

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Uso de medicación para enfermedades cardiovasculares durante el embarazo



Revisión de actualización de JACC

Dan G. Halpern, MD,^a Catherine R. Weinberg, MD,^a Rebecca Pinnelas, MD,^a Shilpi Mehta-Lee, MD,^b Katherine E. Economy, MD,^c Anne Marie Valente, MD^d

RESUMEN

La prevalencia de la enfermedad cardiovascular como complicación del embarazo está aumentando como consecuencia de la mayor edad materna, los factores de riesgo cardiovascular y el éxito del tratamiento de las cardiopatías congénitas. Los cambios fisiológicos que se producen en el embarazo pueden modificar propiedades de los fármacos que afecten tanto a la madre como al feto. El conocimiento de las características tanto fisiológicas como farmacológicas es crucial para el manejo satisfactorio de las mujeres con cardiopatías durante el embarazo. En esta revisión se resumen los datos publicados, las guías existentes y las recomendaciones para el uso de las medicaciones cardiovasculares durante el embarazo. La asistencia a las mujeres embarazadas con cardiopatías requiere un abordaje multidisciplinario que cuente con miembros de cardiología, medicina materno-fetal, anestesia y enfermería. (J Am Coll Cardiol 2019;73:457-76) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más frecuente de la mortalidad indirecta materna durante el embarazo, que afecta a un 1% a 2% de los embarazos y supone un 15,5% del total de muertes maternas en los Estados Unidos (1, 2). La mayor edad en el primer embarazo, el número creciente de mujeres que tienen factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, hipertensión y diabetes, así como el crecimiento de la población de mujeres en edad reproductora que tienen cardiopatías congénitas, han conducido a un aumento de la carga de la ECV en el embarazo (3, 4). Según el registro ROPAC (*Registry of Pregnancy and Cardiac Disease*), hasta una tercera parte de las mujeres con ECV utilizan medicaciones cardiacas durante el embarazo, y este uso se asoció

a un aumento de los riesgos fetales como el de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) (5). Los betabloqueantes fueron las medicaciones para la ECV utilizadas con más frecuencia, seguido de los antiagregantes plaquetarios y los diuréticos (5). El tratamiento farmacológico para la ECV durante el embarazo constituye un verdadero reto, ya que la farmacocinética de un fármaco puede cambiar a lo largo de la gestación. La mayor parte de los datos sobre la seguridad en el uso de medicamentos durante el embarazo se basan en estudios observacionales y en la opinión de expertos. El objetivo de esta revisión de actualización es presentar una información actual sobre la evidencia y las recomendaciones existentes para el uso de medicamentos en el embarazo en las mujeres con ECV.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.

Del ^aAdult Congenital Heart Disease Program, Cardiology Division, NYU Langone Health, Nueva York, Nueva York; ^bDivision of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, New York University Langone Health, Nueva York, Nueva York; ^cPregnancy and Cardiovascular Disease Program, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y el ^dBoston Adult Congenital Heart Disease Program, Boston Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 15 de abril de 2018; original recibido revisado el 19 de octubre de 2018, aceptado el 23 de octubre de 2018.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

FAA = fármacos antiarrítmicos

ECA = enzima de conversión de la angiotensina

ACOG = *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*

FA = fibrilación auricular

AMD = alfametildopa

ARA = antagonista de receptores de angiotensina

ARNI = inhibidor de los receptores de angiotensina y neprilisina

VAB = válvula aórtica bicúspide

CA = calcioantagonista

ECV = enfermedad cardiovascular

RE = razón de extracción

ESC = Sociedad Europea de Cardiología

CF = clase funcional

FDA = *Food and Drug Administration*

HCTZ = hidroclorotiazida

RCIU = retraso del crecimiento intrauterino

HBPM = heparina de bajo peso molecular

SMF = síndrome de Marfan

HP = hipertensión pulmonar

PLLR = Regla de información autorizada sobre embarazo y lactancia (*Pregnancy and Lactation Labeling Rule*)

MCPP = miocardiopatía periparto

QTc = intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca

VD = ventricular derecho

TSV = taquicardia supraventricular

Vd = volumen de distribución

AVK = antagonista de vitamina K

TV = taquicardia ventricular

WPW = Wolff-Parkinson-White

**CAMBIOS HEMODINÁMICOS
EN EL EMBARAZO**

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos complejos y dinámicos (**figura 1**). Estas adaptaciones continúan durante el crecimiento y desarrollo del feto, alcanzan un máximo en el momento del parto, y se continúan produciendo durante el periodo puerperal. Las mujeres sanas pueden adaptarse sin que ello tenga consecuencias importantes, mientras que en las mujeres con trastornos cardíacos subyacentes, estos cambios pueden hacer que se manifieste un trastorno no conocido anteriormente o pueden exacerbar una anomalía hemodinámica ya presente. En la fase inicial del embarazo, se produce un aumento de la masa eritrocitaria. Los estrógenos activan los sistemas renina-angiotensina-aldosterona, con lo que elevan el volumen plasmático (en hasta un 40% respecto al valor previo al embarazo) y fomentan la retención de sodio y agua (6, 7). El aumento desproporcionado del volumen conduce a una hemodilución y da lugar a la anemia fisiológica del embarazo. Para acomodar el aumento de volumen, se produce una vasodilatación y un remodelado vascular, con una reducción de la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Al llegar al segundo trimestre, la resistencia vascular sistémica disminuye en un 30% a 50% respecto a los valores previos al embarazo, tras lo cual se produce un ligero aumento al final del tercer trimestre. La relaxina, la prostaciclina y posiblemente el óxido nítrico contribuyen también a producir la reducción de la presión arterial que se inicia ya a las 6 a 8 semanas. El gasto cardíaco aumenta inicialmente como consecuencia de un aumento del volumen de eyección. En una fase más avanzada de la gestación, la frecuencia cardíaca aumenta en 10 a 20 latidos/min, y alcanza un máximo en el tercer trimestre. El efecto neto de estos cambios fisiológicos es un aumento del gasto cardíaco de un 30% a un 50% por encima del valor previo a la gestación en un embarazo simple, y de hasta un ~15% más en los embarazos gemelares (8).

En el momento del parto, la frecuencia cardíaca y las catecolaminas circulantes aumentan, y con cada contracción uterina pasan a la circulación de 300 a 500 ml de sangre. Inmediatamente después del parto, la autotransfusión procedente de la circulación uteroplacentaria y el aumento del retorno venoso a causa de la descompresión de la vena cava inferior hacen que aumente aún más la presión venosa central. El gasto cardíaco se incrementa en hasta un 50% a 80% tras el parto, en comparación con los valo-

res previos al parto (8). Estos cambios empiezan a revertir en las primeras 48 h. La mayor parte de los cambios revierten en las primeras 2 semanas; sin embargo, pueden ser necesarios hasta 6 meses para observar un pleno restablecimiento de la situación inicial (9). Durante el parto y el periodo inmediatamente posterior, las pacientes son más vulnerables a las complicaciones cardiovasculares debido a estos profundos cambios hemodinámicos.

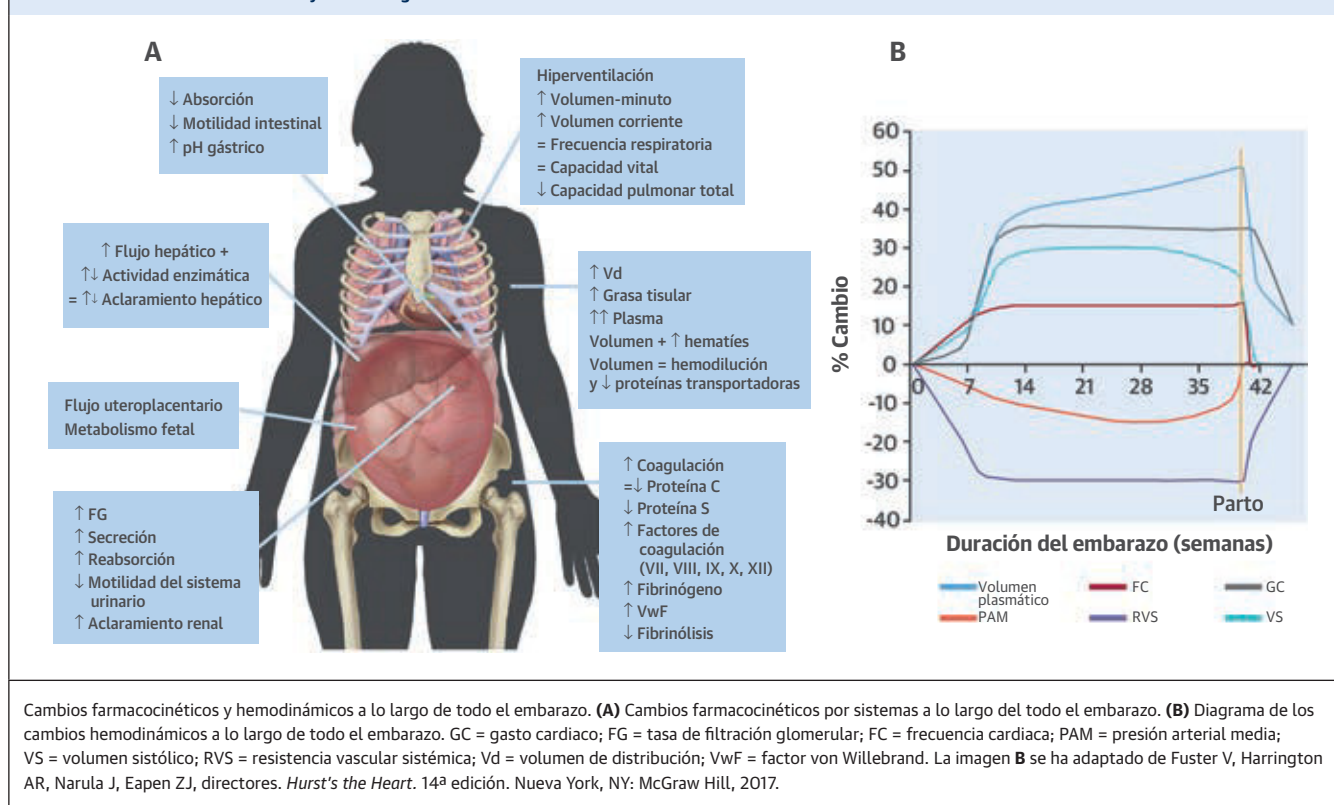
FARMACOCINÉTICA DURANTE EL EMBARAZO

En el embarazo, la farmacocinética se ve alterada como resultado de los cambios fisiológicos que se producen durante toda la gestación y en el periodo puerperal. El retraso del vaciado y la motilidad gástricos, el aumento del volumen plasmático y la acumulación de grasa, el incremento del volumen de distribución (Vd), la disminución de la albúmina y las proteínas de transporte plasmáticas, el aumento de la ventilación-minuto y el incremento del aclaramiento renal y hepático son factores que afectan a la distribución y eliminación de los fármacos (10) (**figura 1**). La suma de todos estos cambios da lugar con frecuencia a una reducción del efecto farmacológico del medicamento; sin embargo, hay excepciones a ello. Son pocos los estudios que han abordado directamente las propiedades de los fármacos cardiovasculares en el embarazo en comparación con las que tienen fuera del periodo de gestación.

ABSORCIÓN Durante el embarazo, el aumento de la progesterona retrasa la motilidad intestinal en el intestino delgado, y las náuseas y vómitos pueden inhibir la absorción de los medicamentos (11, 12). El uso de antiácidos y suplementos de hierro puede reducir aún más la biodisponibilidad de un medicamento a causa de la quelación en presencia de un aumento del pH gástrico (13). Sin embargo, estos cambios son principalmente teóricos, ya que varios estudios de medicamentos cardíacos, como el sotalol y el propranolol, no han mostrado diferencias de biodisponibilidad en comparación con lo observado fuera del embarazo (14-16).

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN El aumento del 50% del volumen plasmático y del agua corporal total produce un incremento del Vd de las sustancias hidrófilas y lipófilas (17). A medida que aumenta el Vd a lo largo de todo el embarazo, las concentraciones iniciales y máximas de un fármaco pueden disminuir, y ello requerirá un aumento de la dosis. La semivida de los fármacos es variable y depende tanto del Vd como del aclaramiento por parte de diferentes sistemas (es decir, pulmonar, renal y hepático) (16). El Vd se ve afectado también por la cantidad del fármaco unido a las proteínas plasmáticas (por ejemplo, la albúmina). Así pues, la exposición neta a un fármaco durante el embarazo depende de la interrelación entre el

FIGURA 1 Cambios hemodinámicos y farmacológicos durante el embarazo



Vd, el grado de unión a las proteínas plasmáticas, el coeficiente de extracción y el aclaramiento.

ACLARAMIENTO HEPÁTICO Y METABOLISMO El coeficiente de extracción hepática (CE) es la fracción del fármaco que es eliminada de la circulación por el hígado. Los fármacos con un CE elevado, como el propranolol, el verapamilo y la nitroglicerina son captados rápidamente por los hepatocitos y su eliminación depende del flujo sanguíneo que recibe el hígado. Durante el embarazo, la perfusión del hígado se mantiene estable o aumenta, lo cual hace que los fármacos con un CE elevado sean metabolizados con mayor rapidez y, a su vez, ello puede requerir un aumento de las dosis de la medicación (18). El aclaramiento de los fármacos con un CE bajo, como la warfarina, no depende del flujo sanguíneo hepático, sino de la actividad hepática intrínseca, así como de la fracción de fármaco no ligado presente en el plasma.

En el hígado, las enzimas que intervienen en el metabolismo de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis) y de fase II (conjugación) se alteran durante el embarazo (18, 19). Las causas de los cambios en la eliminación hepática están estrechamente relacionadas con la actividad de los estrógenos y la progesterona. La progesterona estimula la actividad de las enzimas microsómicas hepáticas, mientras que los efectos colestásicos de los estrógenos pueden

dificultar la eliminación de los fármacos, y ambos inhiben de forma competitiva la oxidasa microsómica (12).

Las enzimas del citocromo P450 que están involucradas en el metabolismo de fase I sufren principalmente una regulación de aumento durante el embarazo, pero pueden tener efectos diversos. Los polimorfismos genéticos pueden afectar al metabolismo más allá del aumento del efecto que comporta el embarazo. El nifedipino y el metoprolol son catalizados por el CYP3A (20) y el CYP2D6 (21), respectivamente. Ambas enzimas sufren una inducción durante el embarazo y, por consiguiente, las concentraciones del fármaco se reducen en comparación con lo observado fuera del embarazo. El CYP2C9, junto con los niveles de actividad de la vitamina K epóxido reductasa, afectan a la dosis de warfarina que es necesaria durante el embarazo. El labetalol es un caso ilustrativo de fármaco que, como consecuencia de la regulación de aumento de la conjugación glucurónida del metabolismo de fase II, muestra una semivida más corta durante el embarazo (22).

ACLARAMIENTO RENAL El flujo plasmático renal efectivo aumenta en hasta un 50% a 85% en el embarazo (23). El filtrado glomerular aumenta en un 45% a 50% al final del primer trimestre (24) y continúa aumentando hasta llegar a término, con una posible tendencia a la reducción en las últimas pocas semanas. La función tubular

TABLA 1 Normas actuales de la FDA respecto a embarazo, lactancia y potencial de reproducción: información para la prescripción humana de medicamentos y productos biológicos

Embarazo	
Este subapartado contiene información sobre el embarazo, incluido el parto. Son necesarios resúmenes descriptivos de los riesgos de un fármaco durante el embarazo y un comentario de los datos que respaldan estos resúmenes, que deben incluirse en la información de prescripción para proporcionar una información de mayor aplicabilidad para los clínicos en los siguientes subapartados:	
• Registro de exposición en el embarazo: informar a los profesionales de la salud sobre la disponibilidad de un registro de exposición en el embarazo para un determinado producto, con información de contacto (por ejemplo, un número de teléfono de llamada gratuita, una página web), necesidad de inscripción u obtención de información sobre el registro.	
• Resumen del riesgo: Si se dispone de información sobre anomalías congénitas y abortos espontáneos en la población de pacientes para los que se indica el uso del medicamento, debe incluirse. Cuando el uso de un medicamento esté contraindicado durante el embarazo, debe presentarse esta información en primer lugar.	
• Las "anomalías estructurales" describen la dismorfia, que incluye malformaciones, variantes, deformaciones y alteraciones.	
• La "mortalidad embriofetal y/o neonatal" describe la mortalidad durante el desarrollo, incluido el aborto espontáneo, la mortinatalidad y la muerte del lactante (incluida la neonatal).	
• El "deterioro funcional" describe la toxicidad funcional, que incluye resultados como los de sordera, endocrinopatía, efectos en el desarrollo neurológico y deterioro de la reproducción.	
• Las "alteraciones del crecimiento" describen resultados como el crecimiento restringido, el crecimiento excesivo, el retraso en la maduración y la maduración precoz.	
• Consideraciones clínicas	
• Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad;	
• Ajustes de dosis durante el embarazo y en el periodo posparto;	
• Reacciones adversas maternas;	
• Reacciones adversas fetales/neonatales;	
• Trabajo de parto o parto	
• Datos	
• Datos en el ser humano;	
• Datos en animales	
FDA = Food and Drug Administration de Estados Unidos.	

es variable, con una disminución de la absorción de ácido úrico y de glucosa, y un aumento de la excreción de proteínas urinarias y pequeñas cantidades de albúmina (25). Aunque las funciones tubulares pueden aumentar para ponerse a la altura del flujo sanguíneo renal, esta adaptación puede no ser suficiente en la hipertensión y la preeclampsia (26, 27). En un grupo de mujeres embarazadas tratadas por una hipertensión con atenolol, el aclaramiento aumentó en un 38% en el segundo trimestre y en un 36% en el tercer trimestre, con un incremento también del aclaramiento de creatinina (28). Este estudio tuvo la limitación del predominio de mujeres obesas en las que cabe prever un aclaramiento de creatinina más elevado (29).

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL EMBARAZO

En la década de 1960, el efecto teratógeno de la talidomida en el embarazo motivó un aumento de la inquietud del público respecto al uso de medicamentos en el embarazo (30-32). En 1966, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos estableció un requisito de estudios en animales, y en 1979 introdujo un conjunto de 5 categorías identificadas con letras (ABCDX) para clasificar la seguridad de los fármacos en el uso durante el embarazo (33). Este sistema fue adoptado rápidamente y se utilizó

como guía para clínicos y pacientes respecto a la seguridad de los medicamentos durante el embarazo a lo largo de más de 35 años, hasta que la FDA reemplazó estas categorías por un sistema de textos descriptivos para la información de los medicamentos en 2015 (tabla 1). Los fármacos de la categoría A eran de un uso generalmente seguro y los de la categoría X estaban contraindicados, y estas eran categorías fácilmente interpretables en medicina clínica. Sin embargo, los datos de seguridad ambiguos y los errores en la interpretación de las demás categorías, B, C y D hacían que estas carecieran especialmente de utilidad clínica (34). En 2015, la FDA adoptó la Regla de información autorizada sobre embarazo y lactancia (PLLR, *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*) para todas las nuevas solicitudes de autorización de comercialización de fármacos de agentes biológicos de prescripción a partir del 30 de junio de 2015, tras haber determinado que las categorías ABCDX resultaban a menudo confusas y no comunicaban de manera exacta o uniforme las diferencias existentes en el grado de riesgo para el feto. La nueva regla se está aplicando de manera gradual a todos los medicamentos de prescripción autorizados entre junio de 2001 y junio de 2015. Se pretende que los nuevos resúmenes del riesgo según la PLLR se redacten en el contexto de los datos epidemiológicos actualmente existentes que sugieren que las anomalías congénitas graves se dan en un 2% a 4% de la población general y que se producen abortos espontáneos en un 10% de los embarazos identificados clínicamente (35, 36). Uno de los cambios introducidos con el formato de la PLLR consiste en incluir el embarazo y todo el proceso de parto en la misma información sobre el medicamento y presentar categorías por separado para lo relativo a la lactancia y la función reproductora masculina y femenina. Según la nueva guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), ha dejado de recomendarse la clasificación ABCDX para la toma de decisiones (1).

TERATOGENIA FETAL

El uso de medicamentos durante el embarazo requiere un abordaje juicioso que mantenga un equilibrio entre el riesgo fetal y el materno. Los datos relativos a la teratogenia de los medicamentos proceden fundamentalmente de modelos animales, análisis retrospectivos, conclusiones de consejos asesores o presentaciones de casos, y en general son limitados e insuficientes. Tan solo una minoría de los fármacos se han asociado en alguna ocasión con malformaciones o pérdidas fetales significativas en el ser humano, pero las consecuencias medicolegales son tan grandes que no es fácil que los fabricantes de medicamentos se atrevan a afirmar la seguridad de un medicamento durante el embarazo (37). Otra cuestión crucial para la aparición de teratogenia es el momento de administración del medicamento, y dado

ILUSTRACIÓN CENTRAL Medicaciones cardiovasculares en el embarazo

Arritmias

Adenosina	● C ●
Metoprolol/propranolol	● C ●
Digoxina	● C ● F
Lidocaína	● B ●
Verapamilo	● C ●
Diltiazem	● C ●
Procainamida	● C ●
Sotalol	● B ● F
Flecainida	● C ● F
Propafenona	● C ●
Amiodarona	# ● D ●

puede usarse si fallan otros tratamientos

Hipertensión

Labetalol	● C ●
Nifedipino	● C ●
Alfametildopa (oral)	● B ●
Hidralazina	● C ●
Nitroglicerina	● C ●
Nitroprusiato	● C ●
Dinitrato de isosorbida	● C ●
Amlodipino	● C ●
Furosemida	● C ●
Hidroclorotiazida	● B ●
Clonidina	● C ●

Insuficiencia cardiaca

Metoprolol	● C ●
Carvedilol	● C ●
Furosemida	● C ●
Bumetanida	● B ●
Dopamina	● C ●
Dobutamina	● B ●
Noradrenalina	● C ●
Hidralazina	● C ●
Nitroglicerina	● C ●
Dinitrato de isosorbida	● C ●
Toraseמיד	● B ●
Metolazona	● B ●

Hipertensión pulmonar

Iloprost	● C ●
Epoprostenol	● B ●
Sildenafil	● B ●
Treprostinilo	● C ●

Anticoagulantes/Antiagregantes plaquetarios/Trombolíticos

Anticoagulantes	
Warfarina	● D ●
Heparina no fraccionada	● C ●
Enoxaparina	● B ●
Fondaparinux	● B ●
Argatrobán	● B ●
Bivalirudina	● B ●
Antiagregantes plaquetarios	
Ácido acetilsalicílico (dosis baja)	● N ●
Clopidogrel	● B ●
Prasugrel	● B ●
Ticagrelor	● C ●
Trombolíticos	
Alteplasa	● C ●
Estreptoquinasa	● C ●

Contraindicado en el embarazo

Atenolol	● D ●
Clase de IECA	● D ● ##
Clase de ARA	● D ●
Antagonistas de aldosterona	● * ●
Clase de estatinas	● X ●
AOD	● * ●
ARE (por ejemplo bosentán)	● X ●

captopril, benazepril y enalapril se consideran seguros durante la lactancia.
*Designación variable según el fármaco concreto.

Seguridad en el embarazo	Categoría de FDA	Seguridad en la lactancia	Utilizado también para el tratamiento fetal
● Se considera seguro	● Datos limitados/debe usarse con precaución	● Contraindicado	● Datos contradictorios/desconocido

Halpern, D.G. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(4):457-76.

Anteriores categorías ABCDX de la Food and Drug Administration: A) no se ha demostrado ningún riesgo para el feto en estudios bien controlados en el ser humano; B) no se ha demostrado ningún riesgo para el feto en estudios realizados en animales; C) en los estudios realizados en animales se han demostrado efectos adversos fetales, no hay estudios en el ser humano, es posible que los efectos beneficiosos potenciales justifiquen el uso del fármaco; D) se ha demostrado un riesgo fetal en el ser humano, es posible que los efectos beneficiosos potenciales justifiquen el uso del fármaco; y X) se ha demostrado un riesgo alto de anomalías fetales en el ser humano que anula el posible beneficio; N) no clasificado.
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; AOD = anticoagulantes orales directos; ARE = antagonistas de receptores de endotelina; INH = inhalado; i.v. = intravenoso; v.o. = por vía oral.

que la organogénesis se produce durante el primer trimestre, este es el periodo de mayor vulnerabilidad. Sin embargo, algunas medicaciones ejercen un efecto sobre el feto en una fase más avanzada del embarazo, como ocurre en el caso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). Los medicamentos con un potencial teratogénico conocido (por ejemplo, el captopril o el bosentán) deben evitarse para usar en su lugar alternativas más seguras, pero en el uso de otros medicamentos en el embarazo puede haber más matices.

ABORDAJE GENERAL DEL USO DE LOS MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Los principios básicos del uso de medicamentos en el embarazo y la lactancia consisten en determinar la necesidad, urgencia, momento de uso durante la gestación y efecto adverso fetal del fármaco. Dado que la mayoría de los medicamentos pasan a la leche, es preciso tener en cuenta los efectos sobre los recién nacidos. Deberá usarse la dosis mínima efectiva. Se debe asesorar a la mujer sobre los riesgos y beneficios y se le deben proporcionar los datos actuales existentes, reconociendo sus limitaciones. Las bases de datos existentes en Internet y las instrucciones de los fabricantes que incluyen información de prescripción son útiles para obtener la información más actualizada. Debe consultarse a especialistas en medicina materno-fetal para que colaboren en el manejo de la medicación durante el embarazo, así como al pediatra para la lactancia durante el puerperio. En caso de parada cardiorrespiratoria, deben seguirse los protocolos estándares de reanimación cardiopulmonar avanzada, incluido el uso de medicamentos y desfibrilación (38).

MEDICACIONES ESPECÍFICAS

En la **ilustración central** y la **tabla 2** se resumen algunas de las medicaciones para ECV más frecuentes utilizadas durante el embarazo, los posibles eventos adversos, la categoría de la FDA anterior y la compatibilidad del fármaco con la lactancia materna.

MEDICACIONES ANTIARRÍTMICAS

Las arritmias cardíacas maternas pueden aumentar en el embarazo, por su aparición *de novo* o como consecuencia de los cambios fisiológicos que se dan en la gestación. El aumento de la dilatación de las cámaras cardíacas, así como los efectos de la progesterona, se consideran mecanismos primarios que fomentan las arritmias (39). Las extrasístoles auriculares y ventriculares y la taquicardia supraventricular (TSV) son las arritmias más frecuentes, mientras que la fibrilación auricular (FA) tiene una pre-

valencia creciente con la edad y en las pacientes con cardiopatías congénitas. Las arritmias ventriculares son mucho más raras (40). La aparición de una nueva arritmia en una mujer embarazada con un corazón estructuralmente normal debe motivar la búsqueda de trastornos subyacentes, como una enfermedad tiroidea o una embolia pulmonar. Las bradiarritmias son raras y pueden estar relacionadas con la compresión uterina, el aumento del tono vagal o una cardiopatía estructural, y rara vez requieren el empleo de marcapasos (41). Dado que los fármacos antiarrítmicos (FAA) se emplean en el embarazo tanto para trastornos maternos como para trastornos fetales, sus mecanismos de acción y perfiles de efectos adversos deben ser tolerables tanto para la madre como para el feto. Si es posible, debe evitarse el empleo de FAA durante el primer trimestre, y debe intentarse un inicio de la administración del medicamento a la dosis más baja posible, con la participación de un electrofisiólogo experto en el tratamiento de las arritmias durante el embarazo. Al igual que ocurre fuera del embarazo, una arritmia con inestabilidad hemodinámica deberá tratarse con cardioversión eléctrica o desfibrilación, que con frecuencia resultan seguras para el feto. El empleo de desfibriladores automáticos implantables no se asocia a un aumento significativo de los resultados adversos fetales ni de las complicaciones maternas (42).

ARRITMIAS AURICULARES Las extrasístoles sintomáticas auriculares y ventriculares rara vez requieren tratamiento, aunque pueden usarse betabloqueantes. La TSV es la arritmia sostenida más frecuente en el embarazo, y la taquicardia de reentrada del nódulo auriculoventricular constituye el mecanismo más frecuente en un corazón estructuralmente normal (43). El tratamiento de la TSV incluye maniobras vagales, seguido del empleo de adenosina, betabloqueantes (preferiblemente un betabloqueador selectivo β_1 , como el metoprolol) y verapamilo como tratamiento de tercera línea. El tratamiento de supresión de la TSV en ausencia de preexcitación puede consistir en betabloqueantes solos o combinados con digoxina, o en el uso de verapamilo oral. Cabe contemplar el uso de sotalol o flecainida en las mujeres que no presentan anomalías cardíacas estructurales. Se recomienda el empleo de flecainida o propafenona para la prevención de la TSV en los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (1). La amiodarona no se usa casi nunca debido a su riesgo elevado de complicaciones tiroideas y del neurodesarrollo en el feto (véase más adelante). La ablación percutánea con irradiación a dosis bajas es un último recurso muy infrecuente para la paciente con síntomas importantes.

La fibrilación o el aleteo (*flutter*) auriculares se observan en mujeres con cardiopatías estructurales (por ejemplo, congénitas, valvulares, miocardiopatía) con una

TABLA 2 Medicaciones para la ECV utilizadas en el embarazo

Nombre del fármaco	Anterior categoría de la FDA*	Efectos adversos y otros comentarios	Atraviesa la placenta	Pasa a la leche materna
Adenosina	C	Disnea, bradicardia. Sustancia endógena de semivida corta; puede requerir un aumento de dosis en el embarazo.	No.	Desconocido, endógeno para la leche materna.
Amiodarona	D	Bocio congénito, trastornos tiroideos (hipotiroidismo), prolongación del intervalo QT, anomalías del desarrollo neurológico y parto prematuro. Utilizar solamente después de que hayan fallado otros antiarrítmicos, semivida prolongada, efectos fetales no relacionados con la duración del uso o la dosis.	Sí.	Sí. Debido a la semivida prolongada, el fabricante recomienda suspender la lactancia materna si es necesario utilizar el fármaco.
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina, inhibidor de los receptores de angiotensina y neprilisina, inhibidores directos de la renina	X	Oligohidramnios, RCIU, disminución de la función renal fetal, hipoplasia pulmonar y malformaciones esqueléticas. Contraindicado en el embarazo.	Sí.	Sí. Puede contemplarse el uso de captopril, benazepril y enalapril en el periodo puerperal con un seguimiento estricto del peso del niño en la fase inicial. Los fabricantes recomiendan no utilizar otros productos durante la lactancia.
Betabloqueantes Labetalol Atenolol Metoprolol Carvedilol	C (atenolol D)	Bradicardia, hipoglucemia, reducción del peso al nacer. Uso del labetalol para la HT (primera línea), requieren cambios de la dosis con la EG y el peso magro. El atenolol se asocia a un RCIU significativo.	Sí.	Sí. Labetalol—seguro (se ha descrito bradicardia asintomática y fenómeno de Raynaud). Metoprolol—aceptable, no se han descrito efectos adversos en un ensayo pequeño. Carvedilol—desconocido.
Calcioantagonistas Nifedipino Verapamilo Diltiazem Amlodipino	C	Prematuridad, RCIU, bradicardia fetal con algunos CA, sospecha de crisis convulsivas neonatales si se emplean en el tercer trimestre. El nifedipino se usa para la HT (primera línea) y para la tocólisis (puede crear una hipotensión materna e hipoxemia fetal cuando se usa con magnesio). Se prefiere el verapamilo, junto con los betabloqueantes, para la TSV paroxística, en vez del diltiazem. El diltiazem se asocia a efectos adversos fetales en los estudios realizados en animales. Es probable que el amlodipino sea seguro para la HT.	Sí (no para el diltiazem).	Sí. Exposición mínima. El nifedipino se considera seguro, pero hay pocos datos acerca del verapamilo y el diltiazem.
Resina de colestiramina/ colestipol	C	Puede reducir las vitaminas liposolubles.	Desconocido.	No. Puede usarse durante la lactancia pero puede interferir en las concentraciones maternas de vitaminas.
Clonidina	C	Puede requerir una reducción de los intervalos de administración; puede usarse en una preparación transdérmica en pacientes que no toleran la medicación oral.	Sí.	Sí.
Digoxina	C	Bajo peso al nacer. Se utiliza como tratamiento de primera línea para la TSV sintomática, usando la dosis mínima efectiva; los niveles séricos no son fiables durante el embarazo. Utilizada como FAA fetal.	Sí.	Sí. Exposición mínima.
Disopiramida	C	Contracción uterina, desprendimiento de placenta, QT prolongado.	Sí.	Sí.
Diuréticos Diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida) Tiazidas (por ejemplo, HCTZ, metolazona) Espironolactona/ eplerenona	C (eplerenona B)	Oligohidramnios, anomalías electrolíticas fetales. La furosemida se usa con frecuencia para el edema y la IC, podría asociarse a un aumento del peso al nacer. Los datos sobre torasemida y bumetanida son limitados. La HCTZ se usa para la HT si ya se tomaba antes del embarazo, no se recomienda para los fines diuréticos ordinarios. Puede asociarse a ictericia fetal/neonatal, trombocitopenia y diátesis hemorrágica e hiponatremia maternas. La espironolactona tiene un efecto antiandrogénico (feminización) durante el primer trimestre. La eplerenona tuvo efectos adversos en estudios de reproducción en animales.	Sí.	Sí. Los diuréticos pueden inhibir la lactancia. Tanto la furosemida como la HCTZ son aceptables, pero requieren un seguimiento del niño. Datos limitados sobre otros diuréticos. La espironolactona y la eplerenona no se recomiendan para la lactancia.
Dopamina	C	Los fármacos para la reanimación cardiaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo. Pueden tener un efecto vasoactivo en el feto, los estudios de reproducción en animales han mostrado efectos adversos.	Desconocido.	Desconocido.
Dobutamina	B	Los fármacos para la reanimación cardiaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo. No debe usarse en las pruebas de estrés durante el embarazo.	Desconocido.	Desconocido.

TABLA 2 Continuación				
Nombre del fármaco	Anterior categoría de la FDA*	Efectos adversos y otros comentarios	Atraviesa la placenta	Pasa a la leche materna
Antagonistas de receptores de angiotensina (bosentán, ambrisentán, macitentan)	X	Se asocian a defectos congénitos, incluidas malformaciones mandibulares y defectos cardíacos.	Desconocido.	Datos limitados.
Adrenalina	C	Los fármacos para la reanimación cardíaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo. Puede causar vasoconstricción uterina e hipoxia fetal. Se utiliza también para la anafilaxia y el asma grave.	Sí.	Desconocido.
Ezetimiba		Asociada a efectos adversos fetales en los estudios realizados en animales. No se recomienda.	Desconocido.	Desconocido.
Fenofibrato	C	Datos limitados. No se recomienda.	Sí.	Desconocido.
Flecainida	C	Alteraciones visuales maternas, nefritis intersticial aguda, colestasis obstétrica, bradicardia fetal. Se utiliza como FAA materno y fetal.	Sí.	Sí.
Fondaparinux	B	Se utiliza en casos de alergia a la heparina y de trombocitopenia inducida por heparina.	Sí.	Desconocido.
Gemfibrozilo	C	Asociada a efectos adversos fetales en los estudios realizados en animales. No se recomienda.	Sí.	Desconocido.
Heparinas HNF HBPM—enoxaparina	C—HNF B—enoxaparina	Se requiere una supervisión meticulosa para la anticoagulación en las mujeres con válvulas mecánicas. Trombocitopenia inducida por heparina (heparina > HBPM), osteoporosis.	No.	Desconocido.
Hidralazina	C	Síndrome similar al lupus, taquicardia refleja, trombocitopenia fetal. Se utiliza para la HT y la IC.	Sí.	Sí.
Ibutilida	—	Datos limitados.	Desconocido.	Desconocido.
Iloprost	C	Datos limitados.	Desconocido.	Desconocido.
Dinitrato de isosorbida	B	Los estudios de reproducción en los animales han mostrado efectos adversos.	Desconocido.	Desconocido.
Ivabradina	—	Los estudios de reproducción en los animales han mostrado efectos adversos.	Sí (en las ratas).	Desconocido.
Levosimendán	—	Vasodilatador para el tratamiento de la IC (en especial en presencia de una MCPP), no comercializado en los Estados Unidos.	Desconocido.	Desconocido.
Lidocaína	B	Depresión del SNC, efectos cardíacos y sobre el tono vascular. Los datos sobre el uso en arritmias ventriculares son limitados, pero cabe contemplar su empleo.	Sí.	Sí.
Metildopa	B/C (inyectable)	Utilizado para la HT (primera línea). Toxicidad hepática del 1%.	Sí.	Sí.
Mexiletina	C	Utilizada para la arritmia ventricular. Datos limitados, pero probablemente segura.	Sí.	Sí.
Milrinona	C	Los fármacos para la reanimación cardíaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo. Se ha descrito un aumento de la reabsorción durante el embarazo.	Desconocido.	Desconocido.
Nitroglicerina	C	Utilizada para IC, HT y relajación uterina.	Desconocido.	Desconocido.
Nitroprusiato	C	Toxicidad fetal por cianuro y tiocianato.	Sí.	Sí (metabolitos).
Noradrenalina	C	Los fármacos para la reanimación cardíaca se utilizan de manera similar a como se hace fuera del embarazo.	Sí.	Desconocido.
IPDE-5 (sildenafil, tadalafil)	B	Datos limitados.	Desconocido.	Sí.
Antiagregantes plaquetarios Ácido acetilsalicílico Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor	N—ácido acetilsalicílico B—clopidogrel C—ticagrelor —prasugrel	El ácido acetilsalicílico se asocia a RCIU, hemorragia fetal y acidosis neonatal. El ácido acetilsalicílico en dosis altas se asocia a un cierre prematuro del conducto arterioso permeable. Otros antiagregantes plaquetarios no han sido bien estudiados.	Sí (ácido acetilsalicílico). Desconocido—clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.	Ácido acetilsalicílico: paso a la leche pero podría ser seguro en dosis bajas (el fabricante recomienda no usarlo). Clopidogrel: desconocido. Prasugrel y ticagrelor: para a la leche en estudios realizados en la rata.
Procainamida	C	Síndrome similar al lupus, QT prolongado.	Sí.	Sí.
Propafenona	C	Datos limitados. Es probable que sea segura	Sí.	Sí.
Quinidina	C	Trombocitopenia fetal, QT prolongado.	Sí.	Sí.
Sotalol	B	Riesgo superior de TdP (QT prolongado), bradicardia fetal, hipoglucemia, peso al nacer reducido. Uso creciente para el aleteo auricular fetal.	Sí.	Sí.

TABLA 2 Continuación

Nombre del fármaco	Anterior categoría de la FDA*	Efectos adversos y otros comentarios	Atraviesa la placenta	Pasa a la leche materna
Estatinas	X	Datos limitados, anomalías congénitas.	Sí.	Desconocido.
Trombolíticos Alteplasa Estreptoquinasa	C	Contraindicación relativa en el embarazo y periparto. No debe evitarse en un evento con peligro para la vida. Efectos adversos en estudios en animales con alteplasa. Aumento del riesgo de hemorragia (principalmente genital), pérdida fetal (6%), parto prematuro (6%).	Mínimo	Desconocido.
Treprostinilo	B	Datos limitados, efectos adversos observados en estudios realizados en animales.	Desconocido.	Desconocido.
Warfarina	X	Atraviesa la placenta, riesgo de embriopatía en el primer trimestre (hipoplasia nasal y de extremidades, epísis punteadas), anomalías del SNC y hemorragia de manera persistente durante todo el embarazo. El riesgo de embriopatía se reduce con el empleo de dosis diarias ≤5 mg. Indicación principal en pacientes con válvulas mecánicas.	Sí.	Paso mínimo, si lo hay. Supervisión de hematomas en el recién nacido.

* Categorías: A) no se ha demostrado ningún riesgo para el feto en estudios bien controlados en el ser humano; B) no se ha demostrado ningún riesgo para el feto en estudios realizados en animales; C) en los estudios realizados en animales se han demostrado efectos adversos fetales, no hay estudios en el ser humano, es posible que los efectos beneficiosos potenciales justifiquen el uso del fármaco; D) se ha demostrado un riesgo fetal en el ser humano, es posible que los efectos beneficiosos potenciales justifiquen el uso del fármaco; y X) se ha demostrado un riesgo alto de anomalías fetales en el ser humano que anula el posible beneficio; N) no clasificado.

FAA = fármaco antiarrítmico; ACLS = apoyo vital cardiaco avanzado; SNC = sistema nervioso central; FDA = Food and Drug Administration; EG = edad de gestación; MCH = miocardiopatía hipertrófica; HCTZ = hidroclorotiazida; IC = insuficiencia cardíaca; HT = hipertensión; RCIU = restricción del crecimiento intrauterino; HBPM = heparina de bajo peso molecular; IPDE-5 = inhibidor de la fosfodiesterasa 5; TSV = taquicardia supraventricular; TdP = torsades de pointes; HNF = heparina no fraccionada.

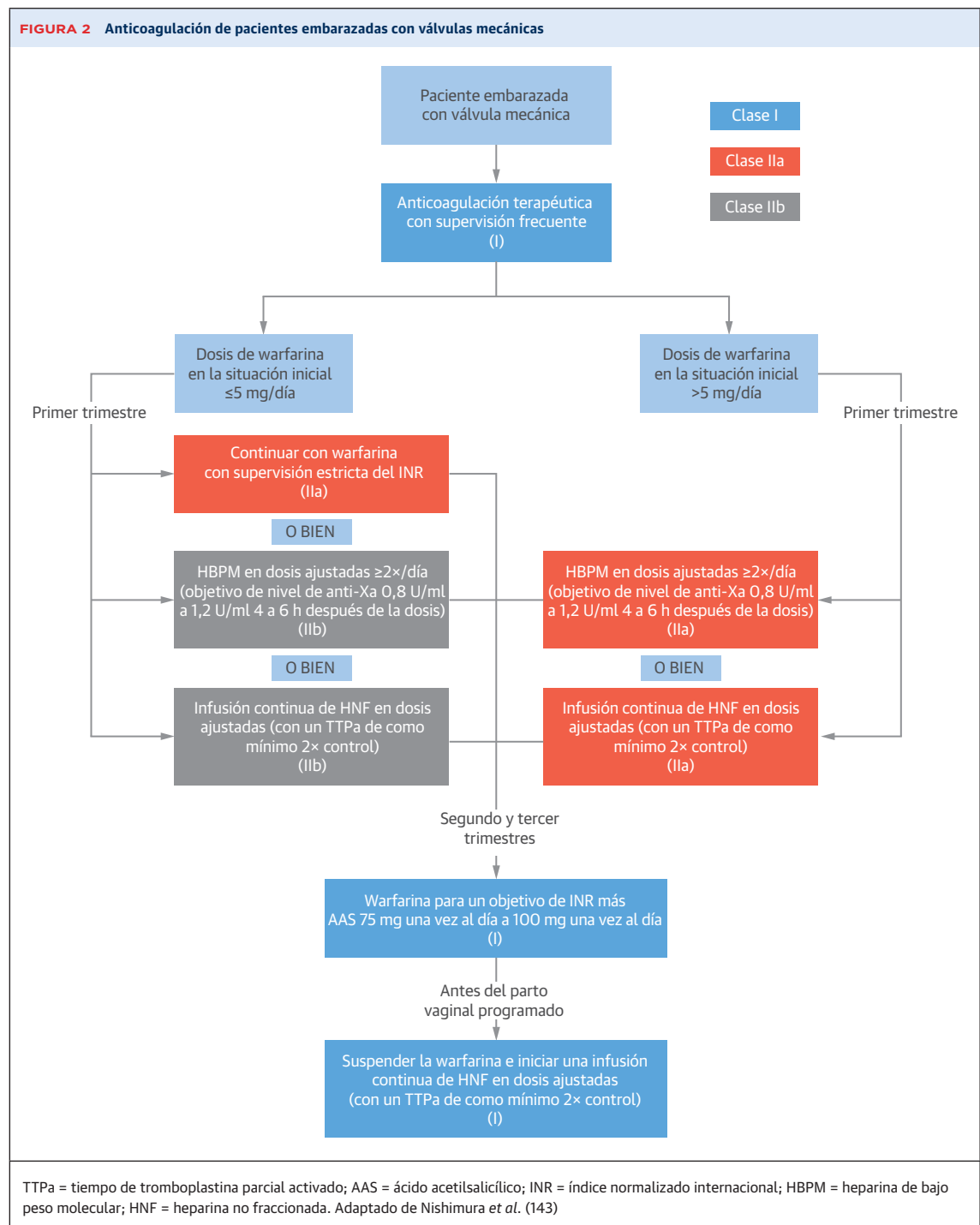
recurrencia elevada durante el embarazo. Para el control de la frecuencia, los betabloqueantes, el verapamilo y la digoxina son los tratamientos de primera línea, y para el control del ritmo, puede contemplarse el uso de sotalol, flecainida o propafenona. La FA en el contexto de una preexcitación se manifiesta en forma de taquicardia de complejos anchos y se trata con procainamida por vía intravenosa. El verapamilo y la digoxina pueden fomentar la conducción a través de vías accesorias y deben evitarse en las mujeres con preexcitación. Debe contemplarse el uso de anticoagulación en las mujeres embarazadas con FA/aleteo auricular, sobre todo en presencia de anomalías estructurales (por ejemplo, estenosis mitral reumática); sin embargo, existe una controversia respecto a la estratificación del riesgo durante el embarazo, y algunas fuentes recomiendan el uso de la misma estratificación del riesgo que fuera del embarazo (1).

La adenosina es un nucleósido con una semivida de segundos que se ha utilizado de forma segura en el tratamiento de los trastornos maternos de TSV, taquicardia auricular y taquicardia de reentrada auriculoventricular ortodrómica en el síndrome WPW. Excepcionalmente, se ha usado para diferenciar la TSV de la TV. Se considera que, en general, la adenosina es segura en el embarazo, aunque se han descrito casos de bradicardia fetal (44, 45). Los efectos adversos consisten en bradiarritmia, disnea, dolor torácico y rubefacción.

Los betabloqueantes son los fármacos más ampliamente utilizados en el embarazo y se han estudiado de manera más amplia que otros FAA dado su papel en el tratamiento de la hipertensión, las valvulopatías, la insuficiencia cardíaca, las arritmias auriculares y ventriculares y el síndrome de QT largo (1, 39). Diversos estudios

retrospectivos grandes han abordado la cuestión de los eventos adversos fetales y las anomalías derivadas de la exposición a betabloqueantes. En un estudio retrospectivo de 379.238 embarazos en los que un 1,3% de las pacientes estuvieron expuestas a betabloqueantes, no hubo un aumento significativo de las anomalías congénitas cardíacas tras aplicar un ajuste respecto a los factores maternos (46). En un registro europeo de las anomalías congénitas se observó que hubo un aumento del riesgo de displasia renal multiquística neonatal con el uso de betabloqueantes, en comparación con los controles, pero no se identificó un aumento de los casos de hipospadias, defectos del tubo neural, anomalías congénitas o malformaciones de paladar hendido o labio leporino (47), que se habían identificado en estudios previos (48, 49). En comparación con los controles, los recién nacidos expuestos a betabloqueantes presentaron con una frecuencia significativamente mayor bradicardia (*odds ratio*: 1,29; intervalo de confianza del 95%: 1,07 a 1,55) e hipoglucemia (*odds ratio*: 1,68; intervalo de confianza del 95%: 1,50 a 1,89), incluso tras un ajuste multivariante en una base de datos de Medicaid de 2.292.116 embarazos. El labetalol, y no el metoprolol ni el atenolol, fue el fármaco que se asoció en mayor medida a estos efectos (50). También hay estudios que indican que los recién nacidos fueron pequeños para la edad de gestación si habían estado expuestos a betabloqueantes (51, 52). Además, se observó un aumento del riesgo de parto prematuro, con unos resultados similares con todos los betabloqueantes estudiados (51).

El atenolol es un fármaco hidrófilo con eliminación renal y se le ha asignado una clasificación de categoría D de la FDA. La guía de la ESC recomienda no utilizarlo en el



embarazo para la arritmia (1) debido al riesgo de retraso del crecimiento fetal (53, 54). También se ha descrito un caso que relaciona la exposición prenatal al atenolol con una fibromatosis retroperitoneal en un recién nacido (55).

El propanolol se considera generalmente seguro en el embarazo; sin embargo, en un pequeño estudio de 12 embarazos, la mitad de los recién nacidos presentaron un retraso del crecimiento intrauterino. También se han

descrito casos aislados de hipoglucemia, policitemia e hiperbilirrubinemia (56).

El metoprolol es bien tolerado y se emplea para la TSV y las arritmias ventriculares maternas. En la parte media y final del embarazo, el aclaramiento es mayor (57); sin embargo, en un estudio de 8 mujeres que se encontraban en el tercer trimestre, los autores observaron que el efecto en la frecuencia cardíaca era 4 veces mayor y que el

efecto en la presión arterial sistólica era doble para una concentración plasmática dada durante el embarazo, en comparación con el puerperio, lo cual sugiere un aumento de la sensibilidad al metoprolol durante la gestación (58). El labetalol se comenta más adelante en el artículo.

CALCIOANTAGONISTAS En 2011, en un estudio de Davis *et al.* (59) se observó un aumento del riesgo de crisis convulsivas neonatales en los recién nacidos expuestos a calcioantagonistas (CA) en comparación con los no expuestos, principalmente en el tercer trimestre, y se sospechó que ello estaba relacionado con la hipocalcemia. Sin embargo, en estudios posteriores a mayor escala no se reprodujeron estos resultados (60, 61).

El verapamilo puede usarse para el tratamiento a corto y a largo plazo de la TSV materna, así como para el de la TV fascicular (1, 62). El verapamilo no se ha asociado a efectos adversos para el feto, pero sí a hipotensión materna (63, 64). Este fármaco sufre un amplio metabolismo de primer paso, de tal manera que tan solo un 22% alcanza la circulación en forma inalterada en los individuos normales (65, 66). Se ha descrito un único caso de miocardiopatía hipertrófica congénita tras la exposición al verapamilo, y ello se ha observado también en las ratas (67).

El diltiazem se emplea tanto para las arritmias maternas como para fomentar la tocólisis en el parto prematuro (68), y puede reducir la proteinuria (69). En estudios realizados en animales, el diltiazem puede causar una reducción del peso fetal y anomalías óseas (70). La concentración del fármaco en la leche materna sigue de manera directa la existente en el suero materno y puede alcanzar aproximadamente el mismo nivel máximo que en el suero (65, 71). El nifedipino se comenta más adelante en el artículo.

La digoxina tiene unos antecedentes prolongados de uso bien tolerado para la TSV materna y fetal. La farmacocinética es compleja, y la fisiología del embarazo da lugar a cambios en la biodisponibilidad y el aclaramiento normales (72). En un estudio de 10 mujeres embarazadas a las que se administró metildigoxina, hubo un aumento significativo del aclaramiento del fármaco en las embarazadas en comparación con las mujeres no embarazadas (183 ml/min frente a 140 ml/min; $p < 0,001$) (73). En un grupo en el que se usó digoxina como modelo de sustrato para el estudio de la actividad de transporte de la glicoproteína P, 14 mujeres embarazadas, de aproximadamente 30 semanas de gestación, fueron sus propios controles en el periodo puerperal. Los autores observaron que las mujeres en el tercer trimestre del embarazo presentaban un aumento de la fracción de digoxina libre y del aclaramiento renal (61%) de la digoxina en comparación con lo observado en el periodo posparto (74). El efecto neto combinado de estos 2 procesos opuestos es una reducción del efecto farmacológico de la digoxina durante el embarazo.

El análisis utilizado para determinar la concentración de digoxina puede verse dificultado en las mujeres embarazadas, dada la presencia de fragmentos circulantes similares a la digoxina que pueden producir valores falsamente elevados (75). Sin embargo, las concentraciones más altas de digoxina en las mujeres embarazadas no descartan una toxicidad cuando la concentración es normal. Los clínicos deben buscar la posible presencia de signos clínicos de toxicidad de la digoxina, como arritmias (76) y vómitos, a cualquier concentración del fármaco. Aunque se ha descrito un caso de toxicidad intrauterina por digoxina tras una sobredosis materna, de hecho el recién nacido tolera bien dosis de digoxina más altas si se calcula la dosis de exposición ajustada según la superficie corporal (77).

La flecainida se emplea principalmente en el embarazo para la TSV materna o fetal, la TV sostenida idiopática materna y el tratamiento a largo plazo de la TSV (1). También se ha utilizado en casos de miocardiopatía ventricular derecha (VD) arritmógena y de TV polimórfica sostenida, en ambos casos con buenos resultados neonatales (78, 79). La flecainida se está considerando de manera creciente una opción de tratamiento eficaz para la TSV neonatal (80, 81). Su empleo para la TSV fetal fue descrito por primera vez en 1988 por Wren *et al.* (82) cuando se consiguió la cardioversión en un feto con hidropesía mediante la administración de flecainida intravenosa después de que la digoxina no hubiera dado resultado. En otros casos iniciales posteriores se utilizó flecainida oral después del fallo de la digoxina o bien como tratamiento inicial (83). Múltiples estudios han puesto de manifiesto una mejora de los resultados fetales con flecainida en comparación con digoxina o con un tratamiento combinado con digoxina, en la TSV fetal, en especial en presencia de una hidropesía fetal, con una mediana de tiempo de 3 días hasta la conversión a ritmo sinusal y una tendencia a la reducción de la mortalidad (84, 85). Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos con flecainida y en las descripciones de casos consisten en alteraciones visuales maternas, prolongación del intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca (QTc) en la madre, prolongación de los intervalos QT neonatales e insuficiencia cardíaca a concentraciones tóxicas, colestasis del embarazo y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca del feto.

Es poco lo que se sabe acerca de la seguridad de la propafenona en las mujeres embarazadas, y no se han estudiado los efectos de este fármaco durante la organogénesis (86). La propafenona se utilizó sin que se observaran efectos nocivos en el feto en casos de displasia VD arritmógena (87), WPW (88) y extrasístoles ventriculares de origen estructural (89).

ARRITMIAS VENTRICULARES EN EL EMBARAZO La TV o la fibrilación ventricular aparecidas durante el embarazo sugieren la presencia de anomalías cardíacas estructura-

les. La identificación de una TV de nueva aparición en la fase avanzada del embarazo, en un corazón por lo demás normal, debe motivar un estudio diagnóstico de la miocardiopatía periparto (MCPP). En las pacientes inestables debe realizarse una cardioversión eléctrica. Las mujeres hemodinámicamente estables pueden ser tratadas con cardioversión eléctrica o con lidocaína o betabloqueantes. La guía de la ESC recomienda también el empleo de procainamida, flecainida o sotalol (1). La amiodarona debe usarse si han fracasado todas las demás medidas. Los betabloqueantes son la piedra angular del tratamiento para la supresión de la TV.

La lidocaína se ha estudiado mejor como anestésico que como antiarrítmico, y los datos de farmacocinética disponibles que proceden de estudios sobre su uso como anestésico sugieren que el fármaco es seguro. Del 60% al 70% de la lidocaína está ligada a proteínas, y el fármaco entra rápidamente en la circulación materna y atraviesa la placenta, incluso después de una administración epidural (65). Hay dos casos publicados de uso de lidocaína para una arritmia ventricular durante el parto, incluso mediante el catéter epidural (90, 91). La depresión del SNC puede ser un efecto adverso a dosis altas.

La mexiletina es un fármaco liposoluble de administración oral y los datos limitados sobre su uso en el embarazo son limitados, aunque parece ser seguro (92).

La quinidina, que se utilizó históricamente para el tratamiento de la malaria, se ha empleado en el tratamiento de las taquiarritmias tanto auriculares como ventriculares de la madre, desde comienzos del siglo XX. Se ha usado junto con isoproterenol para tratar a una mujer embarazada con síndrome de Brugada y TV recurrente (93). Los efectos adversos consisten en un posible aumento del daño causado en el par craneal VIII del feto, trombocitopenia neonatal y prolongación del QT (1).

La procainamida se emplea en la era moderna con más frecuencia que la quinidina para el tratamiento a largo plazo de la TSV o para la cardioversión a corto plazo de una TV monomórfica hemodinámicamente estable, y ocasionalmente para la TSV fetal (94). Se asocia a un síndrome similar al lupus en la madre y a una prolongación del intervalo QT.

La amiodarona solamente debe usarse para la TSV materna como fármaco de última línea si han fallado las demás opciones (1). Es un fármaco muy lipófilo que se acumula en el tejido adiposo y el músculo liso del esqueleto (95). Su semivida es de semanas o meses. Tanto la amiodarona como su metabolito desmetilamiodarona y el yodo pueden atravesar la barrera placentaria. Debe tenerse gran precaución en el uso de la amiodarona, cuyos efectos adversos sobre el feto parecen no estar relacionados con la duración o la dosis total de tratamiento (96). Los efectos secundarios más preocupantes son los de disfunción tiroidea, en especial de hipotiroidismo neonatal, y las anomalías del desarrollo neurológico. No se sabe si los

efectos tóxicos derivan directamente del propio fármaco o del hecho de que induzca una disfunción tiroidea. El tejido tiroideo neonatal puede no ser capaz de escapar al efecto de Wolff-Chaikoff (en el que el aumento del yodo causa una inhibición de la producción de hormonas tiroideas) de la misma forma que puede hacerlo el tejido del adulto y, por consiguiente los fetos pueden ser más vulnerables a los efectos adversos de la carga de yodo de la amiodarona (97). El hipotiroidismo neonatal suele ser transitorio, y su incidencia descrita ha sido de entre el 17% y el 25% en las madres tratadas con amiodarona (96-99). El hipertiroidismo es menos frecuente pero también se observa en el feto, y la tirotoxicosis puede ser más intensa en los países en los que hay un déficit de yodo (97).

Aunque el hipotiroidismo neonatal es con frecuencia transitorio y no suele causar un bocio, puede haber efectos adversos persistentes en el desarrollo neurológico. Hay casos de hipotiroidismo fetal pero con un desarrollo neurológico normal (99, 100), tiroides normal con desarrollo neurológico anormal (97, 101), y casos en los que se dan ambas cosas (96). Los efectos no están ligados al trimestre del embarazo en el que se administra el fármaco, y hay varios casos descritos de resultados neonatales normales a pesar de haberse iniciado la administración de amiodarona antes del embarazo (102, 103). Otros efectos adversos que deben buscarse son los de bradicardia y prolongación del QT en el recién nacido.

El sotalol es uno de los FAA que tiene un mayor riesgo de *torsades de pointes* a causa de la prolongación del intervalo QT. Su uso en el embarazo tiene lugar principalmente en el tratamiento de las arritmias fetales, y se recomienda sobre todo para el aleteo auricular y la TV (104). Debe realizarse una supervisión estricta del QTc materno cuando se emplee sotalol.

MEDICACIONES UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN Y LA INSUFICIENCIA CARDIACA

HIPERTENSIÓN La hipertensión es una complicación del 5% a 10% de los embarazos y se asocia a complicaciones obstétricas y fetales, así como a un aumento del riesgo futuro de enfermedad cardiovascular (1, 105). Los principales trastornos hipertensivos del embarazo son la hipertensión preexistente o crónica (hipertensión diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación), la hipertensión gestacional (diagnosticada después de las 20 semanas de gestación), la hipertensión preexistente con hipertensión estacional sobreañadida, con proteinuria, y la preeclampsia. La hipertensión durante el embarazo se define como una presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg en 2 lecturas separadas; la hipertensión grave se define por un valor $\geq 160/110$. Las guías difieren en lo relativo a la presión arterial que debe establecerse como objetivo

para cada grupo de tratamiento. La ESC recomienda el tratamiento farmacológico en todas las mujeres embarazadas con valores superiores a 150/90 mm Hg, y en las mujeres con valores $\geq 140/90$ si se trata de una hipertensión gestacional, hipertensión preexistente con hipertensión gestacional sobreañadida, o hipertensión con síntomas o daños orgánicos subclínicos. El *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomienda el tratamiento para la hipertensión gestacional y la preeclampsia sin daños de órganos diana para valores superiores a 160/105 mm Hg. En las mujeres embarazadas con una hipertensión crónica en tratamiento, el ACOG recomienda un objetivo de entre 120 y 160 mm Hg para la presión sistólica y de entre 80 y 105 mm Hg para la diastólica, con un control más estricto si hay lesiones de órganos diana (106, 107). Lamentablemente, no se ha demostrado que el uso de fármacos antihipertensivos en el embarazo reduzca el riesgo de preeclampsia (108), ni que un control más estricto (presión arterial diastólica < 85 mm Hg) reduzca las complicaciones obstétricas o fetales (109, 110). Es de destacar que la placenta no autorregula su flujo sanguíneo y, por consiguiente, la hipotensión aguda materna secundaria al tratamiento antihipertensivo puede causar alteraciones fetales que se manifiestan inicialmente por una desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal (111).

Los fármacos antihipertensivos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión crónica y la hipertensión gestacional son el labetalol, el nifedipino y la metildopa por vía oral (1). La medicación de segunda línea incluye otros betabloqueantes (excepto atenolol) y otros CA (112). Puede ser necesaria una reducción de la dosis de los tratamientos en el segundo trimestre, debido a la reducción fisiológica de entre 5 y 10 mm Hg en los valores medios de la presión arterial. Los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), los inhibidores directos de la renina, el inhibidor de los receptores de angiotensina y neprilisina (ARNI), la espironolactona y la eplerenona están contraindicados en el embarazo y se comentarán más adelante en este artículo. Las mujeres con una hipertensión crónica pueden continuar el tratamiento con la medicación previa al embarazo a no ser que esté contraindicada. Se recomienda precaución con el uso a largo plazo de fármacos diuréticos en el embarazo, dada la preocupación existente respecto a una posible disminución de la perfusión placentaria, en especial en presencia de preeclampsia.

El tratamiento de las urgencias hipertensivas (> 160 a $180/110$ mm Hg) incluye el empleo de medicación intravenosa, como el labetalol o la hidralazina, y la administración oral de nifedipino o alfametildopa (AMD) (1, 110). En la guía actualizada de la ESC, la hidralazina ha dejado de considerarse el fármaco de elección, debido a sus perfiles de efectos adversos (véase más adelante en el texto).

Se recomienda el empleo de nitroglicerina para la hipertensión con congestión pulmonar y preeclampsia. El nitroprusiato sódico solamente debe usarse en los casos de hipertensión resistente, dada la posibilidad de una toxicidad por cianuro.

El labetalol es un bloqueador α , β -1 y β -2 no selectivo, que se emplea como tratamiento de primera línea para la hipertensión tanto aguda como crónica en el embarazo. Puede ser necesario un ajuste de la dosis a lo largo del embarazo, debido al aumento progresivo del aclaramiento que conduce a una semivida más corta (110). En un estudio de 57 mujeres embarazadas que recibieron tratamiento con labetalol oral para la hipertensión, las que se encontraban en la semana 12 mostraron un aclaramiento de 1,4 veces el existente tras el parto, y las que se encontraban en la semana 40 tuvieron un aclaramiento de 1,6 veces el existente después del parto (113). Entre los efectos fetales documentados se encuentran los de hipoglucemia, bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria, así como el RCIU. Sin embargo, el labetalol se considera seguro y no asociado a un perfil de malformaciones fetales, y se han obtenido datos similares tras el empleo de nifedipino y de AMD (106).

El nifedipino es otro fármaco de primera línea seguro, que se emplea tanto para el control de la presión arterial como para la tocólisis (114). Puede ser necesario el empleo de intervalos de administración más breves o de dosis más altas a causa de la aceleración del metabolismo hepático a través del CYP3A4 que se produce durante el embarazo. No se ha observado aumento alguno de la teratogenia con la administración de nifedipino. Sin embargo, en el ensayo APOSTEL III (*Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour*), en el que se comparó el nifedipino con el atosibán, un inhibidor de la oxitocina que se emplea para la tocólisis, ambos fármacos mostraron unos eventos perinatales similares, que constituían el criterio de valoración principal; sin embargo, el nifedipino se asoció a un aumento no significativo de la mortalidad neonatal (5% frente a 2%) (115). Puede producirse hipotensión con el empleo concomitante de magnesio. La preocupación por posibles crisis convulsivas neonatales o hemorragias tras el parto se ha descartado en estudios de cohorte amplios (59, 60, 116).

La alfametildopa (AMD) es un agonista de los receptores adrenérgicos α -2 que reduce la actividad simpática cerebral. Se considera un tratamiento de primera línea para la hipertensión en el embarazo, si bien en la actualidad se emplea con poca frecuencia y es probable que sea menos eficaz que los betabloqueantes o los CA. La AMD no requiere ningún ajuste de dosis en el embarazo. No se han observado efectos teratógenos obvios en los estudios realizados en animales; sin embargo, en un estudio de seguimiento de 92 pacientes durante 7,5 años después del parto, se observó que el perímetro craneal de los niños varones era menor

(117). La hepatotoxicidad es un efecto adverso importante que se ha observado en un 1% de las embarazadas con el empleo de AMD. Es un efecto relacionado con la dosis y puede progresar a una hepatitis fulminante (118).

La hidralazina, un vasodilatador arterial, se emplea para el tratamiento de la hipertensión de inicio agudo o grave, así como para la insuficiencia cardíaca, durante el embarazo y puede administrarse por vía oral o intravenosa (119). En pacientes con preeclampsia se ha observado que la hidralazina oral carece de efectos sobre la perfusión placentaria (120). La hidralazina se asocia a taquicardia refleja, síntomas similares al lupus en la madre y trombocitopenia fetal. En comparación con el labetalol y el nifedipino, puede haber un aumento de las complicaciones maternas y fetales, y por consiguiente ha dejado de considerarse un tratamiento de primera línea (1, 121).

La clonidina es un agonista α -2 que tiene unos efectos hipotensores similares a los de la AMD en el embarazo (122). La farmacocinética muestra un aclaramiento no renal más elevado durante la gestación, y ello puede requerir intervalos de administración más breves (123). El cese brusco de la administración del fármaco puede dar lugar a una hipertensión de rebote. La clonidina atraviesa la barrera placentaria, y en los estudios realizados en animales se observaron efectos adversos. Su formulación en parche transdérmico puede aportar ventajas en las pacientes que no toleran las medicaciones orales.

DIURÉTICOS Las indicaciones para el tratamiento diurético durante el embarazo incluyen el tratamiento de la hipertensión, la hipervolemia o la insuficiencia cardíaca. Las principales preocupaciones con el empleo de los fármacos diuréticos consisten en una reducción del volumen plasmático, el gasto cardíaco y la reducción de la perfusión uterofetal.

La furosemida, que es el fármaco diurético utilizado con más frecuencia en el embarazo, se ha asociado a la aparición de ictericia neonatal, trombocitopenia, pancreatitis materna e hiponatremia. Sin embargo, en un metanálisis de gran tamaño, no hubo diferencias significativas en los efectos adversos, en comparación con lo observado en las pacientes embarazadas no tratadas con diuréticos. La furosemida se asoció también a un mayor peso al nacer de los recién nacidos (aumento medio de 104,7 g en comparación con el grupo no tratado con diuréticos), aunque los autores argumentaron que esta observación puede haber estado relacionada con un sesgo de remisión y no ser un efecto diabético causado por el fármaco (124).

La hidroclorotiazida (HCTZ) se emplea principalmente como continuación del tratamiento durante el embarazo, más que como tratamiento iniciado durante la gestación. Se ha asociado a un menor peso al nacer (125), ictericia neonatal, trombocitopenia y diátesis hemorrágica. No se han descrito efectos teratógenos (106).

INHIBIDORES DE LA ECA, ARA, INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA, ARNI Y ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA Los inhibidores de la ECA, los ARA, los inhibidores directos de la renina se clasifican en la categoría X, están contraindicados en el embarazo y debe suspenderse su empleo en el periodo previo a la concepción. Se ha observado que estas medicaciones causan disgenesia renal, oligohidramnios como consecuencia de la oliguria fetal, hipoplasia de la bóveda craneal y pulmonar, RCIU e insuficiencia renal anúrica neonatal, que conduce a la muerte del feto, en especial si se emplean en el segundo y tercer trimestres (126). Sin embargo, durante la lactancia, puede considerarse el uso de benazepril, captopril y enalapril de un modo seguro. No existen datos sobre el uso de ARA y de ARNI durante la lactancia, por lo que no deben usarse estos fármacos. Los antagonistas de aldosterona, espironolactona y eplerenona, están contraindicados en el embarazo debido a sus efectos antiandrogénicos en el feto de sexo masculino en el primer trimestre y la evidencia de teratogenia observada en un modelo en la rata. También están contraindicados durante la lactancia.

MIOCARDIOPATÍAS E INSUFICIENCIA CARDIACA Las miocardiopatías observadas durante el embarazo pueden ser hereditarias (por ejemplo, miocardiopatía dilatada) o adquiridas (por ejemplo, MCPP, miocardiopatías víricas, inducidas por estrés o tóxicas). El embarazo presagia una tasa elevada de complicaciones maternas y fetales y está contraindicado en las mujeres con una disfunción sistólica que vaya más allá de la de carácter leve (fracción de eyección ventricular izquierda <40%). Los inhibidores de la ECA, los inhibidores directos de la renina, los antagonistas de aldosterona y la ivabradina están contraindicados y deben retirarse antes del embarazo o en los casos en los que se observe que una mujer está embarazada (1, 127). Se prefieren los betabloqueantes selectivos β -1, como el succinato de metoprolol, para evitar interferir en la relajación uterina y la vasodilatación periférica que se produce a través de los receptores β -2. No se ha observado que el carvedilol, un bloqueador adrenérgico α/β , se asocie a una limitación del crecimiento (128). Antes del embarazo, es aconsejable intentar un periodo de ensayo del tratamiento de varios meses sin los fármacos contraindicados, con una observación estricta de los posibles síntomas y exploraciones de imagen para determinar la función sistólica, con objeto de asegurar que no se produce un deterioro clínico.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y del shock cardiogénico en el embarazo se basa en lo indicado en las guías actuales para la insuficiencia cardíaca (1). Se recomienda el parto urgente en los casos graves y en el shock cardiogénico. Los diuréticos como furosemida, bumetanida e HCTZ se emplean para el edema pulmonar

sintomático y, como se ha mencionado antes, comportan un riesgo de reducción de la perfusión placentaria y de causar un desequilibrio electrolítico en el feto. Para la reducción de la poscarga, se emplea hidralazina junto con nitratos, en vez de inhibidores de la ECA y ARA. Tras la estabilización inicial, debe iniciarse la administración de betabloqueantes y cabe contemplar el uso de digoxina. Después del parto puede reinstaurarse el bloqueo neurohormonal (1).

Hay una escasez de datos y una carencia de guías de práctica clínica por lo que respecta al uso de fármacos inotrópicos y vasopresores en las pacientes embarazadas en estado crítico. Para el apoyo inotrópico, se ha utilizado de forma segura dopamina o dobutamina en el embarazo (119). El levosimendán, un sensibilizador al calcio, se recomienda en los casos de MCPP ya que la dobutamina puede asociarse a una progresión de la insuficiencia cardíaca en estas pacientes (129). Los vasopresores pueden comportar un riesgo de reducción del flujo sanguíneo uterino, si bien no se ha observado que la noradrenalina, que se emplea con frecuencia como fármaco vasoactivo de primera línea, afecte al feto (130).

La bromocriptina aumenta la fragmentación de la prolactina para dar lugar a una isoforma de subfragmento de prolactina de 16 kDa, con lo que fomenta la apoptosis y la inflamación, al tiempo que inhibe la angiogénesis. Se han observado resultados favorables, con una mejora de la función ventricular en las mujeres con MCPP; sin embargo, serán necesarios ensayos controlados y aleatorizados más grandes para validarlo (131). Debe administrarse una anticoagulación a las pacientes con MCPP tratadas con bromocriptina (1).

Las mujeres con un trasplante de corazón pueden optar por un embarazo tras un asesoramiento pregestacional detallado y una estratificación de su riesgo de rechazo, infección, fallo del injerto y teratogenia del tratamiento inmunosupresor. Las complicaciones que se observan con más frecuencia durante el embarazo son las de hipertensión, enfermedad tromboembólica e hiperemesis. Las modificaciones hemodinámicas y los cambios del volumen que se producen durante el embarazo afectan también a las concentraciones de las medicaciones inmunosupresoras y requieren una supervisión estricta. Los corticosteroides y los inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrólimus) y la azatioprina pueden continuarse durante el embarazo, mientras que el micofenolato mofetil debe suspenderse (132). La lactancia materna está contraindicada.

VALVULOPATÍAS

El tratamiento específico de las valvulopatías durante el embarazo queda fuera del ámbito de este artículo. Las lesiones estenóticas, como la estenosis mitral o aórtica,

son mucho peor toleradas durante el embarazo que las lesiones de insuficiencia. Debe prestarse especial atención a los efectos hemodinámicos de las lesiones estenóticas en el periodo inmediato después del parto. El tratamiento médico consiste principalmente en la administración de diuréticos para los estados congestivos y, en el caso de la estenosis mitral, un bloqueo beta para permitir un mayor llenado ventricular y una anticoagulación en presencia de FA, un trombo auricular izquierdo o una embolia previa (1). Es necesaria una intervención percutánea o quirúrgica en los casos de descompensación hemodinámica grave. Las válvulas protésicas mecánicas se comentan más adelante en el artículo.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La disección arterial coronaria es la causa más frecuente de cardiopatía isquémica en el embarazo (133). Otros mecanismos de isquemia son el espasmo, la enfermedad de Kawasaki previa, la enfermedad aterosclerótica con la mayor edad y factores de riesgo de ECV de la madre, y sustancias tóxicas como la cocaína. La aparición de este trastorno es más frecuente en el tercer trimestre o en el periodo puerperal, y la mayoría de los casos corresponden a una disección arterial coronaria, un trombo o un evento embólico (134, 135). El tratamiento inicial del infarto agudo de miocardio en el embarazo es idéntico al que se aplica fuera de la gestación. La intervención coronaria percutánea es preferible a la fibrinólisis. El tratamiento de la angina inestable incluye el empleo de tratamientos antiagregantes plaquetarios (véase más adelante), betabloqueantes o CA, heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM) y nitratos. No se recomienda el empleo de bivalirudina ni de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa debido a la falta de datos (1).

ESTATINAS Y OTROS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE DURANTE EL EMBARAZO

Los datos sobre el uso de las estatinas, inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa son contradictorios. Aunque en presentaciones de casos y revisiones retrospectivas anteriores se sugirió la existencia de una relación con efectos teratógenos, en un ensayo prospectivo, multicéntrico, observacional de mujeres embarazadas expuestas a estatinas durante el primer trimestre, no hubo un aumento significativo de la tasa de defectos congénitos graves. Sin embargo, los partos prematuros sí fueron más frecuentes (136). En una revisión sistemática más reciente, no se apreció una relación clara entre el uso de estatinas en el embarazo y las anomalías congénitas. Los autores llegaron a la conclusión de que probablemente las estatinas no sean teratógenas; sin embargo, dado que los datos y la calidad de la información

son limitados, debe evitarse el empleo de estatinas durante la gestación (137). El uso de estatinas en el embarazo continúa estando contraindicado, y el empleo de estos fármacos debe interrumpirse antes de la concepción (138, 139).

Los secuestradores de ácidos biliares (es decir, la colestiramina y el colestipol) inhiben la absorción de los lípidos a nivel intestinal y se consideran más seguros que otros fármacos hipolipemiantes, y constituyen el tratamiento de elección para la hiperlipidemia. Sin embargo, también reducen la absorción de las vitaminas liposolubles, y ello puede afectar al feto (140). Otros fármacos hipolipemiantes con posibles efectos teratogénos son el gemfibrozilo, el fenofibrato y la ezetimiba.

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO Y ANTICOAGULANTE

El embarazo se asocia a un estado de hipercoagulabilidad como consecuencia de la mayor producción de ciertos factores de la coagulación, la reducción de la actividad de la proteína S y la inhibición de la fibrinólisis (141). Las complicaciones tromboticas son una causa importante de morbilidad y mortalidad maternas (142). El riesgo de complicaciones tromboembólicas está aumentado durante todo el embarazo, alcanza un máximo en la primera semana después del parto y se mantiene elevado durante las primeras 6 semanas de puerperio. Está indicado un tratamiento anticoagulante durante el embarazo para la prevención o el tratamiento del tromboembolismo venoso, la trombofilia hereditaria, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el RCIU y las válvulas cardíacas mecánicas.

ANTICOAGULANTES La warfarina es un antagonista de la vitamina K (AVK) que atraviesa la placenta. Las recomendaciones de la guía de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* para el uso de AVK durante el embarazo se modificaron en 2014 al identificarse una relación dependiente de la dosis con un aumento de los resultados adversos (143). Las tasas de embriopatía, aborto espontáneo y mortinatalidad aumentan con dosis diarias >5 mg (144). Durante el embarazo, las mujeres portadoras de válvulas cardíacas mecánicas tienen un riesgo de trombosis valvular y de complicaciones hemorrágicas, y es preciso supervisar meticulosamente la anticoagulación. Las guías recomiendan que en las mujeres que toman >5 mg de AVK durante el primer trimestre se cambie a HBPM o heparina no fraccionada antes del final de la sexta semana de gestación, con objeto de reducir el riesgo de embriopatía. La guía de la *American Heart Association* y del *American College of Cardiology* incluye un algoritmo de manejo de la anticoagulación en las mujeres portadoras de válvulas cardíacas mecánicas durante el embarazo (**figura 2**) (143). El sín-

drome de warfarina fetal o “síndrome de Di Sala”, afecta fundamentalmente al feto en el primer trimestre, debido a que la warfarina atraviesa la placenta. Se asocia a una dismorfia facial, como la de hipoplasia nasal, anomalías esqueléticas (epífisis punteadas e hipoplasia de extremidades), anomalías del sistema nervioso central (displasia de la línea media ventral y dorsal) y anomalías cardíacas (145-147). Los efectos durante el segundo y tercer trimestre consisten en una incidencia de ~1% de anomalías oculares y del sistema nervioso central, así como en hemorragias intracraneales (1). Las mujeres tratadas con AVK durante todo el embarazo deben cambiar a una HBPM o a heparina no fraccionada a las 36 semanas de gestación, con objeto de reducir el riesgo de hemorragia fetal en el momento del parto vaginal, así como de hemorragias maternas asociadas al parto (148). Las mujeres tratadas con HBPM no son candidatas a una anestesia regional en las 24 horas siguientes a la última dosis, por lo que resulta útil un parto programado para prevenir complicaciones de sangrado derivadas de los anticoagulantes inyectables de acción prolongada. La reversión de los efectos del AVK en la madre no garantiza una reversión en el feto, por lo que si una paciente entra en proceso de parto mientras está siendo tratada con AVK, debe optarse por una cesárea para prevenir la hemorragia intraventricular fetal durante el paso por el canal del parto.

La HBPM no atraviesa la placenta, y deben supervisarse los niveles máximo y mínimo de anti-Xa de manera meticulosa durante el embarazo. Es frecuente que las mujeres presenten un riesgo máximo de complicaciones de válvulas cardíacas mecánicas en el momento de la transición del AVK a la heparina (149). Se ha descrito una trombosis de la válvula mecánica en un 4,7% de las mujeres embarazadas portadoras de este tipo de válvulas (149). En un reciente metanálisis de los resultados maternos y fetales en más de 800 mujeres con válvulas cardíacas mecánicas en las que se utilizaron diferentes estrategias de anticoagulación, Steinberg *et al.* (150) confirmaron que los AVK eran los fármacos que se asociaban a un riesgo más bajo de resultados adversos maternos, mientras que el uso de HBPM se asoció al riesgo más bajo de resultados adversos fetales.

Pueden usarse estrategias de anticoagulación alternativas en casos seleccionados. El fondaparinux es un inhibidor indirecto del factor Xa y el ACOG recomienda su empleo en presencia de una trombocitopenia inducida por heparina o de una alergia a la heparina (151). En este momento, los datos existentes son insuficientes para recomendar el uso de bivalirudina o de los anticoagulantes orales directos en las mujeres durante el embarazo.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS El ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75 a 100 mg) se emplea con frecuencia en la prevención de la preeclampsia. También se

recomienda en el segundo y tercer trimestres en las mujeres portadoras de prótesis valvulares mecánicas o biológicas (143). Sin embargo, dado el aumento del riesgo de hemorragia existente cuando se emplean en combinación con otros anticoagulantes, la nueva guía de la ESC no recomienda el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas para las válvulas mecánicas, al contrario de lo que indica la guía de AHA y ACC (1, 143). No hay evidencias que indiquen que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas aumente el riesgo de hemorragia materna o fetal, el riesgo de desprendimiento de placenta, las anomalías congénitas ni las complicaciones al realizar una anestesia raquídea durante el parto (152, 153). Debe evitarse el uso de ácido acetilsalicílico a dosis altas en las mujeres embarazadas, debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.

El clopidogrel inhibe la agregación y la activación plaquetarias al impedir la unión del fibrinógeno al receptor de difosfato de adenosina. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos adversos en el embarazo, y los datos en el ser humano son limitados (154). Puede usarse en el embarazo durante el menor tiempo posible (1). Antes de una anestesia raquídea, debe retirarse durante un periodo de 7 días, con objeto de reducir el riesgo de hematoma epidural (155). Existen pocos datos respecto al empleo del prasugrel, el ticagrelor, el abciximab o la eptifibatida, y no se recomienda su empleo (156).

TRATAMIENTOS AVANZADOS PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los notables cambios hemodinámicos que se producen en el embarazo pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca derecha, aumentar el cortocircuito derecha-izquierda en las pacientes cianóticas y pueden tener consecuencias mortales para las mujeres con hipertensión pulmonar (HP). En múltiples guías y documentos de consenso se recomienda recomendar a las mujeres con HP, y en especial con hipertensión arterial pulmonar de tipo 1, que eviten el embarazo (1, 157). En los informes de datos históricos de mujeres con HP embarazadas se indica una supervivencia muy desfavorable, con tasas de letalidad que superan a menudo el 50% en series de casos pequeñas (158). Sin embargo, a medida que se han desarrollado tratamientos médicos para la HP, ha habido ciertos avances en el tratamiento de las mujeres con HP durante el embarazo, con una mejora de los resultados, aunque todavía se deba ser prudente al respecto. En una publicación reciente del registro ROPAC hubo una mejora de los resultados en un grupo de 151 mujeres con HP. No se produjo ninguna muerte durante el embarazo, un 3,3% de las mujeres fallecieron en la primera semana después del parto, y otro 2,6% falleció en un plazo de 6 meses tras el parto (159). Sin embargo, este registro incluye mujeres con un diagnóstico de formas más leves de HP y >50% de las mujeres incluidas lo fueron en función de

datos únicamente ecocardiográficos. De hecho, fallecieron 3 de las 7 mujeres (43%) con una HP idiopática. Tan solo 9 mujeres de este registro estaban recibiendo medicación para una HP avanzada, lo cual resalta que los datos de este registro pueden corresponder a mujeres con formas menos avanzadas de HP.

En 2015, el *Pulmonar Vascular Research Institute* publicó una declaración sobre el embarazo y la HP, con recomendaciones de tratamiento basadas en un consenso (160). Estas recomendaciones incluyen el uso de prostaglandinas parenterales (treprostinilo, epoprostenol intravenoso) en las mujeres con una clase funcional (CF) IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o una disfunción VD significativa. El epoprostenol (161) ha sido el fármaco más ampliamente estudiado. Estos medicamentos pueden afectar a la agregación plaquetaria y fomentar la hemorragia.

Puede contemplarse el uso de prostaglandinas inhaladas, como el iloprost (162, 163), en mujeres seleccionadas con una función VD más conservada que se encuentren en la CF III de la OMS. En las mujeres con una función VD normal, que estén en la CF I o II, puede considerarse el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 orales (sildenafil o tadalafilo) (164). Además, se han descrito casos de embarazo con un resultado satisfactorio utilizando un tratamiento combinado de epoprostenol y sildenafil (165).

En las mujeres que presentan una hipertensión arterial pulmonar que responde a los vasodilatadores y muestran una función VD conservada, puede ser razonable continuar con el tratamiento de CA durante el embarazo. Las pacientes tratadas con anticoagulantes pueden continuar también con el tratamiento durante todo el embarazo. Por último, los bloqueadores de receptores de endotelina (por ejemplo, bosentán, ambrisentán, macitentan) no deben usarse en el embarazo debido a su potencial teratogénico (por ejemplo, malformaciones mandibulares, defectos cardíacos).

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Algunas mujeres con síndrome de Marfan (SMF) presentaban una mayor dilatación de la raíz de la aorta con un mayor riesgo de disección durante el embarazo (166). Otros síndromes aórticos de alto riesgo son los de Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos tipo IV (tipo vascular) y el síndrome osteoneurismático. Las mujeres con síndrome de Turner, que presentan con frecuencia válvulas aórticas bicúspides (VAB), coartación de aorta, hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular, pueden optar ahora por un embarazo, con técnicas de reproducción asistida, lo cual hace que se encuentren en un riesgo especialmente elevado de eventos aórticos (167). La VAB no sindrómica es un factor de riesgo para la disección de aorta durante el embarazo, pero se ha descrito que es inferior

al que se da en el SMF (168). En las pacientes con SMF y otras pacientes de alto riesgo debe realizarse un estudio diagnóstico detallado antes de la concepción, y a las mujeres que están tomando betabloqueantes para la prevención de la dilatación de la raíz aórtica se les recomienda que continúen con ello durante todo el embarazo, en especial en el tercer trimestre y en el periodo periparto. Es imprescindible un control estricto de la presión arterial en todas las aortopatías durante el embarazo. Las mujeres con un SMF y una raíz aórtica dilatada de 4,0 a 4,5 cm, una VAB superior a 5,0 cm o un síndrome de Turner con una aorta indexada de $>25 \text{ mm/m}^2$ deben recibir un asesoramiento cuidadoso de cardiología, cirugía cardíaca y medicina materno-fetal, y debe contemplarse seriamente la posibilidad de un reemplazo de la raíz antes del embarazo (1).

MEDICACIONES PARA LA REANIMACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Las medicaciones que pueden salvar la vida de la madre no deben evitarse en situaciones de urgencia, como el shock cardiogénico o la parada cardíaca. Las consideraciones a tener en cuenta después de la parada son similares a las que se aplican en las mujeres no embarazadas. Los betabloqueantes se emplean como tratamiento de primera línea para la supresión de las arritmias y el síndrome de QT largo (38).

CONCLUSIONES

La ECV es la principal causa de muertes maternas de causa no obstétrica en el embarazo. El uso de medicaciones para la ECV durante el embarazo requiere un conocimiento de los cambios fisiológicos que se producen en el embarazo y que pueden modificar las propiedades de los fármacos, así como de los efectos fetales de estas medicaciones. Un equipo multidisciplinario deberá proporcionar un asesoramiento juicioso y completo a la mujer con ECV embarazada por lo que respecta a los riesgos y beneficios del uso de medicación. A medida que continúa avanzando nuestro conocimiento de la fisiología del embarazo, la farmacología y las interacciones fetales y placentarias, mejorará nuestra capacidad de tratar los trastornos cardiovasculares maternos durante el embarazo.

AGRADECIMIENTOS Los autores agradecen al Dr. Frank Cecchin su inestimable aportación y a Abigail Moses su ayuda en la elaboración de la **ilustración central**.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Dan G. Halpern, Adult Congenital Heart Disease Program, New York University School of Medicine, The Leon H. Charney Division of Cardiology, NYU Langone Health, 530 First Avenue, HCC building 7H, New York, New York 10016, Estados Unidos. Correo electrónico: dan.halpern@nyumc.org. Twitter: @nyulangone.

BIBLIOGRAFÍA

- Regit-Azgrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017;130:366-73.
- Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004; 33:209-20.
- Kuklina E, Callaghan W. Chronic heart disease and severe obstetric morbidity among hospitalisations for pregnancy in the USA: 1995-2006. *BJOG* 2011;118:345-52.
- Ruys TP, Maggioni A, Johnson MR, et al. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol* 2014;177:124-8.
- Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000712.
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Carlson K, Millard SP. Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* 1991;78:1073-7.
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130:1003-8.
- Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1028-39.
- Pariante G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Med* 2016;13:e1002160.
- Parry E, Shields R, Turnbull AC. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970;77:900-1.
- Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 1997;33: 328-43.
- Carter BL, Garnett WR, Pellock JM, Stratton MA, Howell JR. Effect of antacids on phenytoin bioavailability. *Ther Drug Monit* 1981;3: 333-40.
- O'Hare MF, Leahey W, Murnaghan GA, McDevitt DG. Pharmacokinetics of sotalol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:521-4.
- O'Hare MF, Kinney CD, Murnaghan GA, McDevitt DG. Pharmacokinetics of propranolol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27: 583-7.
- Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:947-60.
- Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:184-7.
- Feghali M, Venkataraman R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015;39:512-9.
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014;5:65.
- Tracy TS, Venkataraman R, Glover DD, Caritis SN, for the National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obs Gyn* 2005; 192:633-9.
- Wadelius M, Darj E, Frenne G, Rane A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:400-7.
- Rogers RC, Sibai BM, Whybrew WD. Labetalol pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:362-6.
- Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:152-61.
- Davison JM, Noble MC. Serial changes in 24 hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:10-7.

25. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:209-14.
26. Little B. Water and electrolyte balance during pregnancy. *Anesthesiology* 1965;26:400-8.
27. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;24:588-95.
28. Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol* 2005;45:25-33.
29. Hurst AK, Shotan A, Hoffman K, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of atenolol during and after pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998;18:840-6.
30. Collins TF. History and evolution of reproductive and developmental toxicology guidelines. *Curr Pharm Des* 2006;12:1449-65.
31. Plank LS. Governmental oversight of prescribing medications: history of the US Food and Drug Administration and prescriptive authority. *J Midwifery Womens Health* 2011;56:198-204.
32. U.S. Food and Drug Administration. Milestones in U.S. Food and Drug Law History. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm2007256.htm>. Accessed March 6, 2018.
33. Federal Register. Part 201 (21 CFR part 201) (44 FR 37434, June 26, 1979). Available at: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf>. Accessed December 29, 2018.
34. Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health* 2017;62:308-16.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth defects-Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1-5.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Frequently Asked Questions: Miscarriage and Molar Pregnancy, August 2015. Available at: <https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq090.pdf>. Accessed March 6, 2018.
37. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
38. Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, et al. Cardiac arrest in pregnancy: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1747-73.
39. Enriquez AD, Economy KE, Tedrow UB. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:961-7.
40. 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;31:538-41.
41. Thaman R, Curtis S, Faganello G, et al. Cardiac outcome of pregnancy in women with a pacemaker and women with untreated atrioventricular conduction block. *Europace* 2011;13:859-63.
42. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997;96:2808-12.
43. Lee SH, Chen SA, Wu TJ, et al. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1995;76:675-8.
44. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-3.
45. Matsubara S, Kuwata T, Mitsuhashi T. Adenosine for maternal supraventricular tachycardia and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:794-5.
46. Duan L, Ng A, Chen W, et al. Beta-blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med* 2017;177:885-7.
47. Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, et al. Betablocker use in pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study. *Drug Saf* 2018;41:415-27.
48. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* 2013;62:375-81.
49. Van Zutphen AR, Werler MM, Browne MM, et al. Maternal hypertension, medication use, and hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol* 2014;123 Pt 1:309-17.
50. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, et al. Late pregnancy beta blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016;138:e20160731.
51. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, et al. beta-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e001185.
52. Ersbøll AS, Hedegaard M, Søndergaard L, Ersbøll M, Johansen M. Treatment with oral betablockers during pregnancy complicated by maternal heart disease increases the risk of fetal growth restriction. *BJOG* 2014;121:618-26.
53. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
54. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
55. Satgé D, Sascio AJ, Col JY, Lemonnier PG, Hemet J, Robert E. Antenatal exposure to atenolol and retroperitoneal fibromatosis. *Reprod Toxicol* 1997;11:539-41.
56. Pruyt SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:485-9.
57. Ryu RJ, Eyal S, Easterling TR, et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. *J Clin Pharmacol* 2016;56:581-9.
58. Högstedt S, Rane A. Plasma concentration-effect relationship of metoprolol during and after pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:243-6.
59. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:138-45.
60. Bateman BT, Huybrechts KF, Maeda A, et al. Calcium channel blocker exposure in late pregnancy and the risk of neonatal seizures. *Obstet Gynecol* 2015;126:271-8.
61. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008;26:24-30.
62. Cleary-Goldman J, Salva CR, Infeld JJ, et al. Verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:132-5.
63. Byerly WG, Hartmann A, Foster DE, Tannenbaum AK. Verapamil in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* 1991;20:552-4.
64. Klein V, Repke JT. Supraventricular tachycardia in pregnancy: cardioversion with verapamil. *Obstet Gynecol* 1984;63 Suppl:165-85.
65. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, Harrison EC, Elkayam U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet* 1987;12:253-91.
66. Kates RE. Calcium antagonists. *Drugs* 1983;25:113-24.
67. Shen O, Entebi E, Yagel S. Congenital hypertrophic cardiomyopathy associated with in utero verapamil exposure. *Prenat Diagn* 1995;15:1088-9.
68. El-Sayed YY, Holbrook RH Jr., Gibson R, Chitkara U, Druzin ML, Baba D. Diltiazem for maintenance tocolysis of preterm labor: comparison to nifedipine in a randomized trial. *J Matern Fetal Med* 1998;7:217-21.
69. Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:408-12.
70. Chaffman M, Brogden RN. Diltiazem. *Drugs* 1985;29:387-454.
71. Okada M, Inoue H, Nakamura Y, Kishimoto M, Suzuki T. Excretion of diltiazem in human milk. *N Engl J Med* 1985;312:992-3.
72. Soyka LF. Digoxin: placental transfer, effects on the fetus, and therapeutic use in the newborn. *Clin Perinatol* 1975;2:23-35.
73. Gonsler M, Stoll P, Kahle P. Clearance prediction and drug dosage in pregnancy. *Clin Drug Invest* 1995;9:197-205.
74. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol* 2008;84:248-53.
75. Graves SW, Valdes R Jr., Brown BA, Knight AB, Craig HR. Endogenous digoxin-immunoreactive substance in human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:748-51.
76. Saad AF, Monsivais L, Pacheco LD. Digoxin therapy of fetal superior ventricular tachycardia: are digoxin serum levels reliable? *AJP Rep* 2016;6:e272-6.

77. Rogers MC, Willerson JT, Goldblatt A, Smith TW. Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. *N Engl J Med* 1972;287:1010-3.
78. Villanova C, Muriago M, Nava F. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: pregnancy under flecainide treatment. *G Ital Cardiol* 1998;28:691-3.
79. Connaughton M, Jenkins BS. Successful use of flecainide to treat new onset maternal ventricular tachycardia in pregnancy. *Br Heart J* 1994;72:297.
80. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, Geipel A, Germer U. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:158-64.
81. Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr Cardiol* 2001;22:483-7.
82. Wren C, Hunter S. Maternal administration of flecainide to terminate and suppress fetal tachycardia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:249.
83. Kofinas AD, Simon NV, Sagel H, Lyttle E, Smith N, King K. Treatment of fetal supraventricular tachycardia with flecainide acetate after digoxin failure. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 630-1.
84. Sridharan S, Sullivan I, Tomek V, et al. Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: comparison of two drug treatment protocols. *Heart Rhythm* 2016;13:1913-9.
85. Strizek B, Berg C, Gottschalk I, Herberg U, Geipel A, Gembruch U. High-dose flecainide is the most effective treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2016;13:1283-8.
86. Capucci A, Boriani G. Propafenone in the treatment of cardiac arrhythmias. A risk-benefit appraisal. *Drug Saf* 1995;12:55-72.
87. Libardoni M, Piovani D, Busato E, Padriani R. Transfer of propafenone and 5-OH-propafenone to foetal plasma and maternal milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:527-8.
88. Santinelli V, Turco P, De Paola M, et al. Propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome at risk. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:681-5.
89. Brunozzi LT, Meniconi L, Chiocchi P, Liberati R, Zuanetti G, Latini R. Propafenone in the treatment of chronic ventricular arrhythmias in a pregnant patient. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:489-90.
90. Juneja MM, Ackerman WE, Kaczorowski DM, Sollo DG, Gunzenhauser LF. Continuous epidural lidocaine infusion in the parturient with paroxysmal ventricular tachycardia. *Anesthesiology* 1989;71:305-8.
91. Menon KP, Mahapatra RK. Paroxysmal ventricular tachycardia associated with Bell's palsy in a teenager at late pregnancy. *Angiology* 1984;35: 534-6.
92. Gregg AR, Tomich PG. Mexilitene use in pregnancy. *J Perinatol* 1988;8:33-5.
93. Sharif-Kazemi MB, Emkanjoo Z, Tavooosi A, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:e18-21.
94. Allen NM, Page RL. Procainamide administration during pregnancy. *Clin Pharm* 1993;12:58-60.
95. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:136-56.
96. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol* 2004;24:397-9.
97. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001;24:116-30.
98. Pézard PG, Boussion F, Sentilhes L, et al. Fetal tachycardia: a role for amiodarone as first- or second-line therapy? *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101:619-27.
99. Capone CA, Gebb J, Dar P, Shenoy RU. Favorable neurodevelopmental outcome in a hypothyroid neonate following intracordal amiodarone for cardioversion of refractory supraventricular tachycardia in a fetus. *J Neonatal Perinatal Med* 2014; 7: 305-9.
100. Grosso S, Berardi R, Cioni M, Morgese G. Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to amiodarone: a follow-up of two cases. *J Endocrinol Invest* 1998;21:699-702.
101. Mikovic Z, Karadzov N, Jovanovic I, et al. Developmental delay associated with normal thyroidal function and long-term amiodarone therapy during fetal and neonatal life. *Biomed Pharmacother* 2010;64:396-8.
102. Valensise H, Civitella C, Garzetti GG, Romanini C, et al. Amiodarone treatment in pregnancy for dilatative cardiomyopathy with ventricular malignant extrasystole and normal maternal and neonatal outcome. *Prenat Diagn* 1992;12:705-8.
103. Strunge P, Frandsen J, Andreasen F. Amiodarone during pregnancy. *Eur Heart J* 1988;9: 106-9.
104. Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, et al. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation* 2000;101:2721-6.
105. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:613-22.
106. 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;122:1122-31.
107. Pauli JM, Repke JT. Pitfalls with the New American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60:141-52.
108. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2014;129:1254-61.
109. Magee LA, Singer J, von Dadelszen P, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:2367-8.
110. Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, Sibai BM. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15: 1635-42.
111. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child: what is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000;2:419-36.
112. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252.
113. Fischer JH, Sarto GE, Hardman J, et al. Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:373-83.
114. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015; 39:548-55.
115. van Vliet EO, Schuit E, Heida KY. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:93.
116. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, et al. Outpatient calcium-channel blockers and the risk of postpartum haemorrhage: a cohort study. *BJOG* 2013;120:1668-76.
117. 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;1:647-9.
118. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyl dopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther* 2010;5:361-3.
119. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e50-87.
120. Gudmundsson S, Gennser G, Marsal K. Effects of hydralazine on placental and renal circulation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:415-8.
121. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955-60.
122. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smith DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride- a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:634-8.
123. Buchanan ML, Easterling TR, Carr DB. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2009;37:702-5.
124. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:17-23.
125. Olesen C, de Vries CS, Thrane N. Effect of diuretics on fetal growth: a drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:153-7.
126. Bowen ME, Ray WA, Arbogast PG, Ding H, Cooper WO. Increasing exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:291. e1-5.
127. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.

128. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J* 2016;80:2221-6.
129. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D. 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;18:1096-105.
130. Van Nimwegen D, Dyer DC. The action of vasopressors on isolated uterine arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:1099-103.
131. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671-9.
132. Abdalla M, Mancini DM. Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol* 2014;38:318-25.
133. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129:1695-702.
134. Lameijer H, Kampman MA, Oudijk MA, Pieper PG. Ischaemic heart disease during pregnancy or post-partum: a systematic review and case series. *Neth Heart J* 2015;23:249-57.
135. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005;105:480-4.
136. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG* 2013;120:463-71.
137. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2016;10:1081-90.
138. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579-82.
139. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
140. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9 Suppl. S1-122.e1.
141. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, et al. Pregnancy-related venous thromboembolism. *J Pharm Pract* 2014 Jun;27:243-52.
142. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41: 92-128.
143. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.
144. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
145. Dilli D, Oğuz S, Dilmen U. A case of congenital warfarin syndrome due to maternal drug administration during the pregnancy. *Genet Couns* 2011;22:221-6.
146. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980;243:1549-51.
147. Kumar M, Bhasker SK, Singh R, Kohli N, Kumar R. Di Sala syndrome. *BMJ Case Rep* 2012; 2012. bcr1220115291.
148. Elkayam U, Goland S. The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1116-8.
149. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132-42.
150. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2681-91.
151. Knol HM, Schulting L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;8:1876-9.
152. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
153. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-29.
154. Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation* 2015;132:1354-64.
155. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Clopidogrel treatment during pregnancy: a case report and a review of literature. *Intern Med* 2011;50:1769-73.
156. Tello-Montoliu A, Seecheran NA, Angiolillo DJ. Successful pregnancy and delivery on prasugrel treatment: considerations for the use of dual antiplatelet therapy during pregnancy in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:348-51.
157. Pieper PG, Lameijer H, Hoendermis ES. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:579-91.
158. Bassily-Marcus AM, Yuan C, Oropello J, Manasia A, Kohli-Seth R, Benjamin E. Pulmonary hypertension in pregnancy: critical care management. *Pulm Med* 2012;2012:709407.
159. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. 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;18:1119-28.
160. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5:435-65.
161. Tabarsi N, Levy R, Rychel V, et al. Pregnancy among women with pulmonary arterial hypertension: a changing landscape? *Int J Cardiol* 2014;177:490-1.
162. Elliot CA, Stewart P, Webster VJ, et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:168-73.
163. Horng M, Mohammad I, Smith ZR, Awdish RL, Cajigas HR. Inhaled iloprost for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) during pregnancy: a case report. *Pharmacotherapy* 2016;36:e142-7.
164. Curry RA, Fletcher C, Gelson E, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy—a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG* 2012;119: 752-61.
165. Goland S, Tsai F, Habib M, Janmohamed M, Goodwin TM, Elkayam U. Favorable outcome of pregnancy with an elective use of epoprostenol and sildenafil in women with severe pulmonary hypertension. *Cardiology* 2010;115:205-8.
166. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1995;123:117-22.
167. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003;80:498-501.
168. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:309-14.

PALABRAS CLAVE medicaciones cardiovasculares, gestación, farmacocinética, embarazo