLLR se aplica de inmediato a los fármacos que se han aprobado después del 30 de junio de 2015, y las categorías previas de la FDA tienen que suprimirse para todos los demás fármacos hasta el 29 de junio de 2018. No obstante, las categorías previas de la FDA estarán presentes en la literatura más tiempo, por lo que la tabla 7 proporciona información para ambos sistemas. Para obtener información detallada y actualizada sobre los medicamentos utilizados durante el embarazo y la lactancia, véase la información suplementaria/versión *web* de las guías. También se puede encontrar información detallada en: www.ema.europa.eu/, www.accessdata.fda.gov y <http://www.embryotox.de> o en los prospectos de los fabricantes de los medicamentos.

La clasificación previa consistía en un sistema de categorías de la A (la más segura) a la X (peligro conocido: ¡no utilizar!). Se usaban las siguientes categorías durante el embarazo y la lactancia, tal como se explica en la guía de 2011⁹:

Categoría A: los estudios adecuados y controlados no han podido demostrar que haya riesgo fetal en el primer trimestre (y no hay evidencia de riesgo en los otros trimestres).

Categoría B: los estudios de la reproducción en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas o los estudios de reproducción en animales han constatado un efecto adverso que no se ha confirmado en estudios controlados en mujeres.

Categoría C: los estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto y no existen estudios controlados en mujeres embarazadas o no se dispone de estudios en mujeres y animales. Los fármacos deben administrarse solo si los beneficios esperados justifican el riesgo potencial para el feto.

Categoría D: hay evidencia de riesgo fetal en humanos, pero los beneficios del uso en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar del riesgo (p. ej., tratamiento de condiciones con peligro para la vida).

Categoría X: los estudios en animales o seres humanos han demostrado anomalías fetales o hay evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia humana o ambas cosas, y el riesgo del uso del fármaco en mujeres embarazadas sobrepasa claramente cualquier beneficio posible. El fármaco está contraindicado para mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

12.3. Bases de datos de internet

Los autores de la base de datos www.embryotox.de de *Pharmakovigilanz-und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie del Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgabe* basan sus recomendaciones en una combinación de fuentes científicas, opiniones de expertos —principalmente sobre datos observacionales— y experiencias personales de las mujeres durante el embarazo y la lactancia materna.

La base de datos inglesa www.safefetus.com está organizada de manera muy similar a la base de datos alemana.

12.4. Industria farmacéutica

Las instrucciones de los fabricantes se basan principalmente en que los fármacos no se han sometido a suficientes pruebas durante el embarazo y la lactancia materna. Por ello y por razones legales, con frecuencia los fármacos se consideran prohibidos durante el embarazo y la lactancia materna.

12.5. Recomendaciones

Recomendaciones para el uso de fármacos en el embarazo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Antes de iniciar un tratamiento farmacológico durante el embarazo, se recomienda consultar los datos de seguridad clínicos de la tabla 7	I	C
Cuando no haya datos de seguridad clínicos, se recomienda consultar los datos de seguridad suplementarios y los datos de seguridad preclínicos de la tabla electrónica (www.safefetus.com)	I	C
Si no se dispone de datos adecuados sobre la seguridad en humanos, la toma de decisiones se debe basar en la eficacia individual de los fármacos y su perfil de seguridad, así como en los datos disponibles de seguridad en animales, y la decisión se debe tomar conjuntamente con la paciente	Ila	C
No se recomienda la toma de decisiones basada únicamente en las categorías previas de la FDA ¹¹	III	C

FDA: Food and Drug Administration.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

Tabla 7
Fármacos y datos de seguridad

Fármacos	Clasificación (Vaughan Williams para fármacos antiarrítmicos)	Categoría previa de la FDA	Atraviesa la placenta	Paso a la leche materna (dosis fetal)	Datos de seguridad preclínicos/clínicos
Abciximab	Anticuerpo monoclonal con efecto antiplaquetario	C	Se desconoce	Se desconoce	No hay adecuados estudios en humanos • Usar solo cuando el beneficio esperable supere el riesgo potencial Datos en animales • No hay estudios de reproducción animal
IECA ^a	IECA	D	Sí	Sí ^b (máximo, 1,6%)	Contraindicado • Displasia renal o tubular, oligohidramnios, retraso del crecimiento, anomalías en la osificación craneal, hipoplasia pulmonar, contracturas, articulaciones grandes, anemia, muerte fetal intrauterina
Acenocumarol	Antagonista de la vitamina K	D	Sí	Sí (no se han documentado efectos adversos)	Embriopatía (principalmente en el primer trimestre), hemorragia (véase apartado 5)
Ácido acetilsalicílico (dosis baja)	Antiplaquetario	B	Sí	Bien tolerado	Sin efectos teratogénicos • Insuficiente experiencia clínica sobre el uso de dosis 100-500 mg/día
Adenosina ^c	Antiarrítmico	C	No	No	No se han documentado efectos fetales adversos (pocos datos en humanos)
Alirocumab	Hipolipemiente (anticuerpo monoclonal) :	—	Sí	Se desconoce	No hay datos en humanos: no se recomienda Datos en animales • No hay efectos adversos en el crecimiento fetal o el desarrollo en ratas y monos • Toxicidad materna en ratas • Respuesta antigénica secundaria debilitada en la descendencia en monos
Aliskirén	Inhibidor de la renina	D	Se desconoce	Sí (se excreta por la leche en ratas)	No usar en el primer trimestre; contraindicado en el segundo y tercer trimestres • Véase otros bloqueadores del SRAAS Datos en animales: • No hay evidencia de toxicidad embriofetal o teratogeneidad a dosis ≤ 600 mg/kg/día en ratas o 100 mg/kg/día en conejos • No afecta a la fertilidad o el desarrollo prenatal y posnatal en ratas a dosis ≤ 250 mg/kg/día. Las dosis en ratas y conejos produjeron una exposición sistémica de 1-4 y 5 DHMR
Ambrisentan	Antagonista del receptor de la endotelina	X	Se desconoce	Se desconoce (contraindicado durante la lactancia)	Contraindicado • No hay datos en humanos Datos en animales • Teratogénico en ratas (≥ 15 mg/kg/día) y conejos (≥ 7 mg/kg/día). En ambas especies, malformaciones en el maxilar inferior y el paladar duro y blando, malformaciones cardíacas y vasculares, malformaciones en el timo y el tiroides, osificación del hueso basisfenoides, desplazamiento de la arteria umbilical

Amilorida	Diurético (ahorrador de potasio)	B	Sí	Sí (se excreta por la leche en ratas)	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • No produce daño al feto en estudios de teratogenicidad en conejos (20 veces la DHR) y ratones (25 veces la DHR) • No altera la fertilidad en ratas (20 veces la DHR) • Disminuye el crecimiento y la supervivencia de las ratas recién nacidas (≥ 5 veces la DHR)
Amiodarona	Antiarrítmico (clase III)	D	Sí	Sí	Insuficiencia tiroidea (9%), hipertiroidismo, bocio, bradicardia, retraso del crecimiento, nacimiento prematuro
ARA-II (sartanos)	ARA-II	D	Se desconoce	Se desconoce	Contraindicado • Displasia renal/tubular, oligohidramnios, retraso del crecimiento, anomalías en la osificación craneal, hipoplasia pulmonar, contracturas, articulaciones grandes, anemia, muerte fetal intrauterina
Penicilina, ampicilina, amoxicilina, eritromicina, mezlocilina, cefalosporinas	Antibióticos	B	Sí	Sí	No se han documentado efectos fetales adversos
Vancomicina, imipenem, rifampicina, teicoplanina	Antibióticos	C	Se desconoce	Se desconoce	Pocos datos
Aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas	Antibióticos	D	Se desconoce	Se desconoce	Hay riesgo para el feto: reservado para indicaciones vitales
Apixabán	Anticoagulante	—	Paso transplacentario en estudios <i>ex vivo</i>	Se excreta en gran cantidad por la leche murina en su forma de metabolito activo como componente principal	No hay datos en humanos: no se recomienda Datos en animales: • No tiene toxicidad reproductiva directa/indirecta en los estudios animales • No produce malformaciones fetales en roedores • Aumenta la incidencia de hemorragia materna en roedores
Atenolol ^d	Bloqueador beta (clase II)	D	Sí	Sí	Hipopspadias (primer trimestre), defectos de nacimiento, peso bajo al nacer, bradicardia e hipoglucemia en el feto (segundo y tercer trimestre)
Beraprost	Análogo de la prostaciclina	—	Se desconoce	Se desconoce	No hay datos en humanos Datos en animales: • No hay efectos teratogénicos o letales en ratas ($< 2,0$ mg/kg/día) o conejos (< 1 mg/kg/día)
Bendroflumetiazida	Diurético (tiacídico)	C	Sí	Sí	No hay datos adecuados en humanos
Bisoprolol	Bloqueador beta (clase II)	C	Sí	Sí	Bradicardia e hipoglucemia en el feto
Bosentán	Antagonista del receptor de la endotelina	X	Se desconoce	Se desconoce	Contraindicado • No hay datos en humanos Datos en animales: • Teratogénico en ratas (≥ 60 mg/kg/día; 2 veces la DHMR), malformaciones en cabeza, boca, cara y vasos sanguíneos grandes; aumento de la tasa de nacimientos muertos y la mortalidad de recién nacidos (60/300 mg/kg/día; 2 y 10 veces la DHMR) • No produce defectos de nacimiento en conejos (< 1.500 mg/kg/día)
Bumetanida	Diurético (del asa)	C	Se desconoce	Se desconoce	No hay adecuados estudios en humanos Datos en animales: • En roedores, no hay teratogenicidad por vía oral • No hay teratogenicidad por vía i.v. (ratas/ratones: 140 veces la DHMR) • Retraso moderado del crecimiento y aumento de la incidencia de retraso en la osificación de las esternibras en ratas (a 3.400 veces la DHMR oral; no se observa a 1.000 DHMR oral)
Cangrelor	Antiplaquetario	C			No hay datos en humanos Datos en animales: • No produce malformaciones en ratas o conejos, no tiene teratogenicidad • Retraso del crecimiento fetal en ratas (a 5 veces menos que la DHMR) • Aumento de la incidencia de abortos y pérdidas intrauterinas, y retraso del crecimiento fetal en conejos (12 veces la DHMR)

Carvedilol	Bloqueador alfa/beta	C	Sí (datos en ratas; no hay datos en humanos)	Sí • (datos en ratas; no hay datos en humanos) • (aumento de la mortalidad posparto en neonatos de 1 semana de ratas tratadas con ≥ 10 DHMR en el último tercio de la gestación hasta el día 22 de lactancia)	No hay datos adecuados en humanos • Bradicardia e hipoglucemia fetales • Usar solo cuando el beneficio justifique los riesgos Datos en animales: • Aumento de la pérdida posimplantación, disminución en el peso del feto y retraso en el desarrollo esquelético en ratas (50 veces la DHMR). No produce toxicidad en el desarrollo de las ratas a 10 DHMR • Aumento de la pérdida posimplantación en conejos (25 DHMR). No produce toxicidad en el desarrollo de los conejos a 5 veces la DHMR
Clopidogrel	Antiplaquetario	B	Se desconoce	Sí (secretado en la leche de las ratas)	No hay datos adecuados en humanos Datos en animales: • No produce alteraciones en la fertilidad; no tiene fetotoxicidad en ratas (65 DHMR) ni conejos (78 DHMR)
Colestipol, colestiramina	Hipolipemiantes	C	Se desconoce	Sí (disminución de vitaminas liposolubles)	Puede deteriorar la absorción de vitaminas liposolubles, p. ej., vitamina K a hemorragia cerebral (neonatal)
Dabigatrán	Anticoagulante	-	Paso trans-placentario en estudios <i>ex vivo</i>	Se desconoce	No hay datos en humanos • No se recomienda su uso en el embarazo si no es imprescindible Datos en animales: • Fertilidad de las hembras: disminuye la implantación/aumenta la pérdida preimplantación (exposición plasmática 5 veces mayor que en pacientes) • Disminuye el peso del feto y la viabilidad embrionaria de los roedores (exposición plasmática 5-10 veces mayor que en pacientes) • Aumentan las hemorragias maternas (vaginales/uterinas) en roedores
Danaparoidé	Anticoagulante	B	No	No	Pocos datos en humanos Datos en animales: • No produce alteración de la fertilidad o fetotoxicidad en ratas (8,7 veces la DHR) y conejos (6 DHR)
Digoxina ^e	Glucósido cardíaco	C	Sí	Sí ^b	Concentración sérica no fiable; segura
Dihidralazina	Vasodilatador	—	Se desconoce	Sí	Efectos secundarios maternos: taquicardia refleja, cefalea, taquifilaxia • Síntomas similares al lupus (maternos/fetales)
Diltiazem	Bloqueador del canal de calcio (clase IV)	C	No	Sí ^b	• Posibles efectos teratogénicos • Reservado para indicaciones vitales Datos en animales: • Produce mortalidad embrionaria y fetal en ratones, ratas y conejos (4-6 veces la DHR) y malformaciones en esqueleto, corazón, retina y lengua • Ratones, ratas o conejos: disminución del peso y la supervivencia de los neonatos, partos prolongados y aumento de la incidencia de nacimientos muertos
Disopiramida	Antiarrítmico (Clase IA)	C	Sí	Sí (b)	Contracciones uterinas • Reservado para indicaciones vitales Datos en animales: • No es teratogénica • Disminución de las implantaciones, menores crecimiento y supervivencia de los neonatos (20 veces la DHR)
Dronedarona	Antiarrítmico (clase III)	—	Sí (datos en animales; no hay datos en humanos)	Sí (datos en animales; no hay datos en humanos)	No recomendado: pocos datos en humanos Datos en animales: • Toxicidad reproductiva (pérdidas posimplantación, disminución del peso del feto y la placenta, malformaciones externas, viscerales y esqueléticas)
Edoxabán	Anticoagulante	—	Se desconoce	Los estudios en animales demuestran que se excreta por la leche; contraindicado en la lactancia	Contraindicado: • Datos en humanos: estudio Hokusai-VTE: 10 casos con exposición en el primer trimestre, hasta 6 semanas. Resultados: 6 nacimientos vivos (4 a término y 2 prematuros), 1 aborto espontáneo en el primer trimestre y 3 interrupciones electivas Datos en animales: • Toxicidad reproductiva (variaciones en la vesícula biliar, aumento de las pérdidas posimplantación (49-65 veces la DHMR) • Hemorragia vaginal a dosis altas en ratas y conejos

Enoximona	Inhibidor de la fosfodiesterasa	—	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos • Reservado para indicaciones vitales
Eplerenona	Antagonista de la aldosterona	B	Se desconoce	Sí (datos en animales; no hay datos en humanos)	No hay estudios adecuados en humanos • Usar solo cuando sea imprescindible Datos en animales: • No produce efectos teratogénicos en ratas o conejos (exposiciones hasta 32 y 31 veces el ABC humana, respectivamente) • Disminución del peso corporal materno en conejos • Aumento de las resorciones fetales y pérdidas posimplantación en conejos a la dosis más alta
Epoprostenol	Análogo de la prostaciclina	B	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • No produce alteración de la fertilidad o daño fetal en ratas (2,5 veces la DHR) y conejos (4,8 DHR)
Evolocumab	Hipolipemiente (anticuerpo monoclonal)	—	Sí (datos en monos; no hay datos en humanos)	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos • No recomendado Datos en animales: • No tiene efectos adversos en el crecimiento fetal o el desarrollo en monos • Reduce la respuesta inmunitaria celular (células T) en monos inmunizados con KLH
Ezetemiba	Hipolipemiente	—	Sí (datos en ratas y conejos; no hay datos en humanos)	Se desconoce (aumento de la concentración plasmática en neonatos de rata)	No hay estudios adecuados en humanos • Usar solo cuando el beneficio justifique los riesgos Datos en animales: • No hay evidencia de mortalidad embrionaria en ratas y conejos • Aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas en ratas (a 10 veces la exposición humana a 10 mg/día) • Aumento de la incidencia de costillas extratorácicas en conejos (a 150 veces la exposición humana a 10 mg/día) • La combinación con estatinas durante la organogénesis produce mayor exposición a la ezetimiba y las estatinas en ratas y conejos
Fenofibrato	Hipolipemiente	C	Sí	Sí	No hay estudios adecuados en humanos • Usar solo cuando el beneficio justifique los riesgos Datos en animales: • Produce muerte embrionaria y efectos teratogénicos en ratas (7-10 veces la DHMR) y muerte embrionaria en conejos (9 veces la DHMR) • En ratas (9 veces la DHMR antes y durante la gestación): retraso en el parto, aumento de las pérdidas posimplantación, disminución del tamaño de la camada, menor peso al nacer, un 40% de supervivencia al nacer, un 4% de supervivencia de los neonatos, un 0% de supervivencia de las crías hasta el destete, aumento de la espina bífida • Aumento de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas en ratas (10 veces la DHMR los días 6-15 de la gestación) • Retraso en el parto, un 40% de disminución de los nacimientos vivos, un 75% de disminución de la supervivencia neonatal, menor peso de los recién nacidos en ratas (7 veces la DHMR desde el día 15 de gestación hasta el destete) • Un 10-25% de abortos (9-18 veces la DHMR), muerte del 7% de los fetos (18 veces la DHMR)
Flecainida	Antiarrítmico (clase IC)	C	Sí	Sí ^b	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Efectos teratogénicos (p. ej., <i>talipes equinovarus</i> , malformaciones en las esternibras y las vértebras, corazón pálido con septo ventricular contraído) y efectos embriotóxicos (aumento de las resorciones) en una raza de conejos (<i>New Zealand White</i>) pero no en otra (<i>Dutch Belted</i>) (4 veces la DHMR) • No tiene efectos teratogénicos en ratas o ratones (a 50 y 80 mg/kg/día respectivamente), pero produce retraso en la osificación de las esternibras y las vértebras a dosis más altas en ratas
Fondaparinux	Anticoagulante	—	Sí (máximo, 10%)	Sí (se excreta por la leche en ratas)	No hay estudios adecuados en humanos • Usar solo cuando el beneficio justifique los riesgos Datos en animales: • Estudios en ratas/conejos: indican que dosis subcutáneas hasta 10 mg/kg/día en ratas (32 veces la DHR basada en el área de superficie corporal) y hasta 10 mg/kg/día en conejos (65 veces la DHR basada en el área de superficie corporal) no alteran la fertilidad ni causan daño fetal • No se debe administrar a mujeres embarazadas si no es imprescindible (véase la sección 11)

Furosemida	Diurético (del asa)	C	Sí	Bien tolerado; puede disminuir la producción de leche	<p>Oligohidramnios</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hay estudios adecuados en humanos • Reservado para indicaciones vitales • Se recomienda monitorizar el crecimiento fetal <p>Datos en animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad materna y abortos de causa desconocida en conejos (2, 4 y 8 veces la DHR) • Aumento de la incidencia y la gravedad de hidronefrosis en ratones y conejos
Gemfibrozilo	Hipolipemiente	C	Sí	Se desconoce	<p>No hay estudios adecuados en humanos</p> <p>Datos en animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratas: aumento de nacimientos muertos, leve reducción del peso de las crías, variaciones esqueléticas y, en raras ocasiones, anoftalmia (0,6 y 2 veces la DHR) • Conejos: disminución del tamaño de la camada (1 y 3 veces la DHR) y aumento de las variaciones del hueso parietal (3 veces la DHR)
Trinitrato de glicerilo	Nitrato	C	Se desconoce	Se desconoce	<p>Bradicardia, tocolítico</p> <p>Datos en animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratas y conejos (con pomada de nitroglicerina): no se producen efectos teratogénicos
Heparina (de bajo peso molecular)	Anticoagulante	B	No	No	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento a largo plazo: menos osteoporosis y trombocitopenia que con HNF, aumento del riesgo de sangrado materno (véase la sección 3 para su uso en el embarazo) • Datos en humanos: estudio retrospectivo de cohorte con 693 nacimientos vivos: no aumenta el riesgo de anomalías importantes en el desarrollo <p>Datos en animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratas/conejos: no hay evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad
Heparina (no fraccionada)	Anticoagulante	B	No	No	<p>Tratamiento a largo plazo: más osteoporosis y trombocitopenia que con HBPM (véase la sección 3 para su uso en el embarazo)</p>
Hidralazina	Vasodilator	C	Sí	Sí (1%) ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos secundarios maternos: síntomas similares al lupus, taquiarritmia fetal • Véase la sección 10 sobre trastornos hipertensivos <p>Datos en animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teratogénico en ratones (20-30 veces la DHMR) y conejos (10-15 veces la DHMR): paladar hendido, malformaciones en los huesos faciales y craneales • No se observa teratogenicidad en ratas
Hidroclorotiazida	Diurético (tiazídico)	B	Sí	Sí; puede disminuir la producción de leche	<p>Oligohidramnios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteración en la perfusión fetoplacentaria, efectos fetales y neonatales similares a ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia
Iloprost	Análogo de la prostaciclina	C	Se desconoce	Se desconoce	<p>No hay estudios adecuados en humanos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reservado para indicaciones vitales <p>Datos en animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratas: acortamiento de los dedos de las extremidades torácicas en los fetos y las crías a dosis de 0,01 mg/kg/día en ratas <i>Han-Wistar</i> (esto se considera una alteración de la unidad fetoplacentaria y no un efecto teratogénico) <p>No se observan estas anomalías digitales u otras malformaciones estructurales importantes en ratas <i>Sprague-Dawley</i> o monos. En ratas <i>Sprague-Dawley</i>, el clatrato de iloprost (13% de iloprost) aumentó significativamente el número de fetos no viables a dosis orales tóxicas para la madre (250 mg/kg/día); en ratas <i>Han-Wistar</i> tuvo efectos embrioletales en 15 de 44 camadas a 1 mg/kg/día i.v.</p>
Indapamida	Diurético (tiazida)	B	Sí	Se desconoce	<p>No hay estudios adecuados en humanos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reservado para indicaciones vitales <p>Datos en animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hay evidencia de alteraciones en la fertilidad o daño fetal en ratas, ratones o conejos (6,25 veces la DHR); no se observa alteración del desarrollo posnatal de ratas y ratones
Dinitrato de isosorbida	Nitrato	B	Se desconoce	Se desconoce	<p>Bradicardia</p> <p>Datos en animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la embriotoxicidad (mayor número de fetos momificados) dependiente de la dosis en conejos a 70 mg/kg (12 veces la DHMR)

Isradipino	Bloqueador del canal de calcio	C	Sí	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos • La posible sinergia con el sulfato de magnesio puede inducir hipotensión Datos en animales: • En ratas y conejos, reducción significativa de la ganancia de peso de la madre; no se observa teratogenicidad (hasta 150 veces la DHMR)
Ivabradino	Bloqueador de los canales de calcio I _f	—	Sí (atravesada la placenta en ratas)	Sí (los estudios en animales demuestran excreción por la leche; contraindicado durante la lactancia)	No hay estudios adecuados en humanos • Contraindicado Datos en animales: • La exposición a dosis cercanas a las terapéuticas aumenta la incidencia de alteraciones cardíacas fetales en ratas; en algunos fetos de conejo se observa ectrodactilia. Fármaco de elección para la hipertensión • Retraso del crecimiento intrauterino (segundo y tercer trimestre), bradicardia e hipotensión neonatales (cuando se usa al final de la gestación), hipoglucemia
Labetalol	Bloqueador alfa/beta	C	Sí	Sí ^b	Datos en animales: • Ratas y conejos (4 o 6 veces la DHMR): no se observan malformaciones fetales
Levosimendán	Sensibilizador al calcio	—	Se desconoce	Sí (los estudios en animales demuestran excreción por la leche)	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Reducción generalizada en el grado de osificación en fetos de ratas y conejos; alteración en el desarrollo del hueso supraoccipital en conejos • La administración antes del embarazo y durante el inicio de este ha reducido el número de cuerpos lúteos, implantaciones y crías por camada, y ha aumentado las resorciones precoces y las pérdidas posimplantación en ratas (estos efectos se han observado con dosis similares a las de la exposición clínica)
Lidocaína	Antiarrítmico (clase IB)	C	Sí	Sí ^b	Bradicardia fetal, acidosis, toxicidad en el sistema nervioso central Datos en animales: • Estudios reproductivos en ratas (6 veces la DHR): no hay evidencia de daño fetal
Macitentan	Antagonista del receptor de la endotelina	X	Se desconoce	Sí (los estudios en animales demuestran excreción por la leche)	Contraindicado • No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Teratogénico en conejos y ratas con todas las dosis probadas, malformaciones cardiovasculares y en la fusión del arco mandibular • Disminución de la supervivencia de las crías y deterioro de la capacidad reproductiva de la descendencia (6 veces la DHR durante la fase final de la gestación/lactancia)
Metildopa	Agonista alfa central	B	Sí	Sí ^b	Hipotensión neonatal leve • Sin efectos teratogénicos en un estudio de cohortes prospectivo observacional publicado recientemente (exposición durante el primer trimestre, n = 261), pero mayor riesgo de parto prematuro ³⁸⁹ Datos en animales: • Ratones (16,6 veces la DHMR), ratas (1,7 DHMR) y conejos (3,3 DHMR): no hay evidencia de daño fetal
Metolazona	Diurético (tiacídico)	B	Sí	Sí	No hay estudios adecuados en humanos • Usar solo cuando sea imprescindible Datos en animales: • El tratamiento previo al apareamiento de las ratas macho con hembras no tratadas produjo disminución del peso de las crías al nacer y menor tasa de gestaciones en las hembras apareadas con machos tratados con dosis de 10 y 50 mg/kg
Metoprolol	Bloqueador beta (clase II)	C	Sí	Sí ^b	Bradicardia e hipoglucemia en el feto Datos en animales: • Ratas: no hay evidencia de teratogenicidad
Mexiletina	Antiarrítmico (Clase IB)	C	Sí	Sí ^b	No hay estudios adecuados en humanos • Bradicardia fetal • Reservado para indicaciones vitales Datos en animales: • Ratas, ratones y conejos (4 veces la DHMR): no hay evidencia de teratogenicidad o deterioro de la fertilidad, pero se produce un aumento de la resorción fetal

Milrinona	Inhibidor de la fosfodiesterasa	C	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • En ratas/conejos, no se observa teratogenicidad después de la aplicación oral o i.v.
Nadolol	Bloqueador beta (clase II)	C	Se desconoce	Sí	Bradycardia e hipoglucemia en el feto Datos en animales: • Se ha observado toxicidad embrionaria y fetal en conejos, pero no en ratas o hámsters, a dosis 5-10 veces la DHMR; no se ha observado capacidad teratogénica en ninguna de estas especies
Nesiritida	Péptido natriurético de cerebral recombinante	C	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos • Reservado para indicaciones vitales Datos en animales: • Conejos (70 veces la DHR): no se observan efectos adversos en los nacimientos vivos o el desarrollo fetal
Nifedipino	Bloqueador de los canales de calcio	C	Sí	Sí ^b (máximo, 1,8%)	Tocolítico; la aplicación sublingual y la posible sinergia con el sulfato de magnesio pueden causar hipotensión materna e hipoxia fetal • Estudios clínicos: primer trimestre (n = 34 y n = 76), no se observa teratogenicidad ^{433,434} • Se observa mayor asfisia perinatal, partos por cesárea, prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino Datos en animales: • Roedores, conejos y monos: efectos embriotóxicos, placentotóxicos, teratogénicos y fetotóxicos: fetos poco desarrollados (ratas, ratones y conejos), anomalías dactilares (ratas y conejos), deformidades en las costillas (ratones), paladar hendido (ratones), placentas pequeñas y vellosidades coriónicas infradesarrolladas (monos), mortalidad embrionaria y fetal (ratas, ratones y conejos), gestaciones prolongadas (ratas); no se ha evaluado en las otras especies) y disminución de la supervivencia neonatal (ratas; no se ha evaluado en las otras especies)
Nitroprusiato	Vasodilatador	C	Sí (estudios en ovejas, atraviesa la barrera placentaria)	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos • Usar solo si es imprescindible Datos en animales: • No hay estudio controlados adecuados • Se ha observado una relación dependiente de la dosis entre la concentración fetal de cianuro y la concentración materna de nitroprusiato • En ovejas gestantes, la transformación metabólica dio lugar a una concentración mortal de cianuro en los fetos; la infusión de 25 mg/kg/min durante 1 h en ovejas gestantes produjo la muerte de todos los fetos; la infusión de 1 mg/kg/min durante 1 h no tuvo efectos adversos en los fetos • No se conocen los efectos del tiosulfato de sodio administrado durante la gestación, ya sea solo o combinado con nitroprusiato sódico
Fenprocumona	Antagonista de la vitamina K	D	Sí	Sí (máximo, 10%), bien tolerado como metabolito inactivo	Embriopatía cumarínica, hemorragia (véase las secciones 3 y 5)
Prasugrel	Antiplaquetario	—	Se desconoce	Sí (los estudios en ratas demuestran excreción por la leche)	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • No produce malformaciones en ratas y conejos • A dosis muy altas (> 240 veces la DHR), se han documentado efectos en el peso corporal materno o la ingesta de alimentos y una ligera disminución en el peso de las crías (respecto a los controles) • En estudios prenatales y posnatales en ratas (240 veces la DHR), el tratamiento materno no tuvo efecto en el desarrollo conductual o reproductivo de la descendencia
Procainamida	Antiarrítmico (clase I A)	C	Sí	Sí	• Se desconoce (poca experiencia) • No hay datos en animales
Propafenona	Antiarrítmico (clase I C)	C	Sí	Se desconoce	Se desconoce (poca experiencia) Datos en animales: • Conejos (3 veces la DHMR) y ratas (6 DHMR): embriotóxico (disminución de la supervivencia) • Ratas (1 DHMR): aumenta la mortalidad materna, y disminuye la supervivencia neonatal, ganancia de peso, y desarrollo fisiológico a 4 DHMR

Propranolol	Bloqueador beta (clase II)	C	Sí	Sí ^b	Bradicardia e hipoglucemia en el feto Datos en animales: • Ratas (1 DHMR): embriotoxicidad (disminuye el tamaño de la camada, aumenta la tasa de resorción) y toxicidad (mortalidad) • Conejos (5 veces la DHMR): no se observa toxicidad embrionaria ni neonatal
Quinidina	Antiarrítmico (clase I A)	C	Sí	Sí ^b	Trombocitopenia, nacimientos prematuros, toxicidad del octavo par craneal
Ranolazina	Bloqueador de los canales del sodio	—	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Signos de toxicidad embrionaria y materna a dosis < 400 mg/kg/día (2-2,7 veces la DHMR) en ratas y 150 mg/kg/día (1,5-2 veces la DHMR) en conejos, deformidades en las esternebras y disminución en la osificación en las crías; estas dosis en ratas y conejos se asociaron con mayor mortalidad materna
Riociguat	Estimulador de la guanilato ciclasa	—	Se desconoce	Sí (se excreta por la leche en ratas)	Contraindicado Datos en animales: • Ratas: teratogénico y embriotóxico, aumenta la tasa de defectos cardiacos del septo ventricular a 8 veces la DHMR, aumenta las pérdidas posimplantación a 2 veces la DHMR • Conejos: aumenta la tasa de abortos (4 veces la DHMR) y toxicidad fetal (13 veces la DHMR)
Rivaroxabán	Anticoagulante	—	Sí	Sí (los estudios en animales demuestran excreción por la leche)	No hay estudios adecuados en humanos • Contraindicado Datos en animales: • En ratas: toxicidad embriofetal (pérdidas posimplantación, retrasos en la osificación y aparición de múltiples manchas hepáticas de color claro), mayor incidencia de malformaciones comunes y cambios en la placenta observados a concentraciones clínicamente relevantes; complicaciones hemorrágicas maternas • En conejos: aumento de la incidencia de pérdidas posimplantación, disminución del número de fetos vivos y disminución del peso de los fetos (dosis: 4 veces la exposición humana al fármaco libre) • En estudios prenatales y posnatales en ratas, se ha documentado disminución de la viabilidad de las crías de madres expuestas a dosis tóxicas • Riesgo de hemorragias
Sacubitrilo-valsartán	Inhibidor de la de la neprilisina y del receptor de la angiotensina	—	Se desconoce	Sí (se excreta por la leche en ratas)	Contraindicado • Puede producir daño fetal • Sacubitrilo: no hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Conejos: disminución del peso fetal y malformaciones esqueléticas (5,7 veces la DHMR) • Ratas: no produce embriotoxicidad o teratogenicidad a 2,2 veces la DHMR • Valsartán: displasia renal o tubular, oligohidramnios, retraso del crecimiento, alteraciones en la osificación del cráneo, hipoplasia pulmonar, contracturas, articulaciones grandes, anemia y muerte fetal intrauterina • Sacubitrilo-valsartán: ratas/conejos, aumento de la toxicidad embriofetal, incidencia baja de hidrocefalia fetal a dosis maternas tóxicas, cardiomegalia (conejos) a dosis maternas no tóxicas, variaciones en el esqueleto de los fetos (conejos) • Los efectos embriofetales adversos se atribuyen a los ARA-II
Selexipag	Agonista del receptor IP	—	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Ratas: no se observan efectos adversos en el desarrollo fetal a dosis hasta 47 veces la DHMR, ligera disminución del peso materno y fetal a dosis alta • Conejos: no se observan efectos adversos en el desarrollo fetal a dosis hasta 50 veces la DHMR
Sildenafil	Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	B	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • No produce teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas (20 veces la DHMR) y conejos (40 veces la DHMR) durante la organogénesis

Sotalol	Antiarrítmico (clase III)	B	Sí	Sí ^b	Bradicardia e hipoglucemia Datos en animales: • No tiene efectos teratogénicos en ratas (9 veces la DHMR) y conejos (7 veces la DHMR) • Conejos: el hidrocloreto de sotalol a dosis alta (6 veces la DHMR) produce un ligero aumento de la muerte fetal, probablemente debido a toxicidad materna • Ratras (18 veces la DHMR): aumenta el número de resorciones precoces
Espironolactona	Antagonista de la aldosterona	D	Sí	Sí (1,2%); puede disminuir la producción de leche	Efectos antiandrogénicos, paladar hendido (primer trimestre) • No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Ratones (a dosis < DHMR): no produce efectos teratogénicos u otros efectos embriotóxicos • Conejos (a aproximadamente la DHMR): aumento de la tasa de resorciones y reducción en el número de fetos vivos • Ratras (200 mg/kg/día): feminización de los fetos macho; la exposición en la última fase de la gestación (50/100 mg/kg/día) produce una reducción dependiente de la dosis en el peso de la vesícula seminal y la próstata de los machos y un aumento del tamaño ovárico y uterino de las hembras
Estatinas ^f	Hipolipemiente	X	Sí	Se desconoce	Malformaciones congénitas
Tadalafilo	Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	B	Sí (en ratas)	Sí (en ratas)	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Ratras y ratones (hasta 11 veces la DHMR): no se observa teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad. En uno de los 2 estudios realizados en ratas, se demostró una disminución de la supervivencia posnatal de las crías (a dosis > 10 veces la DHMR)
Ticagrelor	Antiplaquetario	—	Se desconoce	Sí (se ha demostrado excreción por la leche)	No hay estudios adecuados en humanos • No se recomienda en el embarazo Datos en animales: • Ratras: anomalías menores en el desarrollo a dosis maternas tóxicas; conejos: ligero retraso en la maduración hepática y el desarrollo esquelético a dosis maternas no tóxicas • Ratras/conejos: ligera reducción del peso materno, disminución de la viabilidad neonatal y el peso al nacer, con retraso del crecimiento
Ticlopidina	Antiplaquetario	C	Se desconoce	Sí (en ratas)	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Ratones (200 mg/kg/día), ratas (400 mg/kg/día) y conejos (hasta 100 mg/kg/día): no produce efectos teratogénicos
Torsemida	Diurético (del asa)	B	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos • Contraindicado Datos en animales: • No produce fetotoxicidad o teratogenicidad en ratas (a 15 veces la dosis humana de 20 mg/día) o conejos (a 5 veces la dosis humana de 20 mg/día); disminución del peso corporal medio, aumento de las resorciones fetales, retraso de la osificación fetal a dosis 4 (conejos) y 5 (ratras) veces mayores
Treprostínilo	Análogo de la prostaciclina	B	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos • Usar solo cuando sea imprescindible Datos en animales: • Conejos (vía subcutánea) a dosis más altas que la DHR: aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas fetales
Triamtereno	Diurético (ahorrador de potasio)	C	Sí	Sí (los estudios en animales demuestran excreción por la leche)	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • No produce daño fetal en ratas (a 6 veces la DHMR)
Urapidilo	Bloqueador alfa 1/agonista de 5-HT1A	—	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos
Vardenafilo	Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	B	Se desconoce	Sí (en ratas)	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Ratras (100 veces la DHMR) y conejos (20 veces la DHMR): no se observa teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad; retraso en el desarrollo físico de las crías de rata a 1 (= DHMR) y 8 mg/kg/día

Verapamilo oral	Bloqueador de los canales del calcio (clase IV)	C	Sí	Sí ^b	Bien tolerado Datos en animales: • Conejos (oral, 1,5 veces la DHR): no produce teratogenicidad; ratas (oral, 6 veces la DHR): no produce teratogenicidad, pero se asocia con muerte embrionaria, retraso en el crecimiento y el desarrollo fetales e hipotensión
Verapamilo i.v.	Bloqueador de los canales del calcio (clase IV)	C	Sí	Sí ^b	El uso i.v. se asocia con mayor riesgo de hipotensión y posterior hipoperfusión fetal • Véase el verapamilo oral
Vernakalant	Antiarrítmico	—	Se desconoce	Se desconoce	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Ratas: malformaciones (huesos craneales malformados/ ausentes/fusionados, paladar hendido, radio curvado, curvatura/ malformación de la escápula, estenosis traqueal, ausencia de tiroides y criptorquidia) y aumento de la mortalidad embrionaria a una exposición mayor que la equivalente a la dosis i.v. única en humanos • Conejos: aumento de esternebras fusionadas o extranumerarias (a la dosis más alta probada)
Vorapaxar	Antiplaquetario	—	Se desconoce	Sí (se excreta por la leche en ratas)	No hay estudios adecuados en humanos Datos en animales: • Ratas/conejos: no produce defectos en el desarrollo embrionario (ratas, 56 veces la DHR; conejos, 26 veces la DHR) • Efectos transitorios en la función sensorial y el desarrollo neuroconductual en las crías a 67 veces la DHR • Disminución de la memoria en las crías hembra a 31 veces la DHR • Estudios prenatales y posnatales: disminución de la supervivencia y la ganancia de peso en las crías de rata (a 67 veces la DHR)
Warfarina	Antagonista de la vitamina K	D	Sí	Sí (máximo, 10%), bien tolerado como metabolito inactivo	Embriopatía cumarínica, hemorragia (véase las secciones 3 y 5 para su uso durante el embarazo)

5-HT1A: 5-hidroxitriptamina (serotonina); AAS: ácido acetilsalicílico; ABC: área bajo la curva; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DHMR: dosis humana máxima recomendada; DHR: dosis humana recomendada; FDA: *Food and Drug Administration*; HNF: heparina no fraccionada; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; i.v.: intravenoso; KLH: hemocianina de la lapa californiana; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TEV: tromboembolia venosa.

Para los fármacos más antiguos, se aporta la clasificación de la FDA cuando está disponible; para los fármacos más recientes, comercializados después del 30 de junio de 2015, la clasificación de la FDA se ha sustituido por información detallada disponible en: www.ema.europa.eu/, www.access.data.fda.gov, <http://www.embryotox.de>, o en la ficha técnica de los medicamentos proporcionada por los fabricantes.

^aLos datos disponibles sobre el uso en el primer trimestre no tienen fuerza para confirmar el potencial teratogénico^{435,436}. Puesto que los IECA, los ARA-II, los antagonistas de la aldosterona y los inhibidores de la renina se deben evitar durante el embarazo y la lactancia materna, la categoría de riesgo es D. Se han descrito resultados positivos con los IECA, y no hay motivo para interrumpir el embarazo si la paciente se ha expuesto a estos fármacos, pero debe hacerse un estrecho seguimiento.

^bLa lactancia materna es posible si la madre está en tratamiento con el fármaco⁴³⁷.

^cAdenosina: hay experiencia en el segundo y el tercer trimestre. Su corta vida media impide que alcance al feto.

^dAtenolol: la FDA lo clasifica como D⁴³⁸, aunque algunos autores lo clasifican como C⁴³⁹.

^eDigoxina: la experiencia con la digoxina es amplia y se la considera el fármaco antiarrítmico más seguro durante el embarazo. No se ha demostrado una eficacia antiarrítmica profiláctica.

^fEstatinas: no se debe prescribirlas durante el embarazo ni durante la lactancia materna, puesto que no se ha comprobado su inocuidad y no se esperan perjuicios para la madre por la interrupción temporal del tratamiento durante el tiempo de gestación.

13. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

Datos epidemiológicos

Los datos epidemiológicos europeos (p. ej., el registro ROPAC) sobre los resultados clínicos en mujeres con ECV y el riesgo fetal durante el embarazo y el parto son fuentes de información importantes. Sin embargo, también es necesario llevar a cabo estudios aleatorizados y controlados. Se desconoce el impacto del tratamiento con bloqueadores beta durante el embarazo en mujeres con enfermedades aórticas específicas.

El impacto del embarazo de mujeres con cardiopatía congénita o aórtica en el pronóstico materno y fetal a largo plazo no se ha estudiado adecuadamente.

Sigue sin conocerse el impacto de los tratamientos de fertilidad en las complicaciones durante el embarazo y los resultados clínicos maternos.

Prótesis mecánicas

No hay estudios prospectivos en mujeres con prótesis mecánicas que comparen diferentes regímenes de anticoagulación. Hay aspectos no resueltos sobre la HBPM, como el valor óptimo de anti-Xa, la importancia del valor pico frente al predosis, los plazos más adecuados para monitorizar la concentración de anti-Xa y la duración del tratamiento (primer trimestre o embarazo completo).

Enfermedad coronaria

No se conoce cuánto tiempo una mujer con EC debe esperar después de un IAM para volver a quedar embarazada. Además, el tratamiento y el seguimiento óptimos de las pacientes con DCE-RE sigue siendo un problema clínico importante. Esto incluye la decisión de hacer un procedimiento intervencionista y el asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia en embarazos futuros.

Fármacos

No se conoce bien el perfil de seguridad de los fármacos antiplaquetarios usados después de una ICP en el embarazo.

No hay estudios clínicos aleatorizados sobre el uso de intervenciones y fármacos antiarrítmicos durante el embarazo.

Hay muy pocos datos basados en estudios clínicos prospectivos aleatorizados en mujeres embarazadas que hayan evaluado la eficacia y la seguridad farmacológicas. Van a seguir siendo escasos en algunas áreas debido a limitaciones éticas. No obstante, es posible hacer un esfuerzo mayor a partir de los registros prospectivos para resolver preguntas terapéuticas apremiantes.

Se requiere llevar a cabo estudios que investiguen los cambios farmacocinéticos durante el embarazo que pueden modificar la eficacia clínica del medicamento.

Miocardiópatías

Se debe investigar más profundamente la fisiopatología de la MCPP. La MCPP incluye la disfunción del VI por varias causas diferentes, y por ello no es una entidad bien descrita. La capacidad de recuperación suele ser incierta y los riesgos de los embarazos futuros no están bien definidos. En el caso de la IC aguda durante el embarazo, prácticamente no hay tratamientos basados en la evidencia. Es necesario llevar a cabo más trabajos de investigación.

Trasplante cardiaco

Hay poca evidencia sobre el embarazo de pacientes con trasplante cardiaco.

Parto

Se necesitan estudios clínicos que evalúen el grado de vigilancia durante el parto y de monitorización posparto. Además, sigue sin conocerse cuál es la forma de parto óptima en las situaciones de riesgo.

Hipertensión

No se sabe con certeza si la hipertensión leve-moderada durante el embarazo debe tratarse con fármacos. La presente guía se basa en el consenso de expertos sobre el umbral a partir del cual iniciar la medicación antihipertensiva. Se necesitan más estudios prospectivos, incluso observacionales, en esta área.

Vías diagnósticas

Se necesita más información sobre las vías diagnósticas, particularmente el dímero D, en la TEV. Se desconoce cuál es el valor de monitorizar la concentración de anti-Xa en pacientes que reciben tratamiento para la TEV. Hacen falta estudios sobre el beneficio de usar la combinación del valor pico y el valor predosis. Tampoco hay datos sobre la duración óptima del tratamiento de anticoagulación después del parto.

14. MENSAJES CLAVE

- Se debe individualizar el cálculo del riesgo dependiendo del diagnóstico cardiaco de base, la función ventricular y valvular, la clase funcional, la presencia de cianosis, la PAP y otros factores.
- Las indicaciones para la intervención (quirúrgica o percutánea) para la mayoría de las pacientes no son diferentes para las mujeres que desean gestar que para los demás pacientes. Hay unas pocas excepciones, como la presencia de un cierto grado de dilatación aórtica y la EM grave asintomática.

- El asesoramiento previo al embarazo y el tratamiento durante su curso y en el parto de las mujeres con un riesgo de complicaciones moderado o alto (clases II-III, III y IV de la OMSm), debe realizarse en un centro con experiencia por un equipo multidisciplinar: el equipo de atención a las cardiopatías en el embarazo.
- Se debe ofrecer ecocardiografía fetal en las semanas 19-22 de la gestación a todas las mujeres con cardiopatía congénita o hereditaria.
- Se debe establecer un plan de parto entre las semanas 20-30 del embarazo, que incluya el tipo de inducción, la atención del trabajo de parto, el parto y la vigilancia posparto.
- Se debe considerar la inducción del parto a las 40 semanas de embarazo para todas las mujeres con cardiopatía.
- El parto vaginal es la primera opción para la mayoría de las pacientes.
- Las indicaciones de cesárea son:
 - Inicio del trabajo de parto pretérmino en pacientes que toman ACO.
 - Enfermedad aórtica grave.
 - IC aguda intratable.
 - Formas graves de HP (incluido el síndrome de Eisenmenger).
- Se debe valorar la interrupción del embarazo cuando haya riesgo alto de morbilidad materna o anomalía fetal.
- El embarazo y los tratamientos de fertilidad están contraindicados para las mujeres con riesgo de clase IV de la OMSm.
- Todas las pacientes con enfermedad cardiaca o aórtica conocida deben someterse a exploraciones y recibir asesoramiento sobre los riesgos del embarazo antes de quedar embarazadas o antes del tratamiento de reproducción asistida.
- Se debe desaconsejar el embarazo a las siguientes pacientes:
 - Operación de Fontan y otras comorbilidades (disfunción ventricular, arritmias o insuficiencia valvular).
 - HAP.
 - Disfunción ventricular sistémica grave (FEVI < 30% o NYHA III-IV).
 - Coartación o recoartación grave.
 - VD sistémico con reducción de la función ventricular moderada o grave.
 - Ehlers-Danlos vascular.
 - Dilatación aórtica grave o (historia de) disección aórtica.
 - EM grave (incluso cuando es asintomática).
 - Pacientes sintomáticas con EA grave o pacientes asintomáticas con función del VI reducida o prueba de esfuerzo patológica.
 - Cuando no se normaliza la FEVI de mujeres con MCPP previa.
- Las mujeres con prótesis valvular mecánica tienen alto riesgo de morbilidad materna (sobre todo trombosis protésica y sangrado) e incluso de mortalidad, y debe tratarlas un equipo multidisciplinar en centros con experiencia.
- La HBPM solo se debe utilizar cuando se pueda hacer un control semanal de la concentración de anti-Xa con ajuste de dosis.
- Las mujeres con IC gestacional deben ser tratadas según los criterios de la guía vigente para pacientes no embarazadas, respetando las contraindicaciones para algunos fármacos durante el embarazo (véase la tabla «Recomendaciones para el uso de fármacos en el embarazo»). Cuando sea necesario usar inotrópicos o tratamientos avanzados, se recomienda derivar a la paciente a un centro con experiencia.
- Se debe informar debidamente a las mujeres con MCD e IC-FER sobre el riesgo de deterioro de su enfermedad durante la gestación y el periparto.
- No se recomienda un nuevo embarazo a las mujeres con MCPP y MCD cuando la FEVI no se normaliza.
- Se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta durante el embarazo y el posparto para las pacientes con SQTl congénito y TV polimórfica catecolaminérgica.

- Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo de toda mujer con elevación persistente de la PA \geq 150/95 mmHg o con PA $>$ 140/90 mmHg que tengan:
 - Hipertensión gestacional (con o sin proteinuria).
 - Hipertensión previa a la que se superpone la hipertensión gestacional.
 - Hipertensión con daño orgánico subclínico o síntomas en cualquier momento del embarazo.
- A las mujeres con riesgo de preeclampsia moderado o alto, se les debe aconsejar el tratamiento con 100-150 mg diarios de ácido acetilsalicílico desde la semana 12 a las semanas 36-37, además del tratamiento antihipertensivo.
- Se recomiendan la metildopa, el labetalol y los BCC para el tratamiento de la hipertensión gestacional.
- La HBPM es el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de la TEV.
- Los trombolíticos para tratar la tromboembolia solo se deben usar en pacientes con hipotensión grave o *shock*.
- En caso de urgencia, no se debe negar a la madre el tratamiento con fármacos que no están recomendados por la industria farmacéutica para su utilización durante el embarazo y la lactancia materna. Se debe sopesar el riesgo potencial de un fármaco y el posible beneficio del tratamiento.

15. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones

Recomendaciones generales	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicado evaluar el riesgo y asesorar antes del embarazo a todas las mujeres con enfermedades cardiovasculares y aórticas, congénitas o adquiridas, conocidas o sospechadas ³⁹	I	C
Se recomienda tratar a las pacientes en riesgo en centros especializados por un equipo multidisciplinar: el equipo de atención a las cardiopatías en el embarazo ³⁹	I	C
Se debe realizar una ecocardiografía a todas las pacientes embarazadas con signos o síntomas cardiovasculares nuevos o de causa desconocida	I	C
Se recomienda el parto vaginal como primera opción para la mayoría de las pacientes; las principales excepciones se indican más adelante ⁹⁶	I	C
No se recomienda el tratamiento antibiótico para la profilaxis de endocarditis durante el parto ¹¹²	III	C
Recomendaciones para el embarazo y la hipertensión arterial pulmonar o la cardiopatía congénita		
Se recomienda el cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico de HAP (grupo 1). Se puede llevar a cabo durante el embarazo con indicaciones estrictas, en el momento óptimo y con protección del feto ¹⁰	I	C
No se recomienda la gestación en las pacientes con HAP ¹¹⁹	III	B
No se recomienda el embarazo de pacientes tratadas con cirugía de Fontan o con cualquier complicación asociada	III	C
Recomendaciones para el tratamiento de las enfermedades aórticas		
<i>Todas las enfermedades aórticas</i>		
Antes del embarazo, se debe evaluar toda la aorta con técnicas de imagen (TC/RM) en las pacientes con síndrome aórtico genéticamente comprobado u otras enfermedades aórticas conocidas ⁵³	I	C
Se recomienda un control estricto de la PA de las embarazadas con dilatación aórtica conocida, (antecedentes de) disección o predisposición genética a la disección ¹⁸⁵	I	C
Para las pacientes con dilatación de la aorta ascendente, se recomienda practicar ecocardiografías repetidas cada 4-12 semanas durante el embarazo (dependiendo del diagnóstico y el grado de dilatación) y 6 meses después del parto ¹⁹⁴	I	C
Se recomienda que toda mujer con dilatación aórtica o (antecedentes de) disección aórtica dé a luz en un centro con experiencia que disponga de equipo multidisciplinar y cirugía cardiotorácica	I	C
Se recomienda el parto vaginal para las pacientes con aorta ascendente $<$ 40 mm ⁹⁶	I	C
<i>Síndromes específicos</i>		
No se recomienda el embarazo de pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos vascular ²⁶	III	C
Recomendaciones para el tratamiento de la cardiopatía valvular nativa		
<i>Estenosis mitral</i>		
Para las pacientes con síntomas o hipertensión pulmonar, se recomienda restricción de las actividades y bloqueadores beta-1 selectivos ^{5,204}	I	B
Se recomienda el uso de diuréticos cuando los síntomas congestivos persistan a pesar de los bloqueadores beta ⁵	I	B
Las pacientes con EM y área valvular $<$ 1,0 cm ² deben someterse a intervención antes del embarazo	I	C
Se recomienda la anticoagulación terapéutica con heparinas o AVK en caso de FA, trombosis auricular izquierda o embolia previa	I	C
<i>Estenosis aórtica</i>		
Se debe considerar la intervención antes del embarazo para las pacientes con EA grave si están sintomáticas	I	B
Se debe considerar la intervención antes del embarazo para las pacientes con EA grave si hay disfunción del VI (FEVI $<$ 50%) ²⁰⁴	I	C
Se debe considerar la intervención antes del embarazo para las pacientes con EA grave si aparecen síntomas durante la prueba de esfuerzo	I	C
<i>Lesiones regurgitantes crónicas</i>		
Se recomienda el tratamiento quirúrgico antes del embarazo para las pacientes con insuficiencia aórtica o mitral grave y síntomas de función ventricular deteriorada o dilatación ventricular ²⁰⁴	I	C
Se recomienda el tratamiento médico para las embarazadas con lesiones regurgitantes cuando aparezcan síntomas	I	C

Recomendaciones para el tratamiento con válvula protésica		
La elección de la válvula protésica para una mujer que considera quedar embarazada se debe hacer consultando con el equipo multidisciplinar	I	C
Se recomienda que el embarazo de mujeres portadoras de prótesis mecánicas sea atendido en un centro que tenga un equipo multidisciplinar	I	C
Está indicada la cesárea si el parto se inicia cuando la paciente aún está en tratamiento con AVK o no han transcurrido 2 semanas desde que se interrumpió el tratamiento	I	C
Se debe interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar tratamiento i.v. con HNF con dosis ajustada (TTPa \geq 2 veces el control) o HBPM con dosis ajustada (véase las recomendaciones correspondientes) en la semana 36 de gestación	I	C
Se recomienda adelantar el momento del parto para asegurar una anticoagulación periparto segura y efectiva	I	C
Está indicada una ecocardiografía inmediata para las mujeres con prótesis mecánicas que presenten disnea o un episodio de embolia	I	C
Se recomienda el tratamiento con AVK durante el segundo y el tercer trimestre hasta la semana 36 para las mujeres que necesiten dosis baja ^a	I	C
Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad coronaria		
Se recomienda realizar un ECG y determinación de troponinas a toda embarazada con dolor torácico ²³⁸	I	C
La angioplastia coronaria es el tratamiento de reperfusión preferido para el IAMCEST durante el embarazo ²³⁷	I	C
No se recomienda la lactancia de madres que reciben algún tratamiento antiplaquetario, con excepción del AAS a dosis bajas, debido a la ausencia de datos (véase la sección 12)	III	C
Recomendaciones para el tratamiento de las miocardiopatías y la insuficiencia cardíaca		
Se recomienda la anticoagulación de las pacientes con trombo intracardiaco detectado por imagen o con evidencia de embolia sistémica ²⁸⁶	I	A
Se debe tratar a las mujeres con IC durante el embarazo según la guía vigente para pacientes no embarazadas, respetando las contraindicaciones para algunos fármacos durante el embarazo ²⁶³ (véase la tabla 7)	I	B
Las mujeres con IC-FEr deben ser informadas sobre el riesgo de deterioro de la enfermedad durante la gestación y el periparto ²⁹	I	C
Se recomienda la anticoagulación terapéutica con HBPM o AVK, según la etapa del embarazo, para las pacientes con FA	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con bloqueadores beta de las pacientes con IC-FEr que los tomaban antes del embarazo o instaurarlos con precaución si hay indicación clínica	I	C
Se recomienda informar sobre el riesgo de recurrencia en futuros embarazos a todas las pacientes con MCPP y MCD, incluso tras la recuperación de la función del VI	I	C
<i>MCH</i>		
Se recomienda continuar el tratamiento con bloqueadores beta de las pacientes con MCH que los tomaban antes del embarazo ³¹³	I	C
Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias		
<i>Tratamiento agudo (administración intravenosa de fármacos) de la TSV y la FA</i>		
Se recomienda la cardioversión eléctrica inmediata para el tratamiento de cualquier taquicardia con inestabilidad hemodinámica y la FA con preexcitación ^{12,306}	I	C
<i>Tratamiento a largo plazo (administración oral de fármacos) de la TSV y la FA</i>		
Se recomiendan los bloqueadores beta 1 selectivos o el verapamilo ^b para la prevención de la TSV en pacientes sin preexcitación en el ECG en reposo ^{12,327}	I	C
Se recomienda la flecaína ^c o la propafenona ^c para la prevención de la TSV en pacientes con síndrome de WPW ¹²	I	C
Se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta selectivos para el control de la frecuencia en la TA o la FA ¹²	I	C
<i>Tratamiento agudo (administración intravenosa de fármacos) de las taquiarritmias ventriculares</i>		
Se recomienda la cardioversión eléctrica inmediata para la TV sostenida estable e inestable ⁷²	I	C
<i>Tratamiento a largo plazo (administración oral de fármacos) de las taquiarritmias ventriculares</i>		
Se recomiendan los bloqueadores beta durante el embarazo y el posparto para las pacientes con SQTL o TV polimórfica catecolaminérgica ⁷²	I	C
Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión		
Se recomienda el tratamiento con AAS a dosis baja (100-150 mg diarios) para las mujeres con riesgo moderado o alto de preeclampsia desde la semana 12 hasta las semanas 36-37 ^{247,348}	I	A
Para las mujeres con hipertensión gestacional o hipertensión preexistente a la que se añade la hipertensión gestacional o con hipertensión y daño orgánico subclínico o síntomas en cualquier momento del embarazo, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico cuando la PAS sea > 140 mmHg o la PAD > 90 mmHg ⁹⁹ . En cualquier otra circunstancia, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico si la PAS es \geq 150 o la PAD \geq 95 mmHg ^{348,375}	I	C
La PAS \geq 170 o la PAD \geq 110 mmHg en una mujer embarazada son una urgencia, y se recomienda la hospitalización	I	C
La metildopa, el labetalol y los BCC son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipertensión en el embarazo ^{51,379,389}	I	C
Se recomienda adelantar el parto de las mujeres con preeclampsia que tengan alguna condición adversa, como trastornos de la visión o anomalías de la coagulación	I	C
En caso de hipertensión grave, se recomienda el tratamiento farmacológico con labetalol intravenoso o metildopa o nifedipino orales ⁵¹	I	C
Recomendaciones para el tratamiento de la tromboembolia venosa		
Se recomienda el tratamiento con HBPM para la prevención y el tratamiento de la TEV en las pacientes embarazadas ¹³	I	B
Para las mujeres en riesgo, se recomienda administrar una dosis profiláctica de HBPM ajustada por peso (p. ej., enoxaparina 0,5 mg/kg 1 vez al día) ¹³	I	B
La dosis terapéutica de HBPM debe basarse en el peso corporal ¹⁴	I	C
El tratamiento trombolítico de las pacientes con embolia pulmonar está recomendado solo cuando haya hipotensión grave o shock ²¹	I	C
Para las mujeres en riesgo, se recomienda cambiar la HBPM por HNF al menos 36 h antes del parto y detener la infusión de HNF 4-6 h antes del parto anticipado. El TTPa debe ser normal antes de la anestesia regional ²²	I	C

Recomendaciones para el uso de fármacos en el embarazo

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico durante el embarazo, se recomienda consultar los datos de seguridad clínicos de la tabla 7	I	C
Cuando no haya datos de seguridad clínicos, se recomienda consultar los datos de seguridad suplementarios y los datos de seguridad preclínicos de la tabla electrónica (www.safefetus.com)	I	C
No se recomienda la toma de decisiones basada únicamente en las categorías previas de la FDA	III	C

©ESC 2018

Los fármacos de clase III no deben usarse para el QTc prolongado. En general, la cardioversión de la FA y el flutter auricular debe ir precedida por anticoagulación¹⁴⁶.

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonistas de la vitamina K; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; EA: estenosis aórtica; ECG: electrocardiograma; equipo multidisciplinar: equipo multidisciplinar cardiológico de atención a la paciente cardiopata en el embarazo; EM: estenosis mitral; FA: fibrilación auricular; FDA: Food and Drug Administration; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCP: miocardiopatía periparto; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RM: resonancia magnética; TA: taquicardia auricular; TC: tomografía computarizada; TEV: tromboembolia venosa; TSV: taquicardia supraventricular; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TV: taquicardia ventricular; VI: ventrículo izquierdo; WPW: Wolff-Parkinson-White.

^aDosis baja de AVK: warfarina < 5 mg/día, fenprocumona < 3 mg/día o acenocumarol < 2 mg/día. Dosis alta de AVK: warfarina > 5 mg/día, fenprocumona > 3 mg/día o acenocumarol > 2 mg/día.

^bNo se debe utilizar agentes bloqueadores del nódulo AV en pacientes con preexcitación en el ECG en reposo o FA con preexcitación.

^cSe debe usar flecainida y propafenona conjuntamente con fármacos bloqueadores del nódulo AV para ciertas formas de TA, siempre que no haya cardiopatía estructural, función del VI reducida o bloqueo de rama.

16. APÉNDICE

Comité de Guías de Práctica Clínica (CGPC) de la ESC: Stephan Windecker (Moderador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Emanuele Barbato (Italia), Héctor Bueno (España), Antonio Coca (España), Jean-Philippe Collet (Francia), Ioan Mircea Coman (Rumanía), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Juni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Juhani Knuuti (Finlandia), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Christophe Leclercq (Francia), Theresa A. McDonagh (Reino Unido), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y José Luis Zamorano (España).

Sociedades Cardíacas Nacionales de la ESC involucradas activamente en el proceso de revisión de la Guías ESC 2018 sobre el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo: **Alemania:** German Cardiac Society, Karin Rybak; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinska-Kostovska; **Argelia:** Algerian Society of Cardiology, Naima Hammoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Armen Piruzyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Julia Mascherbauer; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Agnes Pasquet; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Andrei Prystrom; **Bosnia y Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Jasmin Caluk; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous; **Croacia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skorac; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Niels Vejstrup; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Juraj Dubrava; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Mirta Koželj; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Raquel Prieto-Arévalo; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Maarja Maser; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Risto Juhani Kaaja; **Francia:** French Society of Cardiology, Claire Mounier-Vehier; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Tamar Vakhantgadze; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, George Giannakoulas; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, R. John Erwin; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Inga S. Thrainsdottir; **Israel:** Israel Heart Society, Avital Porter; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Giovanna Geraci; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Iveta Mintale; **Libano:** Lebanese Society of Cardiology, Zeina Kadri; **Libia:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jurate Barysiene; **Luxemburgo:** Luxembourg

Society of Cardiology, Cristiana A. Banu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Maryanne Caruana; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Laila Haddour; **Moldavia:** Moldavian Society of Cardiology, Cristina Gratiu; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Mette-Elise Estensen; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Piotr Hoffman; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Catherine Nelson-Piercy; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Bosiljka Vujisic Tesic; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Eva Furenäs; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Markus Schwerzmann; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Mourali; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko.

BIBLIOGRAFÍA

- Bouvier-Colle MH, Mohangoo AD, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamotulska K, Zeitlin J. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *BJOG*. 2012;119:880-889; discussion 890.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O'Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving mothers' lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118:1-203.
- Knight M, Nair M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ. (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving lives, improving mothers' care - surveillance of maternal deaths in the UK 2012-14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009-14. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2016.
- van Hagen IM, Boersma E, Johnson MR, Thorne SA, Parsonage WA, Escibano Subias P, Lesniak-Sobelga A, Irtyuga O, Sorour KA, Taha N, Maggioni AP, Hall R, Roos-Hesselink JW. Global cardiac risk assessment in the registry of pregnancy and cardiac disease: Results of a registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:523-533.
- Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-risk cardiac disease in pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:396-410.
- Farr A, Lenz-Gebhart A, Einig S, Ortner C, Holzer I, Elhenicky M, Husslein PW, Lehner R. Outcomes and trends of peripartum maternal admission to the intensive care unit. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129:605-611.
- Hermus MA, Wiegers TA, Hitzert MF, Boesveld IC, van den Akker-van Marle ME, Akkermans HA, Buijnzeels MA, Franx A, de Graaf JP, Rijnders ME, Steegers EA, van der Pal-de Bruin KM. The Dutch Birth Centre Study: Study design of a programmatic evaluation of the effect of birth centre care in the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:148.
- de Jonge L, Garne E, Gini R, Jordan SE, Klungsoyr K, Loane M, Neville AJ, Pierini A, Puccini A, Thayer DS, Tucker D, Vinkel Hansen A, Bakker MK. Improving information on maternal medication use by linking prescription data to congenital anomaly registers: A EUROmedCAT study. *Drug Saf*. 2015;38:1083-1093.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Jung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger

- M, Seeland U, Torracca L. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2011;32:3147–3197.
10. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57–e185.
 11. Pijuan-Domenech A, Galian L, Goya M, Casellas M, Merced C, Ferreira-Gonzalez I, Marsal-Mora JR, Dos-Subira L, Subirana-Domenech MT, Pedrosa V, Baro-Marine F, Manrique S, Casaldaliga-Ferrer J, Tornos P, Cabero L, Garcia-Dorado D. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified who risk score. *Int J Cardiol*. 2015;195:149–154.
 12. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Keegan R, Kim YH, Knight BP, Kuck KH, Lane DA, Lip GY, Malmborg H, Oral H, Pappone C, Themistoclakis S, Wood KA, Blomstrom-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAEC). *Europace*. 2017;19:465–511.
 13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106:401–407.
 14. McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, O’Connor HD, Kirkham C, Kevane B, Donnelly JC, Ni Ainle F. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:105–111.
 15. Driver K, Chisholm CA, Darby AE, Malhotra R, Dimarco JP, Ferguson JD. Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:698–702.
 16. Chen G, Sun G, Xu R, Chen X, Yang L, Bai Y, Yang S, Guo P, Zhang Y, Zhao C, Wang DW, Wang Y. Zero-fluoroscopy catheter ablation of severe drug-resistant arrhythmia guided by EnSite NavX system during pregnancy: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4487.
 17. Szumowski L, Szufławowicz E, Orczykowski M, Bodalski R, Derejko P, Przybylski A, Urbanek P, Kusmierczyk M, Kozluk E, Sacher F, Sanders P, Dangel J, Haisaguerre M, Walczak F. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:877–882.
 18. Dronkers CE, Sramek A, Huisman MV, Klok FA. Accurate diagnosis of iliac vein thrombosis in pregnancy with magnetic resonance direct thrombus imaging (MRDTI). *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016128091.
 19. Curry RA, Gelson E, Swan L, Dob D, Babu-Narayan SV, Gatzoulis MA, Steer PJ, Johnson MR. Marfan syndrome and pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *BJOG*. 2014;121:610–617.
 20. Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: Report of the international Turner syndrome aortic dissection registry. *Circulation*. 2012;126:2220–2226.
 21. Heavner MS, Zhang M, Bast CE, Parker L, Eylar RF. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2017;37:1449–1457.
 22. Leftert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Dubois H, Fernando R, Houle T, Kopp S, Montgomery D, Pellegrini J, Smiley R, Toledo P. The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg*. 2018;126:928–944.
 23. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Abovyan V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Iung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
 24. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: A proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121:1465–1473.
 25. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Clausen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kuhl U, Angermann CE, Schliitt A, Fischer D, Podewski E, Bohm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: A multicentre randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:2671–2679.
 26. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*. 2000;342:673–680.
 27. WorldAtlas. Countries with the oldest average mother’s age at first birth. <https://www.worldatlas.com/articles/countries-with-the-highest-mother-s-mean-age-at-first-birth.html> (25 April 2017).
 28. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet*. 2006;367:1066–1074.
 29. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF, Farine D, Sorensen S. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515–521.
 30. Swan L. Congenital heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:495–506.
 31. Rutherford JD. Heart failure in pregnancy. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:277–281.
 32. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:364–370.
 33. Kampman MA, Valente MA, van Melle JP, Balci A, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, van Dijk AP, Oudijk MA, Jongbloed MR, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Cardiac adaptation during pregnancy in women with congenital heart disease and healthy women. *Heart*. 2016;102:1302–1308.
 34. Cornette J, Ruys TP, Rossi A, Rizopoulos D, Takkenberg JJ, Karamermer Y, Opic P, Van den Bosch AE, Geleijnse ML, Duvekot JJ, Steegers EA, Roos-Hesselink JW. Hemodynamic adaptation to pregnancy in women with structural heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;168:825–831.
 35. Wald RM, Silversides CK, Kingdom J, Toi A, Lau CS, Mason J, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Maternal cardiac output and fetal doppler predict adverse neonatal outcomes in pregnant women with heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002414.
 36. Pieper PG. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:718–729.
 37. Pieper PG, Balci A, Aarnoudse JG, Kampman MA, Sollie KM, Groen H, Mulder BJ, Oudijk MA, Roos-Hesselink JW, Cornette J, van Dijk AP, Spaanderman ME, Drenthen W, van Veldhuisen DJ. Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2013;128:2478–2487.
 38. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:989–1008.
 39. Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, De Backer JFA, Swan L, Stones W, Kranke P, Sliwa-Hahnle K, Johnson MR. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease. *Heart*. 2017;103:1854–1859.
 40. Ohuchi H, Tanabe Y, Kamiya C, Noritake K, Yasuda K, Miyazaki A, Ikeda T, Yamada O. Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circ J*. 2013;77:470–476.
 41. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: A literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2303–2311.
 42. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2124–2132.
 43. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, Subirana-Domenech MT, Grando-Ting J, Estensen M, Crepaz R, Fesslova V, Gurvitz M, De Backer J, Johnson MR, Pieper PG. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: Data from the ropac. *Heart*. 2014;100:231–238.
 44. Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG, Ruys TP, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, van Dijk AP, Wajon EM, Vliegen HW, Drenthen W, Hillege HL, Aarnoudse JG, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart*. 2014;100:1373–1381.
 45. Cauldwell M, Patel RR, Steer PJ, Swan L, Norman-Taylor J, Gatzoulis M, Johnson MR. Managing subfertility in patients with heart disease: What are the choices? *Am Heart J*. 2017;187:29–36.
 46. Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1247–1253.
 47. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Sollie-Szarynska KM, Ludwig-Ruitenbergh M, van Melle JP, Mulder BJ, Pieper PG. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2014;35:708–715.
 48. Song YB, Park SW, Kim JH, Shin DH, Cho SW, Choi JO, Lee SC, Moon JR, Huh J, Kang IS, Lee HJ. Outcomes of pregnancy in women with congenital heart disease: A single center experience in Korea. *J Korean Med Sci*. 2008;23:808–813.
 49. Liu H, Huang TT, Lin JH. Risk factors and risk index of cardiac events in pregnant women with heart disease. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:3410–3415.
 50. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2006;113:517–524.
 51. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: Hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:214–225.
 52. Cornette J, Ruys TP, Roos-Hesselink JW. Assessment of the right ventricle in pregnant women with and without structural heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;168:3087.
 53. American College of Obstetricians Gynecologists’ Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 656: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2016;127:e75–e80.
 54. Buys R, Cornelissen V, Van De Bruene A, Stevens A, Coeckelberghs E, Onkelinx S, Thomaes T, Delecluse C, Budts W, Vanhees L. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2011;153:26–30.
 55. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*. 2016;316:952–961.
 56. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. Number 299, September 2004 (replaces no. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104:647–651.
 57. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. ICRP publication 84. Ann ICRP 2000;30:iii–viii, 1–43.

58. Yang B, Ren BX, Tang FR. Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. *Brain Dev.* 2017;39:10–22.
59. Boice JD Jr, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology.* 1999;59:227–233.
60. Kelaranta A, Kaasalainen T, Seuri R, Toroi P, Kortesanemi M. Fetal radiation dose in computed tomography. *Radiat Prot Dosimetry.* 2015;165:226–230.
61. Schrale RG, Ormerod J, Ormerod OJ. Percutaneous device closure of the patent foramen ovale during pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:579–583.
62. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132:e796–e809.
63. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2241–2247.
64. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: An analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:923–929.
65. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35:2733–2779.
66. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31:2715–2726.
67. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. *Thromb Haemost.* 2013;110:697–705.
68. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, McGee G, Sable CA, Srivastava D, Webb CL. Genetic basis for congenital heart defects: Current knowledge. *Circulation.* 2007;115:3015–3038.
69. Burchill L, Greenway S, Silversides CK, Mital S. Genetic counseling in the adult with congenital heart disease: What is the role? *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:347–355.
70. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2015;42:373–393, ix.
71. Girerd B, Lau E, Montani D, Humbert M. Genetics of pulmonary hypertension in the clinic. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23:386–391.
72. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;36:2793–2867.
73. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [corrected]. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:580–586.
74. Alanan J, Leskinen M, Sairanen M, Korpimaki T, Kouru H, Gissler M, Ryyanen M, Nevalainen J. Fetal nuchal translucency in severe congenital heart defects: Experiences in Northern Finland. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;1–7.
75. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: Population based cohort study. *BMJ.* 1999;318:81–85.
76. Rasiyah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:110–116.
77. Eleftheriades M, Tsapakis E, Sotiriadis A, Manolakas E, Hassiakos D, Botsis D. Detection of congenital heart defects throughout pregnancy; impact of first trimester ultrasound screening for cardiac abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2546–2550.
78. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, Firoozi S, Sachdev B, Condon M, Gimeno JR, Murphy R, Elliott PM, McKenna WJ. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2003;89:752–756.
79. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:803–810.
80. Fetal Echocardiography Task Force. American Institute of Ultrasound in Medicine Clinical Standards Committee, American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2011;30:127–136.
81. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000073.
82. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1999;26:557–577.
83. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): A randomized trial. *Lancet.* 2015;385:2162–2172.
84. Wieseler KM, Bhargava P, Kanal KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK. Imaging in pregnant patients: Examination appropriateness. *Radiographics.* 2010;30:1215–1229; discussion 1230–1213.
85. Ntusi NA, Samuels P, Moosa S, Mocumbi AO. Diagnosing cardiac disease during pregnancy: Imaging modalities. *Cardiovasc J Afr* 2016;27:95–103.
86. Kapoor MC. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Card Anaesth.* 2014;17:33–39.
87. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109:253–261.
88. John AS, Gurley F, Schaff HV, Warnes CA, Phillips SD, Arendt KW, Abel MD, Rose CH, Connolly HM. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1191–1196.
89. Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg.* 2009;108:777–785.
90. Hosseini S, Kashfi F, Samiei N, Khamoushi A, Ghavidel AA, Yazdani F, Mirmesdagh Y, Mestres CA. Feto-maternal outcomes of urgent open-heart surgery during pregnancy. *J Heart Valve Dis.* 2015;24:253–259.
91. Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of caesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2014;186:665–673.
92. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JJ, Thilen U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: Results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:657–665.
93. Ramsey PS, Hogg BB, Savage KG, Winkler DD, Owen J. Cardiovascular effects of intravaginal misoprostol in the mid trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1100–1102.
94. Kilpatrick AW, Thorburn J. Severe hypotension due to intramyometrial injection of prostaglandin E2. *Anaesthesia.* 1990;45:848–849.
95. Perloff JK, Child J. Congenital heart disease in adults. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
96. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domenech A, Vasario E, Gaisin IR, lung B, Freeman LJ, Gordon EP, Pieper PG, Hall R, Boersma E, Johnson MR. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? *Heart.* 2015;101:530–536.
97. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, Makris M. Protamine reversal of low molecular weight heparin: Clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22:565–570.
98. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, Ploeger B, Strengers PF. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res.* 2006;118:313–320.
99. Chai-Adisakopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A, Crowther M. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116:879–890.
100. Devitt JH, Noble WH, Byrick RJ. A Swan-Ganz catheter related complication in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Anesthesiology.* 1982;57:335–337.
101. Dob DP, Yentis SM. Practical management of the parturient with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth.* 2006;15:137–144.
102. Rossi A, Cornette J, Johnson MR, Karamermer Y, Springeling T, Opic P, Moelker A, Krestin GP, Steegers E, Roos-Hesselink J, van Geuns RJ. Quantitative cardiovascular magnetic resonance in pregnant women: Cross-sectional analysis of physiological parameters throughout pregnancy and the impact of the supine position. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:31.
103. Blake MJ, Martin A, Manktelow BN, Armstrong C, Halligan AW, Panerai RB, Potter JF. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium. *Clin Sci (Lond).* 2000;98:259–268.
104. Foley M, Lockwood C, Gersh B, Bars V. Maternal cardiovascular and hemodynamic adaptation to pregnancy. <https://www.scribd.com/document/269648347/Maternal-Cardiovascular-and-Hemodynamic-Adaptations-to-Pregnancy> 2010.
105. Cauldwell M, Steer PJ, Swan L, Uebing A, Gatzoulis MA, Johnson MR. The management of the third stage of labour in women with heart disease. *Heart.* 2017;103:945–951.
106. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Novikova N, Linder V, Ferreira S, Piaggio G. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bull World Health Organ.* 2009;87:666–677.
107. de Labriolle A, Genee O, Heggs LM, Fauchier L. Acute myocardial infarction following oral methyl-ergometrine intake. *Cardiovasc Toxicol.* 2009;9:46–48.
108. Swanstrom MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Naslund U, Balfors EM. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: A randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth.* 2008;100:683–689.
109. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, Fischer MA, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. Late pregnancy beta blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics.* 2016;138:e20160731.
110. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KCH, Reichert CLA, Post MC, Bosker HA, Wajon E, Zwinderman AH, Mulder BJM, Bouma BJ. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: Focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J.* 2017;38:2048–2056.
111. Kebed KY, Bishu K, Al Adham RI, Baddour LM, Connolly HM, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Murad MH, Anavekar NS. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: A systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1143–1152.
112. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erli PA, lung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano

- JL. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.
113. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J*. 2003;96:1156–1157.
 114. Campuzano K, Roque H, Bolnick A, Leo MV, Campbell WA. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: Case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268:251–255.
 115. Drugs.com. FDA Pregnancy Categories. <https://www.drugs.com/pregnancy/>.
 116. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006;32:75–81.
 117. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2015. p. 267.
 118. Mercer CH, Tanton C, Prah P, Erens B, Sonnenberg P, Clifton S, Macdowall W, Lewis R, Field N, Datta J, Copas AJ, Phelps A, Wellings K, Johnson AM. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: Findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (NATSAL). *Lancet*. 2013;382:1781–1794.
 119. Vigl M, Kaemmerer M, Niggemeyer E, Nagdyman N, Seifert-Klaus V, Trigas V, Bauer U, Schneider KT, Berger F, Hess J, Kaemmerer H. Sexuality and reproductive health in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:538–541.
 120. Roos-Hesselink JW, Cornette J, Sliwa K, Pieper PG, Veldtman GR, Johnson MR. Contraception and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36:1728–1734, 1734a–1734b.
 121. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.
 122. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366:2257–2266.
 123. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintao MC, Azevedo GD, Gomes MK, Silvade-Sa MF. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod*. 2007;22:2196–2201.
 124. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD001324.
 125. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception*. 1999;59:79–83.
 126. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:1–14.
 127. Jesam C, Cochon L, Salvatierra AM, Williams A, Kapp N, Levy-Gompel D, Brache V. A prospective, open-label, multicenter study to assess the pharmacodynamics and safety of repeated use of 30 mg ulipristal acetate. *Contraception*. 2016;93:310–316.
 128. Valle RF, Carignan CS, Wright TC. Tissue response to the stop microcoil transcervical permanent contraceptive device: Results from a prehysterectomy study. *Fertil Steril*. 2001;76:974–980.
 129. Ireland LD, Gatter M, Chen AY. Medical compared with surgical abortion for effective pregnancy termination in the first trimester. *Obstet Gynecol*. 2015;126:22–28.
 130. Dhalwani NN, Fiaschi L, West J, Tata LJ. Occurrence of fertility problems presenting to primary care: Population-level estimates of clinical burden and socioeconomic inequalities across the UK. *Hum Reprod*. 2013;28:960–968.
 131. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, Frattarelli JL, Tarlatzis BC, Fatemi HM, Lutjen P, Stegmann BJ. Ovarian hyperstimulation syndrome: Review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod*. 2016;31:1997–2004.
 132. Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, Chambers J, Nicolaidis KH. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102:806–815.
 133. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruyssinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: A cohort study. *Hum Reprod*. 2006;21:1025–1032.
 134. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-Top Guideline No. 7. October 2010. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015.
 135. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvetot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: Cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:400–408.
 136. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014;130:749–756.
 137. Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177:224–230.
 138. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, Swan L, Sinagra G, Caruana M, Blanco MV, Wagenaar LJ, Johnson MR, Webb G, Hall R, Roos-Hesselink JW. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Data from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1119–1128.
 139. Balint OH, Siu SC, Mason J, Grewal J, Wald R, Oechslin EN, Kovacs B, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96:1656–1661.
 140. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104–109.
 141. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1206–1210.
 142. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hooper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40:881–885.
 143. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, DeBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: A retrospective, multicenter experience. *Chest*. 2013;143:1330–1336.
 144. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2009;30:256–265.
 145. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, Safdar Z, Wilson VJ, Al Hazmi M, Preston IR, Maclean MR, Lahm T. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the pulmonary vascular research institute. *Pulm Circ*. 2015;5:435–465.
 146. Duan R, Xu X, Wang X, Yu H, You Y, Liu X, Xing A, Zhou R, Xi M. Pregnancy outcome in women with Eisenmenger's syndrome: A case series from west china. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:356.
 147. Cha KS, Cho KI, Seo JS, Choi JH, Park YH, Yang DH, Hong GR, Kim DS. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol*. 2013;112:1834–1839.
 148. Ladouceur M, Benoit L, Basquin A, Radojevic J, Hauet Q, Hascoet S, Mocerri P, Le Gloan L, Amedro P, Lucron H, Richard A, Gouton M, Nizard J. How pregnancy impacts adult cyanotic congenital heart disease: A multicenter observational study. *Circulation*. 2017;135:2444–2447.
 149. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*. 1994;89:2673–2676.
 150. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ, Moons P, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Jaddoe VW, Steegers EA, Roos-Hesselink JW, Pieper PG. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *BJOG*. 2009;116:1593–1601.
 151. Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, Voors AA, Vliegen HW, Moons P, Sollie KM, van Dijk AP, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Pregnancy in women with corrected tetralogy of fallot: Occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J*. 2011;161:307–313.
 152. Kampman MA, Siegmund AS, Bilardo CM, van Veldhuisen DJ, Balci A, Oudijk MA, Groen H, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, Siesswera G, de Laat MW, Sollie-Szarynska KM, Pieper PG. Uteroplacental doppler flow and pregnancy outcome in women with tetralogy of fallot. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:231–239.
 153. Lima FV, Koutoulou-Sotiropoulou P, Yen TY, Stergiopoulos K. Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with Ebstein anomaly at the time of delivery in the USA: 2003–2012. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109:390–398.
 154. Bowater SE, Selman TJ, Hudsmith LE, Clift PF, Thompson PJ, Thorne SA. Longterm outcome following pregnancy in women with a systemic right ventricle: Is the deterioration due to pregnancy or a consequence of time? *Congenit Heart Dis*. 2013;8:302–307.
 155. Cataldo S, Doohan M, Rice K, Trinder J, Stuart AG, Curtis SL. Pregnancy following Mustard or Senning correction of transposition of the great arteries: A retrospective study. *BJOG*. 2016;123:807–813.
 156. Hornung TS, Bernard EJ, Celermajer DS, Jaeggi E, Howman-Giles RB, Chard RB, Hawker RE. Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 1999;84:1116–1119, A1110.
 157. Gouton M, Nizard J, Patel M, Sassolas F, Jimenez X, Radojevic J, Mathiron A, Amedro P, Barre E, Labombarda F, Vaksman G, Chantepie A, Le Gloan L, Ladouceur M. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: A multicentric observational study. *Int J Cardiol*. 2015;187:84–89.
 158. Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, Swan L, Steer PJ, Gatzoulis M, Johnson MR. Why is post-partum haemorrhage more common in women with congenital heart disease? *Int J Cardiol*. 2016;218:285–290.
 159. Zentner D, Kotevski A, King I, Grigg L, d'Udekem Y. Fertility and pregnancy in the Fontan population. *Int J Cardiol*. 2016;208:97–101.
 160. Niwa K, Siu SC, Webb GD, Gatzoulis MA. Progressive aortic root dilatation in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation*. 2002;106:1374–1378.
 161. Sawlani N, Shroff A, Vidovich MI. Aortic dissection and mortality associated with pregnancy in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1600–1601.
 162. Thalmann M, Sodeck GH, Domanovits H, Grassberger M, Loewe C, Grimm M, Czerny M. Acute type a aortic dissection and pregnancy: A population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:e159–e163.
 163. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchockos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association,

- Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121:e266–e369.
164. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Lung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014;35:2873–2926.
 165. Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol*. 1967;83:336–341.
 166. Gutin LS, Merz AE, Bakalov VK, Gharib AM, Bondy CA. Parity and aortic dimensions in healthy women. *Int J Cardiol*. 2013;165:383–384.
 167. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: A prospective study. *Eur Heart J*. 2005;26:914–920.
 168. Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:224–229.
 169. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, Eagle KA, Mehta RH, Nienaber CA, Pape LA. Characterizing the young patient with aortic dissection: Results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:665–669.
 170. Smith K, Gros B. Pregnancy-related acute aortic dissection in Marfan syndrome: A review of the literature. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:251–260.
 171. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med*. 1981;71:784–790.
 172. Sayama S, Takeda N, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, Yamauchi H, Nawata K, Bougaki M, Hyodo H, Shitara R, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Peripartum type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement: A case series study. *BJOG*. 2017;125:487–493.
 173. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1599–1606.
 174. Loeyts BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Fainre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–485.
 175. Goland S, Elkayam U. Cardiovascular problems in pregnant women with Marfan syndrome. *Circulation*. 2009;119:619–623.
 176. McKellar SH, MacDonald RJ, Michelen H, Connolly HM, Sundt TM III. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol*. 2011;107:96–99.
 177. Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med*. 2014;16:874–880.
 178. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, Sandberg DE, Sas TCJ, Silberbach M, Soderstrom-Anttila V, Stochholm K, van Alfen-van der Velden JA, Woelfle J, Bäckeljaug PF. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:G1–G70.
 179. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: Two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet*. 2007;44:745–749.
 180. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, Sylven L, Baandrup U, Kristensen BO, Christiansen JS. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young*. 2006;16:430–436.
 181. Regalado ES, Guo DC, Estrera AL, Bujia LM, Milewicz DM. Acute aortic dissections with pregnancy in women with ACTA2 mutations. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:106–112.
 182. van Hagen IM, van der Linde D, van de Laar IM, Muino Mosquera L, De Backer J, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in women with SMAD3 mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1356–1358.
 183. Braverman AC, Moon MR, Geraghty P, Willing M, Bach C, Kouchoukos NT. Pregnancy after aortic root replacement in Loeyts-Dietz syndrome: High risk of aortic dissection. *Am J Med Genet A*. 2016;170:2177–2180.
 184. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, De Backer J, Muino-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Ades LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyeritz R, Milewicz DM, Montalcino Aortic C. International registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:548–558.
 185. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC, Jr., Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Sr., Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/AASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115.
 186. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret AL, Fiessinger JN, Germain DP, Georgesco G, Hulot JS, De Paepe A, Plauchu H, Jeunemaitre X, Laurent S, Boutouyrie P. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010;376:1476–1484.
 187. Yates MT, Sopha G, Smelt J, Fletcher N, van Besouw JP, Thilaganathan B, Jahangiri M. Perioperative management and outcomes of aortic surgery during pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:607–610.
 188. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, Cooper JV, Januzzi JL Jr, Braverman AC, Montgomery DG, Fattori R, Pape L, Harris KM, Booher A, Oh JK, Peterson M, Ramanath VS, Froehlich JB. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the international registry of acute aortic dissection [IRAD]). *Am J Cardiol*. 2012;109(1):122–127.
 189. Fattori R, Montgomery D, Lovato L, Kische S, Di Eusanio M, Ince H, Eagle KA, Isselbacher EM, Nienaber CA. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: A report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:876–882.
 190. Brener MI, Keramati AR. Type B dissection in a pregnant woman managed with peripartum thoracic endovascular aortic repair. *Circulation*. 2016;133:e369–e373.
 191. De Martino RR, Johnstone J, Baldwin EA, Brost BC, Connolly HM, Pochettino A. Endograft as bridge to open repair for ruptured thoracic aneurysm in a pregnant Marfan patient. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:304–307.
 192. Liu H, Shu C, Li X, Wang T, Li M, Li QM, Fang K, Wang S. Endovascular aortic repair combined with chimney technique in the treatment of Stanford type B aortic dissection involving aortic arch. *Ann Vasc Surg*. 2015;29:758–763.
 193. Chahwala V, Tashiro J, Baqai A, Gologorsky E, Rey J, Robinson HR. Endovascular repair of a thoracic aortic aneurysm in pregnancy at 22 weeks of gestation. *J Vasc Surg*. 2015;62:1323–1325.
 194. Lesniak-Sobelga A, Tracz W, Kostkiewicz M, Podolec P, Pasowicz M. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases—maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol*. 2004;94:15–23.
 195. Zuhlik L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Joachim A, Daniels R, Francis V, Ogendo S, Gittura B, Mondo C, Okello E, Lwabi P, Al-Kebsi MM, Hugo-Hamman C, Sheta SS, Haileamlak A, Daniel W, Goshu DY, Abdissa SG, Desta AG, Shasho BA, Begna DM, ElSayed A, Ibrahim AS, Musuku J, Bode-Thomas F, Okeahialam BN, Ige O, Sutton C, Misra R, Abul Fadl A, Kennedy N, Damasceno A, Sani M, Ogah OS, Olunuga T, Elhassan HH, Mocumbi AO, Adeoye AM, Mntla P, Ojji D, Mucumbitsi J, Teo K, Yusuf S, Mayosi BM. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015;36:1115–1122a.
 196. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojarska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation*. 2015;132:132–142.
 197. Samiei N, Amirardari M, Rezaei Y, Parsaee M, Kashfi F, Hantoosh Zadeh S, Beikmohamadi S, Fouladi M, Hosseini S, Peighambari MM, Mohebbi A. Echocardiographic evaluation of hemodynamic changes in left-sided heart valves in pregnant women with valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 2016;118:1046–1052.
 198. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, Wani OR, Canetti M, Akhter MW, Goodwin I, Zapadinsky N, Elkayam U. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:893–899.
 199. van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, Youssef G, Elnagar A, Gabriel H, ElRakshy Y, lung B, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW. ROPAC Investigators and EORP Team. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: Results from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. *Circulation*. 2018;137:806–816.
 200. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 2003;91:1382–1385.
 201. Avila WS, Rossi EG, Ramires JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, da Luz PL. Pregnancy in patients with heart disease: Experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol*. 2003;26:135–142.
 202. Diao M, Kane A, Ndiaye MB, Mbaye A, Bodian M, Dia MM, Sarr M, Kane A, Monsuez JJ, Ba SA. Pregnancy in women with heart disease in sub-Saharan Africa. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:370–374.
 203. Ahmed N, Kausar H, Ali L, Rakhshinda. Fetomaternal outcome of pregnancy with mitral stenosis. *Pak J Med Sci*. 2015;31:643–647.
 204. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
 205. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, lung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:1–25.
 206. Elassy SM, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: A continuous challenge. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1624–1629.
 207. Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, Schmidt R, Tobler D, Greutmann M, Jonkaiene R, Elnagar A, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW, Baumgartner H. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: From the multinational ROPAC registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1727–1737.
 208. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Farine D, Siu SC. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2003;91:1386–1389.
 209. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Mostert B, Vliegen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Steegers EA, Roos-Hesselink JW. Risk of complications

- during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2008;126:240–246.
210. Tzemos N, Silversides CK, Colman JM, Therrien J, Webb GD, Mason J, Coccoara E, Sermer M, Siu SC. Late cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Am Heart J.* 2009;157:474–480.
 211. Heuvelman HJ, Arabkhanji B, Cornette JM, Pieper PG, Bogers AJ, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Pregnancy outcomes in women with aortic valve substitutes. *Am J Cardiol.* 2013;111:382–387.
 212. Lawley CM, Lain SJ, Algert CS, Ford JB, Figtree GA, Roberts CL. Prosthetic heart valves in pregnancy, outcomes for women and their babies: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015;122:1446–1455.
 213. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Klieverik LM, Vliegen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Roos-Hesselink JW. Outcome of pregnancy in women after pulmonary autograft valve replacement for congenital aortic valve disease. *J Heart Valve Dis.* 2007;16:398–403.
 214. Vause S, Clarke B, Tower CL, Hay C, Knight M. Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: A prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system. *BJOG.* 2017;124:1411–1419.
 215. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res.* 2009;124:262–267.
 216. Sillesen M, Hjortdal V, Vejstrup N, Sorensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves - 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:448–454.
 217. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: A meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:797–806.
 218. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review of the literature. *Arch Intern Med.* 2000;160:191–196.
 219. Xu Z, Fan J, Luo X, Zhang WB, Ma J, Lin YB, Ma SH, Chen X, Wang ZP, Ou JS, Zhang X. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32:1248.e1–1248.e9.
 220. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, Sermer M, Silversides CK. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol.* 2009;104:1259–1263.
 221. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, Walker F, Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: A single-center experience. *Haematologica.* 2009;94:1608–1612.
 222. Basude S, Hein C, Curtis SL, Clark A, Trinder J. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: What are the risks? A retrospective observational study. *BJOG.* 2012;119:1008–1013; discussion 1012–1003.
 223. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, Sermer M, Shehata N. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017;214:S351–S351.
 224. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1024–1029.
 225. Goland S, Schwartzberg S, Fan J, Kozak N, Khatri N, Elkayam U. Monitoring of anti-Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving lowmolecular- weight heparin: Peak or trough levels? *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:451–456.
 226. Vijayan V, Rachel T. Pregnancy outcomes compared in women with mechanical heart valve replacements anticoagulated with warfarin and enoxaparin in pregnancy. *Med J Malaysia.* 2012;67:591–594.
 227. McLintock C. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:519–536.
 228. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology.* 2002;66:127–140.
 229. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, Touwen BC, Sauer PJ, Van der Veer E. Coumarins during pregnancy: Long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost.* 2001;85:609–613.
 230. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, van Der Veer E, Touwen BC, Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics.* 2001;107:123–129.
 231. Ozkan M, Cakal B, Karakoyun S, Gursoy OM, Cevik C, Kalcik M, Oguz AE, Gunduz S, Astarcioglu MA, Aykan AC, Bayram Z, Bitekner M, Kaynak E, Kahveci G, Duran NE, Yildiz M. Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with low-dose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator. *Circulation.* 2013;128:532–540.
 232. Pettiti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke.* 1997;28:280–283.
 233. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: A population-based study. *Obstet Gynecol.* 2005;105:480–484.
 234. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: A United States population-based study. *Circulation.* 2006;113:1564–1571.
 235. Bush N, Nelson-Piercy C, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Myocardial infarction in pregnancy and postpartum in the UK. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:12–20.
 236. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1302–1309.
 237. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:171–180.
 238. Lameijer H, Kampman MA, Oudijk MA, Pieper PG. Ischaemic heart disease during pregnancy or post-partum: Systematic review and case series. *Neth Heart J.* 2015;23:249–257.
 239. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: A review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014;129:1695–1702.
 240. Roos-Hesselink JW, Duvekot JJ, Thorne SA. Pregnancy in high-risk cardiac conditions. *Heart.* 2009;95:680–686.
 241. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:426–435.
 242. Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* 2014;130:1915–1920.
 243. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: Prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:44–52.
 244. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S, Vuurmans T, Gao M, Humphries K, Mancini GB. Spontaneous coronary artery dissection: Association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:645–655.
 245. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen S, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38:143–153.
 246. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Escaned J, Banaelos C, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Macaya C. Spontaneous coronary artery dissection: Long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a “conservative” therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:1062–1070.
 247. Tweet MS, Gulati R, Williamson EE, Vrtiska TJ, Hayes SN. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:436–450.
 248. Goland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin.* 2012;30:395–405.
 249. Gordon CT, Jimenez-Fernandez S, Daniels LB, Kahn AM, Tarsa M, Matsubara T, Shimizu C, Burns JC, Gordon JB. Pregnancy in women with a history of Kawasaki disease: Management and outcomes. *BJOG.* 2014;121:1431–1438.
 250. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551–2567.
 251. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Creaf F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
 252. Shade GH Jr, Ross G, Bever FN, Uddin Z, Devireddy L, Gardin JM. Troponin I in the diagnosis of acute myocardial infarction in pregnancy, labor, and post partum. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1719–1720.
 253. Joyal D, Leya F, Koh M, Besinger R, Ramana R, Kahn S, Jeske W, Lewis B, Steen L, Mestri R, Arab D. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med.* 2007;120:819.e13–819.e14.
 254. Lancellotti P, Price S, Edwardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4:3–5.
 255. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, Mojadidi MK, Omer M, Abuzaid A, Agarwal N, Elgendy IY, Anderson RD, Saw J. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: A population-based analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:80–90.
 256. Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, Carvalho B, Joglar J, Mhyre JM, Katz VL, Lapinsky SE, Einav S, Warnes CA, Page RL, Griffin RE, Jain A, Dainty KN, Arafah J, Windrim R, Koren G, Callaway CW. Cardiac arrest in pregnancy: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1747–1773.
 257. Frishman WH, Elkayam U, Aronow WS. Cardiovascular drugs in pregnancy. *Cardiol Clin.* 2012;30:463–491.
 258. Tweet MS, Hayes SN, Gulati R, Rose CH, Best PJ. Pregnancy after spontaneous coronary artery dissection: A case series. *Ann Intern Med.* 2015;162:598–600.
 259. Colletti PM, Lee KH, Elkayam U. Cardiovascular imaging of the pregnant patient. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200:515–521.
 260. Burchill LJ, Lameijer H, Roos-Hesselink JW, Grewal J, Ruys TP, Kulikowski JD, Burchill LA, Oudijk MA, Wald RM, Colman JM, Siu SC, Pieper PG, Silversides CK. Pregnancy risks in women with pre-existing coronary artery disease, or following acute coronary syndrome. *Heart.* 2015;101:525–529.

261. Dufour PH, Occelli B, Puech F. Pregnancy after myocardial infarction. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;59:251-253.
262. Bagg W, Henley PG, Macpherson P, Cundy TF. Pregnancy in women with diabetes and ischaemic heart disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999;39:99-102.
263. Sliwa K, Hilfiger-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:767-778.
264. Hilfiger-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: Current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;36:1090-1097.
265. Sliwa K, Hilfiger-Kleiner D, Mebazaa A, Petrie MC, Maggioni AP, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Roos-Hesslink JW, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, van Spaendonck-Zwarts K, Bachelier-Walenta K, Mouquet F, Kraigher-Krainer E, Hall R, Ponikowski P, McMurray JJ, Pieske B. EURObservational Research Programme: A worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:583-591.
266. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiger-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van der Meer P, Roos-Hesslink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Bohm M, Mouquet F, Pieske B, Hall R, Ponikowski P, Bauersachs J. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1131-1141.
267. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiger-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: Inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J.* 2006;27:441-446.
268. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen NQ, Scherr M, Castermans K, Malvaux L, Lambert V, Thiry M, Sliwa K, Noel A, Martial JA, Hilfiger-Kleiner D, Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2013;123:2143-2154.
269. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jiang C, Liu L, Hacker MR, Rhee JS, Mitchell J, Mahmood F, Hess P, Farrell C, Koulis N, Khankin EV, Burke SD, Tudorache I, Bauersachs J, del Monte F, Hilfiger-Kleiner D, Karumanchi SA, Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature.* 2012;485:333-338.
270. Haghikia A, Kaya Z, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Bachelier K, Oettl R, von Kaisenberg CS, Katus HA, Bauersachs J, Hilfiger-Kleiner D. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2015;110:60.
271. Hilfiger-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtfeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiger A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 2007;128:589-600.
272. Walenta K, Schwarz V, Schirmer SH, Kindermann I, Friedrich EB, Solomayer EF, Sliwa K, Labidi S, Hilfiger-Kleiner D, Bohm M. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2012;33:1469-1479.
273. Morales A, Painter T, Li R, Siegfried JD, Li D, Norton N, Hershberger RE. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;121:2176-2182.
274. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, Dooijes D, van den Berg MP. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2010;121:2169-2175.
275. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiger-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35:2165-2173.
276. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiger-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J III, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016;374:233-241.
277. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, Tsikas D, Jordan J, Lichtinghagen R, von Kaisenberg CS, Struman I, Bovy N, Sliwa K, Bauersachs J, Hilfiger-Kleiner D. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2013;108:366.
278. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Ewald G, Modi K, Alexis JD, Ramani GV, Semigran MJ, Haythe J, Markham DW, Marek J, Gorcsan J III, Wu WC, Lin Y, Halder I, Pisarcik J, Cooper LT, Fett JD. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:905-914.
279. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiger-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, De Boer RA, van der Meer P, Maack C, Mouquet F, Petrie MC, Piepoli MF, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Seferovic P, Tavazzi L, Ruschitzka F, Mebazaa A, Sliwa K. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: Practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1096-1105.
280. Honigberg MC, Givertz MM. Arrhythmias in peripartum cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7:309-317.
281. Haghikia A, Rontgen P, Vogel-Claussen J, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Berliner D, Podewski E, Hilfiger-Kleiner D, Bauersachs J. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: A cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail.* 2015;2:139-149.
282. Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, Marek JJ, Alharethi R, Mather PJ, Modi K, Sheppard R, Thohan V, Pisarcik J, McNamara DM, Gorcsan J, III. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002756.
283. Libhaber E, Sliwa K, Bachelier K, Lamont K, Bohm M. Low systolic blood pressure and high resting heart rate as predictors of outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015;190:376-382.
284. Biteker M, Ilhan E, Biteker G, Duman D, Bozkurt B. Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: An indication for long-term follow-up and sustained therapy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:895-901.
285. Hilfiger-Kleiner D, Haghikia A, Masuko D, Nonhoff J, Held D, Libhaber E, Petrie MC, Walker NL, Podewski E, Berliner D, Bauersachs J, Sliwa K. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1723-1728.
286. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
287. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: The complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:531-547.
288. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, Mason J, Balint OH, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55:45-52.
289. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: A consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:544-558.
290. Hilfiger-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter HH, von Kaisenberg CS, Bohnhorst B, Hoeltje M, Kuehn C. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. *Eur Heart J.* 2015;36:769-770.
291. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knutti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappel R, Jauhainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiger-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of β -adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38:349-361.
292. Labbene I, Arrigo M, Tavares M, Hajje Z, Brandao JL, Tolppanen H, Feliot E, Gayat E, Ferjani M, Mebazaa A. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36:39-42.
293. Haghikia A, Tengers J, Berliner D, Konig T, Schafer A, Brehm M, Bohm M, Hilfiger-Kleiner D, Bauersachs J. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int J Cardiol.* 2016;216:165-167.
294. Haghikia A, Podewski E, Berliner D, Sonnenschein K, Fischer D, Angermann CE, Bohm M, Rontgen P, Bauersachs J, Hilfiger-Kleiner D. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:911-917.
295. Desplante O, Tremblay-Gravel M, Avram R, Marquis-Gravel G, Ducharme A, Jolicoeur EM. The medical treatment of new-onset peripartum cardiomyopathy: A systematic review of prospective studies. *Can J Cardiol.* 2015;31:1421-1426.
296. Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: Welcome on board. *Eur Heart J.* 2017;38:2680-2682.
297. Duncker D, Haghikia A, Konig T, Hohmann S, Gutleben KJ, Westenfeld R, Oswald H, Klein H, Bauersachs J, Hilfiger-Kleiner D, Veltmann C. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function-value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1331-1336.
298. Duncker D, Konig T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator-the PROLONG study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004512.
299. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221-1230.
300. Rasmuson K, Brunisholz K, Budge D, Horne BD, Alharethi R, Folsom J, Connolly JJ, Stehlik J, Kfoury A. Peripartum cardiomyopathy: Post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:180-186.

301. Abdalla M, Mancini DM. Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol*. 2014;38:318–325.
302. O'Boyle PJ, Smith JD, Danskin AJ, Lyster HS, Burke MM, Banner NR. De novo HLA sensitization and antibody mediated rejection following pregnancy in a heart transplant recipient. *Am J Transplant*. 2010;10(1):180–183.
303. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carbone M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Ueber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914–956.
304. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, Davison JM, Easterling T, Friedman JE, Hou S, Karlix J, Lake KD, Lindheimer M, Matas AJ, Moritz MJ, Riely CA, Ross LF, Scott JR, Wagoner LE, Wrenshall L, Adams PL, Bumgardner GL, Fine RN, Goral S, Krams SM, Martinez OM, Tolkoff-Rubin N, Pavlakis M, Scantlebury V. Reproduction and transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:1592–1599.
305. Bhagra CJ, Bhagra SK, Donado A, Butt T, Forrest L, MacGowan GA, Parry G. Pregnancy in cardiac transplant recipients. *Clin Transplant*. 2016;30:1059–1065.
306. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
307. Metra M. September 2016 at a glance: Pregnancy, hypertrophic cardiomyopathy, epidemiology, medical treatment. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1091–1092.
308. Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 2014;22:217–222.
309. Van Tintelen JP, Pieper PG, Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res*. 2014;101:571–578.
310. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*. 2006;332:1251–1255.
311. Autore C, Conte MR, Piccininno M, Bernabo P, Bonfiglio G, Bruzzi P, Spirito P. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1864–1869.
312. Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T. Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2014;78:2501–2506.
313. Pieper PG, Walker F. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Neth Heart J*. 2013;21:14–18.
314. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
315. Sideris S, Kasiakogias A, Aggeli C, Manakos K, Trantalos G, Gatzoulis K, Tousoulis D, Kallikazaros I. Implantation of a defibrillator in a pregnant woman with hypertrophic cardiomyopathy under echocardiographic guidance: A case report. *Int J Cardiol*. 2015;179:323–324.
316. Luscher TF. Device therapy in cardiac disease: A success story. *Eur Heart J*. 2015;36:2473–2475.
317. Ashikhmina E, Farber MK, Mizuguchi KA. Parturients with hypertrophic cardiomyopathy: Case series and review of pregnancy outcomes and anesthetic management of labor and delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24:344–355.
318. Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, Billimoria Z, Turakhia MP, Friedman PA, Madhavan M, Kapa S, Noseworthy PA, Cha YM, Gersh B, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation*. 2017;135:619–621.
319. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: Experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol*. 2008;31:538–541.
320. Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, Kwan DM, Shen AY. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women—a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003182.
321. Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, Webb GD, Fernandes SM, Landzberg MJ. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart*. 2012;98:145–151.
322. Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol*. 2006;97:1206–1212.
323. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, Schwartz PJ, Andrews M. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS investigators. *Circulation*. 1998;97:451–456.
324. Hodes AR, Tichnell C, Te Riele AS, Murray R, Groeneweg JA, Sawant AC, Russell SD, van Spaendonck-Zwarts KY, van den Berg MP, Wilde AA, Tandri H, Judge DP, Hauer RN, Calkins H, van Tintelen JP, James CA. Pregnancy course and outcomes in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2016;102:303–312.
325. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Chiou MJ, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH. Outcomes associated with paroxysmal supraventricular tachycardia during pregnancy. *Circulation*. 2017;135:616–618.
326. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol*. 1995;75:521–523.
327. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Alpert EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ; European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1493–1531.
328. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NAM III, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen WK, Tracy CM, Al-Khatib SM. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1575–1623.
329. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:545–547.
330. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J*. 2013;77:1166–1170.
331. Nakagawa M, Katou S, Ichinose M, Nobe S, Yonemochi H, Miyakawa I, Saikawa T. Characteristics of new-onset ventricular arrhythmias in pregnancy. *J Electrocardiol*. 2004;37:47–53.
332. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogasawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and b-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart*. 2017;103:1374–1379.
333. Friday KP, Moak JP, Fries MH, Iqbal SN. Catecholaminergic ventricular tachycardia, pregnancy and teenager: Are they compatible? *Pediatr Cardiol*. 2015;36:1542–1547.
334. Hidaka N, Chiba Y, Fukushima K, Wake N. Pregnant women with complete atrioventricular block: Perinatal risks and review of management. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:1161–1176.
335. Suri V, Keenanasseril A, Aggarwal N, Vijayvergiya R, Chopra S, Rohilla M. Maternal complete heart block in pregnancy: Analysis of four cases and review of management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:434–437.
336. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126:268–269.
337. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J*. 1995;130:871–876.
338. Moore JS, Teefey P, Rao K, Berlowitz MS, Chae SH, Yankowitz J. Maternal arrhythmia: A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67:298–312.
339. Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG*. 2002;109:1406–1407.
340. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverterdefibrillators and pregnancy: A safe combination? *Circulation*. 1997;96:2808–2812.
341. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DA, Boersma LV, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the ide study and effortless registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1605–1615.
342. Strewé C, Fichtner S. [completely subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: Care of S-ICD wearers during childbirth]. *Anaesthesist*. 2015;64:843–845.
343. Saltzberg MT, Szymkiewicz S, Bianco NR. Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyopathy in women using a wearable cardiac defibrillator. *J Card Fail*. 2012;18:21–27.
344. Hartz J, Clark BC, Ito S, Sherwin ED, Berul CI. Transvenous nonfluoroscopic pacemaker implantation during pregnancy guided by 3-dimensional electroanatomic mapping. *HeartRhythm Case Rep*. 2017;3:490–492.
345. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, Farnot U, Bergsjö P, Bakketeig L, Lumbiganon P, Campodonico L, Al-Mazrou Y, Lindheimer M, Kramer M. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:921–931.
346. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1691–1712.
347. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:787–792.
348. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galdieri M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruitelo LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members.

- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2013; 31:1281–1357.
349. dabiVR Educational Trust. www.dablededucation.org.
350. Blood Pressure UK. <http://www.bloodpressureuk.org>.
351. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: Which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:521–526.
352. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy*. 2008;27:95–101.
353. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric acid determination in gestational hypertension: Is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci*. 2015;22:1212–1219.
354. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens*. 2015;5:298–302.
355. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ*. 2008;336:968–969.
356. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: Gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:625 e621–626.
357. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwiderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178:701–711.
358. Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13–22.
359. Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leanos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Mendez JA, Ulloa-Aguirre A. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens*. 2012;30:2173–2181.
360. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1122–1131.
361. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4:105–145.
362. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, Paech MJ, Said JM. The somany guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55:11–16.
363. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
364. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
365. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizaranson S, MacLagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high-risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613–622.
366. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001059.
367. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, Smith G, von Dadelszen P, Leduc L, Audibert F, Moutquin JM, Piedboeuf B, Shatenstein B, Parra-Cabrera S, Choquette P, Winsor S, Wood S, Benjamin A, Walker M, Helewa M, Dube J, Tawagi G, Seaward G, Ohlsson A, Magee LA, Olatunbosun F, Gratton R, Shear R, Demianczuk N, Collet JP, Wei S, Fraser WD. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:239.e1–239.e10.
368. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, De Greeff A, Poston L, Shennan A. World Health Organisation multicentre randomized trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high-risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*. 2009;116:780–788.
369. Spinnato JA II, Freire S, Pinto, ESJL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, Goco N, Santos Cde B, Cecatti JG, Costa R, Ramos JG, Moss N, Sibai BM. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110:1311–1318.
370. Poston L, Brolley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): Randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2006;367:1145–1154.
371. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976;2:753–756.
372. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: The effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1:647–649.
373. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Lee SK, Lee T, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407–417.
374. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*. 2016;68:1153–1159.
375. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD002252.
376. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, Crowther CA, Wittert G, Owens JA, Robinson JS. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ*. 2014;348:g1285.
377. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1:170–178.
378. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: Meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:955–960.
379. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, Lopez JC. Severe hypertension in pregnancy: Hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128:157–162.
380. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123:40–47.
381. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39:548–555.
382. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1877–1890.
383. Koopmans CM, Bijlenda D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaf JM, Bloemenkamp KW, Drogtrou AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:979–988.
384. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29:294–300.
385. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: A systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21:85–95.
386. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): Population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;366:1797–1803.
387. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN, Reynolds K. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens*. 2016;34:728–735.
388. Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 2016;105:920–926 e922.
389. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernerke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after first trimester use of methyl dopa: A prospective cohort study. *Hypertension*. 2017;70:201–208.
390. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, Kramer MS. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: A population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31:611–620.
391. O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ III, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: A contemporary series. *Ann Vasc Surg*. 2011;25:9–14.
392. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991;18:345–370.
393. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44:452–457; discussion 377.
394. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143:697–706.
395. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:245–253.
396. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: Risk factors, management and outcomes. *BJOG*. 2008;115:453–461.
397. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: A population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156:366–373.
398. Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res*. 2014;134:240–245.
399. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: Is it effective? *J Thromb Haemost*. 2011;9:473–480.
400. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: A population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013;121:3953–3961.

401. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-Top Guideline No. 37a. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
402. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, Harenberg J, Herchenhan E, Keller F, Kemkes-Matthes B, Schinzel H, Spannagl M, Thaler CJ. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost*. 2007;98:1237-1245.
403. Stephenson ML, Serra AE, Neepner JM, Caballero DC, McNulty J. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. *J Perinatol*. 2016;36:95-99.
404. Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1371-1376.
405. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-3069, 3069a-3069k.
406. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2006;4:496-500.
407. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: New diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem*. 2005;51:825-829.
408. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28:222-223.
409. Van der Pol LM, Mairuhu AT, Tromeur C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev*. 2017;31:31-36.
410. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: An update. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:976-990.
411. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:1461-1464.
412. Parilla BV, Fournogerakis R, Archer A, Sulo S, Laurent L, Lee P, Chhotani B, Hesse K, Kulstad E. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: Are biomarkers and clinical predictive models useful? *AJP Rep*. 2016;6:e160-e164.
413. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:844S-886S.
414. Ahearn GS, Hadjililadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: A case report and review of treatment options. *Arch Intern Med*. 2002;162:1221-1227.
415. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T, Ginsberg JS. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: Out in "left" field? *Ann Intern Med*. 2009;151:85-92.
416. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, Louis P, Delluc A, Labelette ML, Baba-Ahmed M, Bounameaux H, Mottier D, Righini M. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: Prospective study. *BMJ*. 2012;344:e2635.
417. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, Bestion A, Desmurs-Clavel H, Ninet J, Gaucherand P, Rudigoz RC, Berland M, Champion F, Trzeciak MC. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: A multicentre prospective study. *Br J Haematol*. 2009;145:825-835.
418. Sennstrom M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, Lindqvist PG. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:1045-1052.
419. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52:14-22.
420. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:206-232.
421. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol*. 2010;30:253-257.
422. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1995;50:534-541.
423. De Carolis S, di Pasquo E, Rossi E, Del Sordo G, Buonomo A, Schiavino D, Lanzone A, De Stefano V. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res*. 2015;135:1049-1051.
424. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med*. 2004;350:1914-1915.
425. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, Arachchilage DJ, Arya R, Ay C, Marten S. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost*. 2016;116:651-658.
426. Garg J, Palaniswamy C, Lanier GM. Peripartum cardiomyopathy: Definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Cardiol Rev*. 2015;23:69-78.
427. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Yoshimatsu J, Ikeda T. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J*. 2016;80:2221-2226.
428. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol*. 1997;79:1436-1438.
429. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Dublin S, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:138-145.
430. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic risk of statins in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1419-1424.
431. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Vial T, Stephens S, Clementi M, De Santis M, Pistelli A, Berlin M, Eleftheriou G, Manakova E, Buclin T. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: A multicentre prospective study. *BJOG*. 2013;120:463-471.
432. U.S. Food & Drug Administration. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>.
433. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, Schmidt MA, Koren G. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:823-828.
434. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M, Robert-Gnansia E, De Santis M, Malm H, Dolivo A, Schaefer C. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*. 2008;26:24-30.
435. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: Further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67:591-594.
436. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354:2443-2451.
437. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 1994;93:137-150.
438. Andrade SE, Gurwitz JH, Field TS, Kelleher M, Majumdar SR, Reed G, Black R. Hypertension management: The care gap between clinical guidelines and clinical practice. *Am J Manag Care*. 2004;10:481-486.
439. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol*. 2011;31:70-85.