

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Enfermedad valvular mitral y embarazo: una amenaza latente

## Mitral Valve Heart Disease and Pregnancy: A Latent Threat / Doença valvular mitral e gravidez: uma ameaça latente

Evert Jiménez Cotes<sup>1</sup>, Andrés Zapata-Cárdenas<sup>2</sup>

### RESUMEN

La enfermedad valvular mitral durante el embarazo supone un riesgo tanto para las maternas como para el feto. Esta lesión valvular puede causar limitaciones físicas graves e, incluso, la muerte. Debido a que el diagnóstico se hace durante la gestación hasta en el 50% de los casos, aumenta la probabilidad de un resultado adverso. El manejo clínico implica un gran reto debido a que los cambios hemodinámicos durante el embarazo, parto y post-parto, representan riesgos únicos para este grupo de pacientes, lo que puede provocar descompensación clínica como insuficiencia cardíaca, arritmias y la muerte materna.

**Palabras clave:** enfermedades de las válvulas cardíacas; embarazo; complicaciones del embarazo; anticoagulantes.

### ABSTRACT

Mitral valve heart disease during pregnancy is a real risk both for the mother and fetus. This valve lesion can result in severe physical limitations or even death. Because the disease is diagnosed during gestation in up to 50% of cases, the probability of an adverse outcome increases. Clinical management poses a challenge because the hemodynamic changes during pregnancy, childbirth, and postpartum represent unique risks for this group of patients, which could cause clinical decompensation, such as heart failure, arrhythmia, and maternal death.

**Keywords:** heart valve diseases; pregnancy; pregnancy complications; anticoagulants.

### RESUMO

A doença valvular mitral durante a gravidez supõe um verdadeiro risco para as maternas como para o feto, esta lesão valvular pode causar limitações físicas graves e inclusive a morte. Devido a que o diagnóstico se faz durante a gestação até no 50% dos casos, a probabilidade de um resultado adverso aumenta. O manejo clínico implica um grande reto devido a que as mudanças hemodinâmicas durante a gravidez, parto e pós-parto, representam riscos únicos para este grupo de pacientes, o que pode provocar descompensação clínica como insuficiência cardíaca, arritmias, e a morte materna.

**Palavras chave:** doenças das valvas cardíacas; gravidez; complicações na gravidez; anticoagulantes.

Fecha de recibido:

19 de Julio de 2012

Fecha de aprobación:

26 de febrero de 2013

1. Estudiante de pregrado, monitor docente de Biología molecular, Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
2. Médico, Residente Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

**Dirección de correspondencia:** Evert Armando Jiménez Cotes. Correo electrónico: Evert\_sp@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad valvular cardíaca ha experimentado cambios epidemiológicos en las últimas décadas. En los países industrializados, las cardiopatías congénitas son más prevalentes (75%) que la enfermedad valvular reumática (20%); mientras que en los países en vía de desarrollo, la enfermedad valvular reumática sigue siendo la principal causa de muerte de origen cardíaco relacionada con el embarazo. Ésta se presenta en el 60%-80% de las mujeres con enfermedad cardíaca, en comparación con los trastornos congénitos valvulares en el 10% al 30%<sup>1</sup>. Actualmente, son pocos los estudios que hacen referencia a la valvulopatías en las gestantes, pero se sabe que la estenosis mitral (EM) es una enfermedad frecuente durante el embarazo<sup>2,3</sup>.

Una de las principales funciones de las válvulas cardíacas es garantizar el flujo de sangre en sentido anterógrado para evitar su flujo desde los ventrículos hacia las aurículas (válvulas aurículo-ventrículos) o desde los grandes vasos a los ventrículos (válvulas aórtica y pulmonar) en sístole y en diástole, respectivamente. Estas válvulas poseen un soporte estructural dado por los músculos papilares y cuerdas tendinosas que dan estabilidad a las valvas durante la sístole ventricular. Las válvulas cardíacas están compuestas por capas duras y flexibles de tejido fibroso cubierto por endotelio. En algunas ocasiones estas válvulas pueden lesionarse y cicatrizar, lo que produce alto contenido de colágeno, fibrosis, acortamiento y endurecimiento de las hojas valvulares. Esto produce una inapropiada apertura, estrechamiento del orificio de salida y, finalmente, un aumento de la resistencia y cambios en el flujo sanguíneo que lesionan el endotelio valvular y cardíaco.

La Enfermedad Mitril Reumática (EMR), es la enfermedad valvular más prevalente durante el embarazo<sup>4-6</sup>. Debido a que el diagnóstico se hace durante la gestación hasta en el 25% al 50% de los casos, la probabilidad de un resultado adverso aumenta y se relaciona con el tipo y severidad de la enfermedad valvular materna, las alteraciones resultantes de la capacidad funcional, función ventricular izquierda y la presión pulmonar<sup>7,8</sup>.

Los controles prenatales, con énfasis cardiovascular durante el embarazo, son de gran ayuda porque permiten conocer el estado funcional de la madre y predecir complicaciones futuras. Se ha demostrado que la presencia de una cardiopatía asociada con el embarazo aumenta riesgo de morbimortalidad del binomio madre-hijo, con una mortalidad fetal de aproximadamente un 25% cuando la madre tiene una clase funcional NYHA 4<sup>9</sup>.

## Cambios fisiológicos

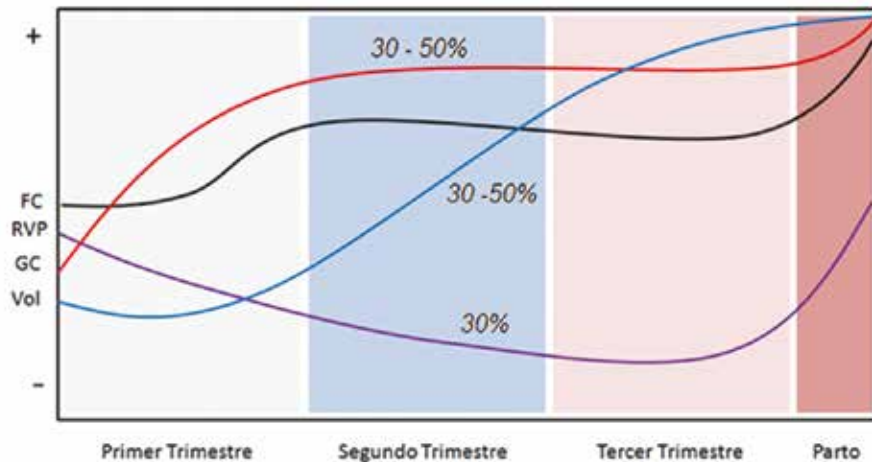
Durante el embarazo la mujer es sometida a diversos cambios fisiológicos que, en el contexto de una cardiopatía, podrían conducir a complicaciones del binomio citado. Los cambios hemodinámicos comienzan desde el primer trimestre, con un pico máximo entre las 30 a 34 semanas, se incrementa la volemia entre un 40% y 50%<sup>10</sup>. Durante el primer trimestre del embarazo aumenta el flujo sanguíneo renal, al igual que la tasa de filtración glomerular y, de esta manera, la filtración de sodio se aumenta aproximadamente en un 50%. Simultáneamente, hay una disminución de la resistencia vascular periférica, con el incremento consecuente de la frecuencia cardíaca, lo que produce un aumento del 30% al 50% del gasto cardíaco, que logra retornar a la normalidad sólo unos días después del parto<sup>11,12</sup>. En el postparto inmediato aumenta el gasto cardíaco debido al aumento del volumen circulatorio que genera la contracción uterina y se eleva la precarga cardíaca.<sup>13</sup> (Figura 1).

Durante el embarazo se produce un estado de anemia relativo (dilucional), debido al aumento del volumen plasmático<sup>14</sup>. Desde el punto de vista neuro-hormonal, la síntesis de renina, angiotensina, el péptido natriurético atrial y el péptido natriurético cerebral, también se incrementan durante el embarazo. Al igual que se induce un estado de hipercoagulabilidad, debido al aumento en la concentración plasmática de fibrinógeno, factores VII, VIII, X, el inhibidor del activador del plasminógeno y disminución en la concentración de proteína C y S y se aumenta la adherencia plaquetaria, lo que, finalmente, eleva el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos y, aún más cuando se suman factores como la enfermedad valvular y particularmente en las mujeres portadoras de prótesis valvular mecánica (PVM)<sup>14-16</sup>.

## Fisiopatología

La EM impide el flujo de sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo durante la diástole. El estrechamiento del área valvular, a menos de 2,5 cm<sup>2</sup>, por lo general se produce antes del desarrollo de los síntomas, posteriormente, se empiezan a evidenciar síntomas de bajo gasto como la disnea desencadenada por el ejercicio, el estrés emocional, infecciones y el embarazo, se disminuye la tolerancia al esfuerzo, seguida de disnea paroxística nocturna y ortopnea por el aumento de la presión venosa pulmonar<sup>17</sup>.

A medida que disminuye el tamaño valvular, aumenta el gradiente diastólico a través de la válvula mitral y aumenta la presión en la aurícula izquierda, lo que se refleja en el sistema venoso y desencadena disnea y, posteriormente, edema pulmonar. Este último se presenta cuando



**Figura 1.** Cambios hemodinámicos del embarazo. FC (frecuencia cardíaca), RVP (resistencia vascular periférica), GC (gasto cardíaco), Vol (volemia).

la presión venosa capilar pulmonar llega a cifras de 30 a 35mmHg, causa trasudación de líquido al espacio intersticial, al igual que hemoptisis debido a la ruptura de pequeñas venas bronquiales<sup>16</sup>. La curva que relaciona el volumen con las presiones ventriculares muestra que, a medida que se establece la EM, disminuye el volumen diastólico final. De igual forma, la fracción de eyección y, en consecuencia, el gasto cardíaco. Lo anterior se traduce en un desplazamiento de la curva a la izquierda. (Figura 2).

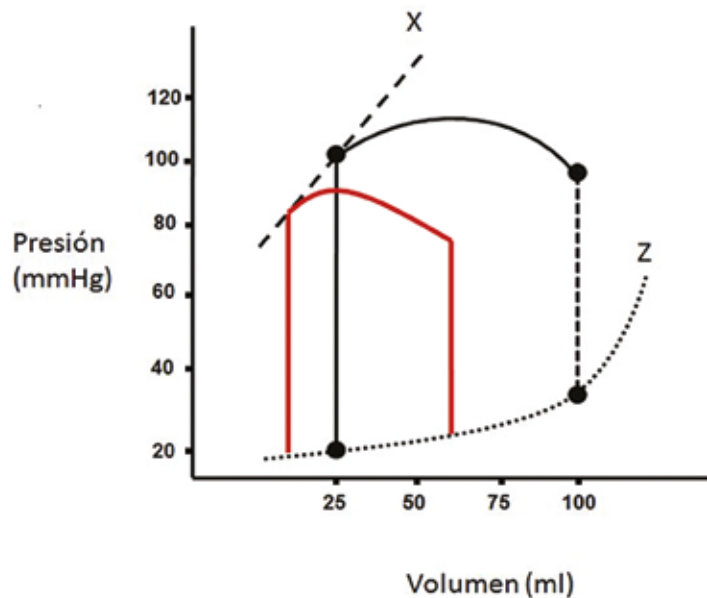
Las arteriolas pulmonares pueden reaccionar con fenómenos de vasoconstricción, hiperplasia de la íntima e hipertrofia medial, lo que produce hipertensión pulmonar. Sólo en pacientes con avanzada EM se observaría un incremento en el tamaño de la aurícula y ventrículo derecho secundario a hipertensión pulmonar. En algunos pacientes con EM crónica, no se produce edema pulmonar porque la membrana basal alveolar presenta un mayor engrosamiento y hay disminución en la permeabilidad microvascular pulmonar<sup>16,18</sup>.

Cuando la estenosis mitral no puede ser compensada, se generan signos de falla cardíaca como hipoperfusión por la deficiencia en el llenado ventricular, depresión de la función ventricular izquierda y disminución del gasto cardíaco.

### Valvulopatía en el embarazo

La EM es la valvulopatía más frecuente durante el embarazo, puesto que corresponde al 90% de las lesiones valvulares estudiadas durante la gestación<sup>4</sup>. Esta lesión valvular puede causar limitaciones físicas graves e, incluso, la muerte. Conlleva un número alto de complicaciones materno-fetales, como fibrilación auricular, fenómenos tromboembólicos, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca congestiva, fallecimiento materno y sufrimiento fetal<sup>19</sup>. La mortalidad materna asociada con la estenosis mitral, se puede estratificar de

**Figura 2.** Curva de Volumen-presión ventricular izquierda: representa los cambios hemodinámicos en presencia de estenosis mitral. Negro (Curva normal), Rojo (Curva EM), X (Relación volumen-presión sistólica final), Z (Relación volumen-presión diastólica final).



acuerdo con la New York Heart Association (NYHA) como: clase I, 0.1%; clase II, 0.3%; clase III, 5.5%, y la clase IV el 6.0%. La mayoría de los pacientes se presenta en clase I o II, pero de un 12% a un 25% de los pacientes lo hace en clase III o IV<sup>20</sup>.

La EM es mal tolerada cuando el área valvular es <1.5 cm<sup>2</sup>, incluso, en pacientes previamente asintomáticas. La disnea empeora entre el tercer y quinto mes del embarazo, período que corresponde al aumento del gasto cardiaco. La persistencia de la disnea o la hipertensión pulmonar se asocian con un elevado riesgo de complicaciones durante el parto, lo que supone una amenaza para la vida de la madre y el feto<sup>4,17,21,22</sup>. En pacientes con estenosis mitral significativa, el daño del aparato valvular puede conducir a la insuficiencia cardíaca congestiva y edema agudo de pulmón en el tercer trimestre del embarazo, durante el parto o en el puerperio, como consecuencia de la sobrecarga de volumen, especialmente cuando el área valvular es menor o igual a 1 cm<sup>2</sup><sup>3,8,23</sup>. El primer episodio de edema agudo de pulmón se presenta alrededor de la semana 30 en el 60% de las pacientes, lo que coincide con el pico máximo de volumen vascular. El 20% de estos casos ocurre en presencia de taquiarritmias auriculares<sup>24</sup>.

El parto, el alumbramiento y el posparto inmediato, son los momentos de mayor riesgo de muerte<sup>16,25</sup>. Complicaciones como la fibrilación auricular favorece la formación de trombos e incrementa la mortalidad materna por eventos tromboembólicos<sup>26</sup>.

### Manejo clínico y quirúrgico

El embarazo supone un problema en las mujeres con valvulopatías. En caso de lesiones significativas, es aconsejable tratarlas antes de un eventual embarazo. El tratamiento de la enfermedad valvular cardíaca, durante el embarazo, ya sea médico o intervencionista, está indicado cuando la lesión valvular es severa y de acuerdo con la clase funcional (NYHA) de la paciente<sup>16</sup>.

El manejo clínico implica un gran reto. La valoración y el control, por parte de equipos médicos especializados (cardiólogo, internista, obstetra, neonatólogo y anestesiólogo) deben hacerse con el fin de brindar un excelente tratamiento y minimizar los riesgos. Durante el primer semestre se debe realizar ecocardiografías, inicialmente al tercer y quinto mes y, luego, de forma mensual para valorar el gradiente transvalvular y la presión pulmonar. Se debe limitar el uso de radiografía de tórax y cuando sea absolutamente necesario, se debe acompañar de una protección adecuada del abdomen. La tomografía computarizada (TC) está contraindicada por las dosis de radiación, pero durante la gestación se puede realizar una resonancia magnética (RM). El uso de cateterización

cardíaca debe restringirse a las intervenciones y proteger adecuadamente el abdomen<sup>27</sup>.

El tratamiento médico debe tener en cuenta los riesgos para el feto. Los bloqueadores beta son seguros en el embarazo, reducen la frecuencia cardíaca materna y controlan los síntomas, pero pueden inducir bradicardia neonatal y retraso en el crecimiento; en estos casos es preferible el atenolol o metoprolol, asociados con diuréticos<sup>16,28</sup>. Las dosis deben adaptarse a los síntomas y la presión arterial pulmonar. Los fármacos agonistas beta-adrenérgicos están contraindicados. Los diuréticos evitan el edema pulmonar y la congestión venosa pasiva. Pueden ser utilizados en dosis bajas para evitar hipoperfusión útero-placentaria<sup>16,27</sup>. Si se usan vasodilatadores se deben tener en cuenta las contraindicaciones de los IECA y los ARA-II. Cuando se confirma que la valvulopatía es de origen reumático, se hace tratamiento con penicilinas y, si anteriormente la paciente recibía penicilina como profilaxis, se debe continuar el tratamiento durante el embarazo. La eritromicina, al igual que la penicilina, se considera segura durante el embarazo<sup>29</sup>.

El parto vaginal, con el uso de anestesia epidural, es preferible sobre la cesárea. Esta última sólo se debe llevar a cabo cuando hay indicaciones obstétricas específicas. El trabajo de parto se asocia con un incremento de 8 a 10 mm Hg en la presión de cuña de la aurícula izquierda y pulmonar, por lo que el monitoreo hemodinámico con catéteres arteriales pulmonares se ha utilizado con éxito antes y durante el parto para facilitar un mejor control hemodinámico en mujeres con enfermedad valvular avanzada<sup>16</sup>.

En caso de disnea persistente o hipertensión arterial pulmonar, a pesar del tratamiento médico, se debe realizar terapia percutánea o intervenciones quirúrgicas. La valvulotomía percutánea con balón, la reparación valvular quirúrgica o el reemplazo valvular, son de elección para el manejo de las estenosis valvulares. Se recomienda realizar valvulotomía mitral percutánea (VMP) cuando existen condiciones anatómicas favorables o, en caso de duda, sobre el seguimiento<sup>16,30-32</sup>.

La VMP, mediante catéter con balón, se considera un método no quirúrgico seguro y de elección para el tratamiento de la EM. Permite el alivio inmediato de los síntomas, sin toracotomía y con mejoría hemodinámica en la mayoría de las pacientes con un área valvular igual o mayor a 1.50 cm<sup>2</sup>, lo que reduce la tasa de complicaciones fetales<sup>33,34</sup>. Por el contrario, la valvuloplastia mitral quirúrgica conlleva una tasa de mortalidad fetal entre el 1.8 y el 10%, debido, en la mayoría de los casos, al uso de circulación extracorpórea, que es, prácticamente, del 100% cuando la intervención se lleva a cabo de extrema urgencia en caso de edema agudo de pulmón<sup>19,35-39</sup>. Sin embargo, en algunos países, se han reportado beneficios

cuando realizan comisurotomía quirúrgica cerrada en embarazadas<sup>16,40</sup>.

La VMP se puede efectuar durante el embarazo después de la semana veinte, en centros experimentados, con precauciones específicas para acortar el tiempo del procedimiento y reducir el peligro por la radiación, en especial, con una protección abdominal<sup>8,16</sup>.

En algunos casos se debe considerar la posibilidad de interrumpir precozmente el embarazo. Algunas de las condiciones en las que se debe pensar en interrumpir el embarazo<sup>27</sup>, son: la disfunción ventricular izquierda severa (fracción de eyección <40%), y la valvulopatía estenótica sintomática grave, que no puede tratarse con procedimientos percutáneos.

### Portadoras de PVM

En casos de embarazos en pacientes portadoras de PVM, el tratamiento anticoagulante supone un grave problema porque hay un riesgo aumentado de trombosis protésica y de embriopatía fetal, si se utilizan anticoagulantes orales en el primer trimestre de embarazo<sup>12</sup>.

El remplazo valvular cardiaco está indicado cuando las pacientes con enfermedad valvular tienen síntomas severos de insuficiencia cardiaca y disminución en la calidad de vida<sup>16</sup>. Debido al estado de hipercoagulabilidad en el embarazo, las mujeres con PVM están en riesgo de padecer eventos tromboembólicos, con una incidencia que va de 7.5 a 23%. La mayoría de estos eventos se presenta como trombosis de la válvula, con una tasa de mortalidad resultante de hasta del 40%<sup>41</sup>.

Actualmente no hay consenso acerca de cuál debe ser la mejor terapia anticoagulante para las gestantes portadoras de PVM. La warfarina es más eficaz en la prevención de complicaciones tromboembólicas, pero causa morbilidad y mortalidad fetal, mientras que la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina, con bajo peso molecular (HBPM) tienen buenos resultados fetales, pero el riesgo de complicaciones tromboembólicas es más alto<sup>42,43</sup>. HBPM no se recomienda administrar a pacientes embarazadas con PVM, a menos que se monitoreen los niveles del factor anti-Xa, 4 a 6 h, después de la administración<sup>44</sup>. La utilización de warfarina a lo largo de la gestación está recomendada luego de la semana 12 hasta la semana 36, cuando la dosis es 5 mg/día. Luego de la semana 36 la warfarina debe remplazarse por HNF intravenosa porque se considera el tratamiento más seguro<sup>45-47</sup>. El uso de warfarina después de la sexta semana se asocia con embriopatías, abortos espontáneos, hemorragias en la madre y el bebé, con unas probabilidades entre 5% y 65%<sup>46,48-49</sup>. Las mujeres que necesitan menos de 5 mg de warfarina probablemente tienen un bajo riesgo de embriopatía por warfarina<sup>43,50</sup>.

Como alternativa, la aspirina puede aumentar la eficacia de la terapia anticoagulante y limita el riesgo trombotico y hemorrágico con dosis menores de 100 mg/día. El riesgo de esta terapia combinada puede ser superior al beneficio en los pacientes con un riesgo elevado de hemorragia, como aquellos con historia de hemorragia gastrointestinal<sup>44,51</sup>.

Aún no hay datos disponibles sobre el uso de otros tratamientos anticoagulantes. Si se utiliza HNF, se recomienda hacer controles frecuentes del tiempo de tromboplastina parcial activado, que debe estar entre 2 y 3<sup>10</sup>. Si la anticoagulación es inadecuada en el embarazo, la madre está en alto riesgo de trombosis y tromboembolismo<sup>52</sup>. En un estudio con pacientes portadores de PVM, el 23% de los pacientes que no recibió profilaxis, o profilaxis sólo con agentes antiplaquetarios, padeció eventos tromboembólicos<sup>53</sup>.

Si en el embarazo se utiliza enoxaparina u otras HBPM, se deben suspender 24 horas antes de aplicar la anestesia epidural para evitar el riesgo de hematoma epidural<sup>54</sup>. Debido a la vida media larga de HBPM, ésta debe ser cambiada en la semana 36 de gestación por HNF y la terapia se suspende por lo menos de 4 a 6 horas antes del parto. HNF o HBPM se pueden reiniciar 6 horas después del parto, de acuerdo con las circunstancias en las que se encuentre la paciente. La warfarina se puede reiniciar luego del parto por el bajo riesgo de hemorragia<sup>5</sup>.

De los nuevos anticoagulantes orales, el dabigatrán no cruza la barrera placentaria, mientras que el rivaroxabán presenta niveles bajos en placenta. Respecto al fondaparinux, aún no hay suficiente información que avale su uso en el embarazo<sup>51</sup>.

### CONCLUSIONES

La EM es la valvulopatía más frecuente durante el embarazo. El manejo clínico implica un gran reto porque los cambios hemodinámicos en el embarazo, parto y postparto, representan riesgos únicos para este grupo de pacientes, lo que puede provocar descompensación clínica como insuficiencia cardiaca, arritmias y la muerte materna. Actualmente, no hay pruebas suficientes que definan el tratamiento más eficaz de la enfermedad valvular durante el embarazo para mejorar la salud materna y los resultados neonatales. ■

### DECLARACIÓN CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Thilén U, Olsson SB. Pregnancy and heart disease: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;75:43–50.
2. Soler Soler J, Galve E. Valve disease, worldwide perspective of valve disease. *Heart.* 2000;83(6):721-5.
3. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, *et al.* Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001;104(5):515-21.
4. McFaul PB, Dornan JC, Lamki H, Boyle D. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; 95: 861-867.
5. Roeder HA, Kuller JA, Barker PC, James AH. Maternal valvular heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(9):561-71.
6. Fennira S, Rejeb MA, Ellouze Y, Khaldi H, Ouertani W, Tellili S, *et al.* Heart diseases in pregnant women. *Tunis Med.* 2008 Jun;86(6):584-90.
7. Burlew BS. Managing the pregnant patient with heart disease. *Clin Cardiol.* 1990; 13(11):757-62.
8. Reimold SC, Rutherford JD. Clinical practice. Valvular heart disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 2003;349(1):52-9.
9. Brady K, Duff P. Rheumatic heart disease in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1989;32(1): 21-40
10. Van Oppen AC, Van der Tweel I, Alsbach GP, Heethaar RM, Bruinse HW. A longitudinal study of maternal hemodynamics during normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996 Jul;88(1):40-6.
11. Davison JM. Kidney function in pregnant women. *Am J Kidney Dis.* 1987; 9:248-52.
12. Tornos P. Valvular heart disease in women. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Aug;59(8):832-6.
13. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol.* 1989;256(4 Pt 2):H1060-5.
14. Boer K, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:95–100.
15. Pieper PG, Balci A, Van Dijk AP. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Neth Heart J.* 2008 Dec;16(12):406-11
16. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, *et al.* 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep 23;52(13):e1-142
17. Hugenholtz PG, Ryan TJ, Stein SW, Belmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis: hemodynamic studies in relation to clinical disability. *Am J Cardiol.* 1962;10:773– 84
18. Gorlin R. The mechanism of the signs and symptoms of mitral valve disease. *Br Heart J.* 1954;16:375– 80.
19. De Andrade J, Maldonado M, Pontes Jr S, Regina Elmec A, Eduardo M R De Sousa J. [The role of mitral valve balloon valvuloplasty in the treatment of rheumatic mitral valve stenosis during pregnancy]. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54(5):573-9
20. Davies GA, Herbert WN. Acquired heart disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(6):507-9
21. Thorne SA. Pregnancy in heart disease. *Heart.* 2004;90:450-6.
22. Siva A, Shah AM. Moderate mitral stenosis in pregnancy: the haemodynamic impact of diuresis. *Heart.* 2005 Jan;91(1):e3.
23. Palacios I, Block PC, Brandi S, Blanco P, Casal H, Pulido JI, *et al.* Percutaneous balloon valvotomy for patients with severe mitral stenosis. *Circulation.* 1987;75: 78-784.
24. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:223–230.
25. Rita F, Nelson S. Gender and valvular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1-3.
26. Bhatla N, Lal S, Behera G, Kriplani A, Mittal S, Agarwal N, *et al.* Cardiac disease in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Aug;82(2):153-9.
27. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Jun;60(6):1e-50e.
28. Vasu S, Stergiopoulos K. Valvular heart disease in pregnancy. *Hellenic J Cardiol.* 2009 Nov-Dec;50(6):498-510.
29. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease. Atlanta, GA: CDC; 2010.
30. Hawkins JA, Paape KL, Adkins TP, Shaddy RE, Gay WA Jr. Extracorporeal circulation in the fetal lamb. Effects of hypothermia and perfusion rate. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1991 May-Jun;32(3):295-300.

31. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003 Apr;24(8):761-81.
32. Henriquez DD, Roos-Hesselink JW, Schalij MJ, Klautz RJ, Helmerhorst FM, de Groot CJ. Treatment of valvular heart disease during pregnancy for improving maternal and neonatal outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD008128
33. Esteves CA, Braga SN, Andrade J, Meneghelo ZM, Ramos AI, Lira NG *et al*. Percutaneous mitral valvotomy: immediate results and impact on fetal outcome. *Circulation*. 1994; 90: I-65.
34. Hameed AB, Mehra A, Rahimtoola SH. The role of catheter balloon commissurotomy for severe mitral stenosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1336-40.
35. Zitnik RS, Brandenburg RO, Sheldon R, Wallace RB. Pregnancy and open-heart surgery. *Circulation*. 1969 May; 39(5 Suppl 1):I257-62.
36. Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C, Caruso A, Pomini P. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Thorac Surg*. 1996 Jan;61(1):259-68.
37. Lin TY, Chiu KM, Shieh JS, Chu SH. Emergency redo mitral valve replacement in a pregnant woman at third trimester: case report and literature review. *Circ J*. 2008 Oct;72(10):1715-7.
38. Patel A, Asopa S, Tang AT, Ohri SK. Cardiac surgery during pregnancy. *Tex Heart Inst J*. 2008;35(3):307-12.
39. Stephen SJ. Changing patterns of mitral stenosis in childhood and pregnancy in Sri-Lanka. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 1276-1284.
40. Pavankumar P, Venugopal P, Kaul U, Iyer KS, Das B, Sampathkumar A, *et al*. Closed mitral valvotomy during pregnancy. A 20-year experience. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;22(1):11-5.
41. Danik S, Fuster V. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *Mt Sinai J Med*. 2004 Oct;71(5):322-9.
42. McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res*. 2011 Feb;127.
43. McLintock C, North RA, White HD. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation*. 2003;108(23):e159-60.
44. Martinez-Diaz JL. Valvular heart disease in pregnancy: a review of the literature. *Bol Asoc Med*. 2008;100(4):55-9.
45. Akpinar O. Pregnancy and heart valve disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009; 9 Suppl 1:25-34.
46. Regitz-Zagrosek V, Seeland U, Geibel-Zehender A, Gohlke-Bärwolf C, Kruck I, Schaefer C. Cardiovascular diseases in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(16):267-73.
47. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, *et al*. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1259-63.
48. Wong V, Cheng KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet*. 1993;45: 17.21
49. Hung L, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation*. 2003;107(9):1240-6.
50. Khamooshi AJ, Kashfi F, Hoseini S, Tabatabaei MB, Javadvpour H, Noohi F. Anticoagulation for prosthetic heart valves in pregnancy. Is there an answer?. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007 Dec;15(6):493-6.
51. Huisman MV. Further issues with new oral anticoagulants. *Curr Pharm Des*. 2010;16(31):3487-9.
52. Jeejeebhoy FM. Prosthetic heart valves and management during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2009; 55(2):155-7.
53. Bjork VO, Henze A. Management of thrombo-embolism after aortic valve replacement with the Bjork-Shiley tilting disc valve: medicament prevention with dicumarol in comparison with dipyridamole-acetylsalicylic acid; surgical treatment of prosthetic thrombosis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975; 9: 183-191.
54. Neal JM, Bernards CM, Hadzic A, Hebl JR, Hogan QH, Horlocker TT, *et al*. ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Reg Anesth Pain Med*. 2008; 33:404-415.