

COMENTARIO EDITORIAL

Uso de medicación para las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo

Luz Teresa Cabral Gueyraud, MD, FACC,^a Gustavo Lorenzo Escalada Lesme, MD, FACC^b

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las causas más frecuentes de mortalidad materna durante el embarazo (1-2%) representando el 15,5% de las muertes en el mencionado grupo en países desarrollados como los Estados Unidos. Dan G. Halpern *et al.* (1), analizan y hacen una revisión exhaustiva de este tema, mirando las condiciones que conllevan a éstas cifras las cuales nos conducen a fenómenos basados en factores sociales como ser las mujeres en edad cada vez más avanzada que se embarazan, la creciente población de las mismas en edad reproductiva supervivientes a cardiopatías congénitas producto del desarrollo de terapéuticas cada vez más eficientes, así como el incremento de la carga de ECV en la población global, secundaria al aumento de factores de riesgos cardiovasculares (FRC) como la hipertensión arterial (HTA), obesidad, dislipemias y sedentarismo, reflejo de un estilo de vida acelerado de tiempos modernos (1-2).

La exposición tan clara de la intrincada fisiología adaptativa ante el embarazo que tiene la mujer sin patología alguna en el sistema cardiovascular que Sanghavi M. *et al.* ya lo habían publicado, pero que en este artículo descubriremos como las mismas generan condiciones fisiopatológicas que dificultan la adaptación fisiológica magnificando los mecanismos cardiovasculares fisiopatológicos pre-existentes o incipientes llevando a desarrollar ECV que ponen en riesgo la salud de la madre y el niño (3-4).

Es importante resaltar las alteraciones de la acción de ciertos fármacos producto de la condición fisiológica del embarazo, que se refleja en el cambio de la farmacodinamia y farmacocinética, provocando la necesidad de adecuación, así como una limitación en el uso de dichos productos debido a los efectos tóxicos/teratogénicos potenciales sobre el feto condicionando las estrategias terapéuticas convencionales.

El artículo resalta los condicionamientos que existen en la realización de estudios farmacológicos controlados

en este grupo de pacientes siendo esta una situación que no favorecen a la generación de evidencias contundentes para el uso de fármacos para el manejo de las ECV durante el embarazo.

Comentan y explican como la FDA en el 2015 genera un sistema de etiquetado narrativo obligatorio para los fármacos que hacen hincapié a lo ya descrito, es decir a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de las drogas y su potencial toxicidad secundaria (1-5-6-7-8-18-19-20).

Es por dichas razones que el abordaje farmacológico de las ECV durante el embarazo toma un matiz especial, al conjugar los cambios fisiológicos, las evidencias en el manejo clínico, y en especial la evaluación minuciosa de las terapéuticas farmacológicas, así como la experiencia profesional integradas a un trabajo en equipo que es crucial para el éxito.

Un claro ejemplo de lo mencionado, se observa en la exposición del tratamiento de las arritmias durante el embarazo, en donde se propone la participación de un electrofisiólogo experto a ser posible, para la elección terapéutica ideal ya sea farmacológica o las cardioversiones eléctricas que tienen una alta tasa de efectividad cuando las condiciones hemodinámicas lo requieran, siendo las mismas seguras para el feto.

En el uso de los medicamentos antiarrítmicos que poseen en su gran mayoría, afectaciones maternas y fetales, nos muestran toda la gama con sus diferentes grados de indicaciones y contraindicaciones, como por ejemplo la adenosina, bloqueadores beta (BB), o el verapamilo etc., sugiriendo al sotalol o flecainida que podrían ser considerados en mujeres sin anomalías estructurales cardíacas, pero que la amiodarona casi nunca debería ser utilizado y que la digoxina, es una terapia de primera línea opcional para el control del ritmo en condiciones ideales de uso (9-12).

Otras patologías que resaltan, es la hipertensión arterial (HTA) la cual complica del 5 al 10% los embarazos y

^aEncargada de la Dirección de Cardiología del Hospital Nacional de Itaugua-Paraguay. Staff del Servicio de Cardiooncología del Instituto Nacional del cáncer "Prof. Manuel Riveros", Paraguay. Presidente de la Sociedad Paraguaya de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; ^bJefe de Servicio de Cardiología Clínica del Hospital Nacional de Itaugua-Paraguay. Staff del Servicio de Cardiooncología del Instituto Nacional del cáncer "Prof. Manuel Riveros", Paraguay. Secretario Científico de la Sociedad Paraguaya de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

está relacionada a complicaciones obstétricas y fetales. En estas circunstancias la premura en intervenir y acompañar la medicación con un plan de cuidados combinados determinará el éxito, ya desde el planear el embarazo considerando que la HTA crónica es un factor negativo para complicaciones; Seely EW *et al.* ya habían mencionado que el uso de antihipertensivos solamente no ha demostrado reducir el riesgo de la preeclampsia (13) o potenciales afectaciones al feto (14-15).

En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología se propuso que los agentes antihipertensivos de primera línea de elección para la HTA crónicas y la hipertensión gestacional incluyen labetalol oral, nifedipina y metildopa (1). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA), inhibidores directos de la renina, están contraindicados en el embarazo, y deben ser suspendidos en el período previo a la concepción, a raíz de múltiples efectos secundarios y efectos teratogénicos y complicaciones que derivarían en muerte fetal.

La espirolactona y la eplerenona están contraindicados debido a sus efectos antiandrogénicos sobre el feto masculino en el primer trimestre y la evidencia de teratogénesis en un modelo de estudios con ratas (14).

Sin dudas, el manejo de las miocardiopatías y la insuficiencia cardíaca (IC) en el embarazo ponen a prueba la pericia del cardiólogo, ya sea en patologías pre-existentes, donde las limitaciones del tratamiento convencional se ven restringidas desde el punto de vista farmacológico (2, 16-17) o ante el inicio de los síntomas de insuficiencia cardíaca que ameriten el diagnóstico precoz como en las miocardiopatías peri-parto, en este tópico deberíamos investigar la presencia de FRCV, presencia de ECV (18) así como aspectos obstétricos que se vuelve crucial para dicho fin. El manejo farmacológico con IECA, BRA, inhibidores directos de renina, antagonistas de la aldosterona e ivabradina están contraindicados y deben ser suspendidos antes del embarazo o al constatarse que la mujer está embarazada (1, 16). β_1 bloqueadores selectivos, tales como el succinato de metoprolol, se puede utilizar para evitar la interferencia con la relajación uterina mediada por los β_2 y la vasodilatación periférica.

El artículo propone, además, una estrategia, el de intentar un período de prueba de varios meses sin los agentes contraindicados antes del embarazo asegurándonos de que no exista un deterioro de la clase funcional en forma progresiva, o en la función del ventrículo izquierdo.

Para el uso de diuréticos sugieren en el caso de la IC avanzada a la furosemida, bumetanida y la hidroclorotiazida sin olvidar el riesgo de la disminución de la perfusión placentaria y el desequilibrio electrolítico en el feto como posibles complicaciones; para la reducción de la poscarga, la hidralazina más nitratos son la indicación. La digoxina continúa vigente como opción también (2).

Otra patología revisada es la Cardiopatía Isquémica (CI) que aparece frecuentemente en el tercer trimestre del embarazo siendo la disección de la arteria coronaria la presentación más habitual, también se ve por espasmos coronarios, o menos frecuentemente las secundarias a patologías como el Kawasaki (18). El artículo propone que el tratamiento para estas patologías debería ser el de tipo intervencionista por sobre el farmacológico.

La carga aterosclerótica en la población general nos obliga al uso de las estatinas para la reducción del riesgo cardiovascular (RCV) y presentan datos de un estudio prospectivo demostrando que inducen al parto prematuro, por lo mencionado ellas están contraindicadas prudentialmente en el embarazo y su uso debe interrumpirse si existe intención de embarazo (19).

Otros fármacos a ser utilizados en la CI y el embarazo son los antiagregantes donde la aspirina a dosis baja que no presenta eventualidad alguna salvo su administración a altas dosis donde presentan complicaciones de carácter hematológico y al cierre prematuro del conducto arterioso. El Clopidogrel tiene una muy limitada evidencia de seguridad en el feto por lo que su uso es desaconsejado en esta situación (2, 25-26).

Un tópico tratado muy interesante por las dificultades propias, es la terapia de anticoagulación durante el embarazo, con indicación para la prevención o tratamiento del tromboembolismo venoso, trombofilia hereditaria, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, y válvulas cardíacas mecánicas. Se expone ampliamente a los anticoagulantes inhibidores de la Vitamina K (AVK) y las malformaciones y complicaciones que ella produce, siendo el primer trimestre de gestación el período más sensible a los efectos indeseables de dichos fármacos en donde en el caso por ejemplo de mujeres embarazadas portadoras de válvulas mecánicas cardíacas la utilización de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se muestra como una opción obligada, considerando el riesgo de posibles trombosis durante la transición entre los dos tipos de anticoagulantes así como otras posibles complicaciones (20-22, 25-26).

En esta publicación hacen mención la estratificación de riesgo de la Organización Mundial de la Salud (WHO) en grupos de riesgo, en donde la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) tienen un peso gravitante.

Mencionan el consenso publicado en el 2015 por el Pulmonary Vascular Research Institute sobre el embarazo y la Hipertensión Pulmonar (27). Estas recomendaciones incluyeron el uso de prostaglandinas parenterales el epoprostenol que ha sido el más ampliamente estudiado (27-28). Así como las Prostaglandinas inhaladas, como el iloprost y la fosfodiesterasa 5 (sildenafil o tadalafil). Por último, los bloqueadores de los receptores de endotelina el bosentan, ambrisentan, macitentan (2-27).

En conclusión, el artículo que comentamos (1) expone una revisión muy amplia sobre el tratamiento de las

ECV en el embarazo como causa de muerte maternas no obstétricas y su tratamiento, con un enfoque reflexivo, logrando abarcar todos los aspectos de este capítulo, teniendo en cuenta que la información sobre los efectos de las drogas sobre el feto y la madre están muy limita-

dos; por tanto la evidencia, la experiencia y especialmente el “trabajo en equipo” contextualizados a la realidad de cada paciente proponen como la manera más eficiente y eficaz para el tratamiento de las ECV en las embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Dan G. Halpern, MD, Catherine R. Weinberg, MD, Rebecca Pinnelas, MD, et al. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy, JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:457-76
- 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.
- Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000712.
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130:1003-8.
- Laura E. Riley, MD, Alison G. Cahill, MD, MSCI, Richard Beigi, MD, MSc et al. Improving Safe and Effective Use of Drugs in Pregnancy and Lactation: Workshop Summary. *Am J Perinatol*. 2017 Jul; 34(8): 826-832
- Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 May; 20(3):209-14. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
- Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health* 2017; 62:308-16.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
- Enriquez AD, Economy KE, Tedrow UB. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:961-7.
- Saad AF, Monsivais L, Pacheco LD. Digoxin therapy of fetal superior ventricular tachycardia: are digoxin serum levels reliable? *AJP Rep* 2016;6:e272-6.
- 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.
- 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.
- Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2014;129:1254-61.
- 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.
- 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.
- 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.
- Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Betablockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J* 2016; 80:2221-6.
- 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.
- Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG* 2013;120:463-71.
- 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.
- 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.
- Kumar M, Bhasker SK, Singh R, Kohli N, Kumar R. Di Sala syndrome. *BMJ Case Rep* 2012; 2012. bcr1220115291.
- 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.
- 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.
- Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation* 2015;132:1354-64.
- Tello-Montoliu A, Secheran 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.
- 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.
- 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.