

Síndrome coronario agudo con elevación de ST durante el embarazo: descripción de un caso y revisión de las opciones terapéuticas

F. LLINARES TELLO^a, C. HERNÁNDEZ PRATS^a, J. GONZÁLEZ DE LA ROSA^b, V. ORTOLÁ VERCHER^b, N. BOSACOMA ROS^a, J.P. ORDOVÁS BAINES^a Y J.M. CATURLA SUCH^b

^aServicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante.

^bUnidad Coronaria. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Alicante. España.

El síndrome coronario agudo con elevación de ST (SCACEST) es una entidad clínica que rara vez se observa en mujeres embarazadas, pero cuya manifestación constituye una situación de alto riesgo materno-fetal. El manejo farmacoterapéutico de estas pacientes es difícil y requiere una atención individualizada por parte de un equipo multidisciplinar, puesto que muchos de los tratamientos estándar se incluyen dentro de las categorías de teratogenicidad C o D de la *Food and Drug Administration*, y es escasa la experiencia con técnicas como la angioplastia coronaria con colocación de *stent*. Se describe el caso de una mujer de 32 años, gestante de 11 semanas y diagnosticada de SCACEST, así como el abordaje terapéutico de la misma. Además se revisa la información disponible sobre la epidemiología, etiología y fisiopatología del SCACEST durante el embarazo y el papel específico de las opciones de tratamiento disponibles actualmente.

PALABRAS CLAVE: infarto de miocardio, embarazo, coronariografía, tratamiento, fibrinólisis.

ST SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME DURING PREGNANCY: A CASE REPORT AND REVIEW OF THERAPEUTIC OPTIONS

ST segment elevation acute coronary syndrome is a clinical condition that is rarely observed in pregnant women. However, its manifestation is a situation of high maternal-fetal risk. Pharmacotherapeutical management of these patients is difficult and requires individualized care by a multidisciplinary team since many of the standard treatments are included within the categories of teratogenicity C or D of the *Food and Drug Administration* and experience with techniques such as coronary angioplasty with *stent* placement is scarce. The case of a 32-year woman who was 11 weeks pregnant and diagnosed of acute coronary syndrome with ST segment and its therapeutic approach are described. Furthermore, the information available on epidemiology, etiology and pathophysiology of acute coronary syndrome with ST segment during pregnancy and the specific role of the currently available treatment options are reviewed.

KEY WORDS: myocardial infarction, pregnancy, coronariography, treatment, fibrinolysis.

Correspondencia: Dra. F. Llinares Tello.
C/ Colón, 123, 5.º D.
03570 Villajoyosa. Alicante.
Correo electrónico: paquillinares@eresmas.com

Manuscrito aceptado el 23-I-2006.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de síndrome coronario agudo con elevación de ST (SCACEST) en la mujer durante el embarazo y puerperio oscila entre 1:10.000-1:30.000 gestaciones^{1,2}. Es de esperar que vaya en aumento, dada la tendencia general a embarazos en edades

cada vez mayores, con el consiguiente incremento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular. La primera referencia publicada data de 1922³ y desde entonces se han comunicado alrededor de 150 publicaciones de casos aislados. Las revisiones que recogen un mayor número de casos se publicaron en el año 1996 e incluyen un total de 125 y 136 casos bien documentados^{4,5}.

EPIDEMIOLOGÍA

La presentación del SCACEST durante el embarazo es más frecuente en múltiparas, en la tercera década y durante el tercer trimestre de gestación, siendo la localización más frecuente la cara anterior. En cambio el SCACEST posparto ocurre más frecuentemente en primíparas jóvenes con preeclampsia^{4,6}.

Su aparición constituye una situación de alto riesgo materno-fetal, con una mortalidad materna elevada que varía entre el 19% y el 24%. Ésta es superior en los casos que acontecen en el tercer trimestre de gestación, así como también cuando el parto ocurre en los 14 días postinfarto^{1,4,5}. En relación con el método del parto, se ha constatado una mortalidad del 11% en aquellas mujeres que tuvieron el parto por vía vaginal frente a un 20% de mortalidad entre las pacientes sometidas a cesárea, aunque los grupos no son comparables puesto que generalmente se sometían a cesárea aquellas con problemas obstétricos y los casos de cardiopatías más graves⁷.

Se ha descrito una mortalidad fetal del 13%, la mayoría de los casos asociados con el fallecimiento de la madre y el resto debido a la existencia de abortos espontáneos⁴.

ETIOLOGÍA

Entre los factores a considerar por su relación con el SCACEST durante el embarazo se encuentran los factores de riesgo coronario clásicos, de los cuales el tabaco y la hipertensión arterial son los más prevalentes entre las pacientes que lo desarrollan, así como el uso previo de anticonceptivos orales, toxemia del embarazo y edad avanzada de la madre^{5,8}.

Son de resaltar, asimismo, las importantes alteraciones en el sistema de la coagulación y de la fibrinólisis que ocurren durante el embarazo y que contribuyen a aumentar el riesgo de trombosis coronaria. Estas alteraciones incluyen la disminución de la liberación del activador tisular del plasminógeno, cambios en las concentraciones de los factores de la coagulación y la reducción de la concentración de proteína S^{9,10}.

Otro factor etiológico importante son los cambios histológicos de la pared arterial, tales como la pérdida de la disposición normal de las fibras elásticas, la fragmentación de las fibras de reticulina y el descenso del contenido de mucopolisacáridos, todos ellos inducidos por modificaciones hormonales durante la gestación¹¹.

También hay que tener en cuenta los cambios fisiológicos que suceden en el sistema cardiovascular

durante el embarazo y el parto, y que constituyen un terreno propicio para la manifestación de la cardiopatía isquémica: la anemia fisiológica y la disminución de la presión sanguínea diastólica, el aumento de la volemia de hasta un 40% en el tercer trimestre y el aumento del gasto cardíaco, fundamentalmente durante el trabajo del parto¹².

De manera más ocasional, algunos fármacos utilizados con relativa frecuencia durante el embarazo y el parto también se han asociado con la aparición de SCACEST, como alcaloides ergóticos, bromocriptina, ritodrina y nifedipino⁴.

Además, la presencia de determinadas enfermedades se ha asociado con la aparición de SCACEST durante el embarazo y parto, como feocromocitoma, síndrome antifosfolípido, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Still, enfermedad de Kawasaki y enfermedades del colágeno³.

FISIOPATOLOGÍA

En cuanto a la fisiopatología, según los datos angiográficos publicados por diversos autores, en el 43% de las pacientes se encontraron lesiones ateromatosas con o sin trombo intracoronario, más comúnmente en mujeres durante el período anteparto. Se ha descrito la presencia de trombos sin evidencia de enfermedad aterosclerótica en el 21% de las pacientes evaluadas, coronarias normales en un 29% de los casos y disección de las coronarias en un 16% de las pacientes, siendo ésta la principal causa de infarto en el período posparto^{4,5}.

CASO CLÍNICO

Se trataba de una mujer de 32 años, gestante de 11 semanas, sin hábitos tóxicos ni factores de riesgo cardiovascular conocidos. Con antecedentes de alergia a penicilina y aborto espontáneo 4 meses previos al ingreso.

Acudió al Servicio de Urgencias por episodio de dolor torácico típico, encontrándose la paciente normotensa y evidenciándose en el electrocardiograma (ECG) taquicardia sinusal a 110 lpm y una corriente de lesión subepicárdica de V2 a V5 (fig. 1). En la exploración física no se objetivaron alteraciones, destacando en la analítica inicial leucocitosis con neutrofilia y troponina elevada.

Inicialmente se administró tratamiento con cloruro mórfico 3 mg por vía intravenosa (IV), diazepam 5 mg por vía oral (VO), nitroglicerina 10 mcg/minuto IV, ácido acetilsalicílico (AAS) 200 mg VO, enoxaparina 30 mg IV, clopidogrel 300 mg VO y ranitidina 50 mg IV; obteniéndose una buena respuesta inicial al tratamiento médico, cediendo las manifestaciones clínicas y eléctricas.

Ante la contraindicación relativa de la fibrinólisis en este contexto, se decidió la realización de un catterismo cardíaco. En éste se objetivó arteria descendente anterior con una estenosis proximal inferior al 30%, con contenido trombótico y un flujo TIMI III (*trombolysis in myocardial infarction*). No



Figura 1. Electrocardiograma de la paciente en el momento del ingreso.

se observaron lesiones en otros vasos, y la fracción de eyección ventricular fue normal. Asimismo, se evidenció una hipocinesia anterior (fig. 2).

Dada la respuesta positiva eléctrica y clínica al tratamiento médico y los hallazgos de la coronariografía, se decidió no intervenir en un primer momento y observar la evolución.

Posteriormente se le realizó una ecocardiografía transtorácica que mostró el ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrófico con función sistólica moderadamente deprimida, acinesia septobasal, septomedial y discinesia septoapical. Un estudio de hipercoagulabilidad inicial resultó normal.

Durante su estancia en el hospital la paciente permaneció asintomática, realizándosele antes del alta una ergometría que no mostró signos de isquemia a baja carga. Fue dada de alta a los 12 días sin complicaciones, en tratamiento con bisoprolol y AAS.

En la semana 38 de gestación, una vez excluida la presencia de alteraciones fetales y con la paciente asintomática, se decidió suspender el tratamiento una semana y realizar una cesárea de la que se obtuvo un recién nacido sano. El período posparto cursó sin incidencias, siendo reintroducido el tratamiento posteriormente.

TRATAMIENTO DEL SCACEST EN EMBARAZO Y PUERPERIO

La estrategia de tratamiento óptima del SCACEST en mujeres durante el embarazo y puerperio no se ha establecido. Dada la baja incidencia de esta entidad

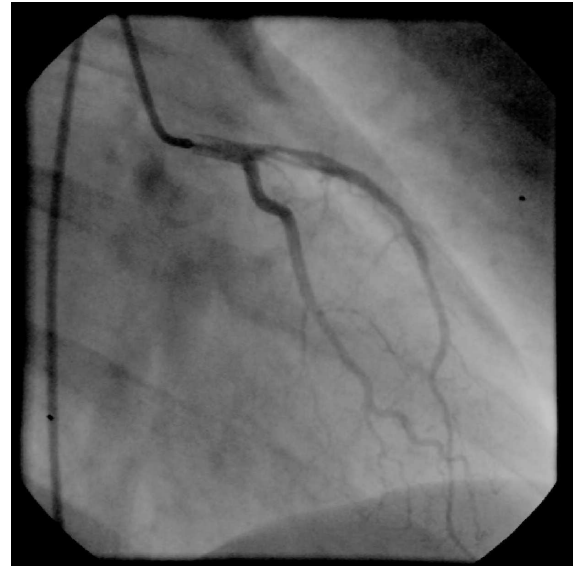


Figura 2. Coronariografía en la que se observa la arteria descendente anterior proximal con contenido trombotico pero con buen flujo distal.

clínica, no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparen la intervención coronaria percutánea con la terapia fibrinolítica, y tampoco existen guías clínicas que establezcan el tratamiento farmacológico más adecuado de los disponibles actualmente, por lo que sólo podemos basarnos en los escasos datos observacionales publicados^{5,13}. De cualquier modo, el tratamiento del SCACEST durante el embarazo está condicionado por los efectos que tanto técnicas como fármacos pudieran tener sobre el desarrollo normal de la gestación.

CORONARIOGRAFÍA

Dado que la situación de embarazo figura dentro de las contraindicaciones relativas del tratamiento fibrinolítico^{14,15}, la mayoría de autores proponen la realización de una angiografía coronaria inmediata y la angioplastia coronaria transluminal percutánea, si procede, con o sin implantación de *stent*^{16,17}.

Aunque este procedimiento se ha llevado a cabo con éxito durante el embarazo y el período posparto precoz en determinados casos, la experiencia en este grupo de pacientes es muy limitada¹⁸⁻²¹. Igualmente, ha de tenerse en cuenta que si se coloca un *stent*, debe continuarse con un tratamiento antiagregante combinado prolongado cuya seguridad en este grupo de población tampoco se ha establecido^{22,23}. Por otra parte, se desconoce la seguridad de los *stents* coronarios recubiertos de fármacos inmunosupresores (paclitaxel, sirolimus, etc.) en mujeres embarazadas. Además, dado el riesgo de exposición fetal a la radiación, ha de valorarse especialmente durante las semanas 10-17 de gestación; y en caso de indicarse, debería realizarse con las máximas medidas de protección, recomendándose el acceso braquial^{16,24}.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Terapia fibrinolítica

Englobada en la categoría C de teratogenicidad, su uso se ve limitado en el embarazo, aunque, según algunos autores, la base para su contraindicación relativa en este período es estrictamente teórica y probablemente se haya adoptado a partir de la implantación de protocolos de investigación, en los que el embarazo era directamente un criterio de exclusión^{25,26}.

La escasa experiencia clínica descrita en relación a la utilización de fibrinolíticos durante el embarazo ha sido mayoritariamente con estreptocinasa, urocinasa y alteplasa en pacientes con embolismo pulmonar masivo^{14,27-40}, trombosis venosa profunda⁴¹, trombosis de prótesis valvulares⁴²⁻⁵⁰, ictus⁵¹ y SCACEST³²⁻⁵⁶. Aunque en la mayoría de los casos se describe una evolución fetal favorable y no se han comunicado casos de hemorragia fetal o efectos teratogénos, se han documentado complicaciones que incluyen hemorragia materna, parto precoz y pérdida fetal^{27,28,41}.

Hasta la fecha se desconoce el verdadero riesgo de hemorragia tras la fibrinólisis sistémica en mujeres embarazadas²³, aunque una revisión reciente de todos los casos publicados sitúa el porcentaje de mortalidad materna en un 1,2% y la aparición de complicaciones hemorrágicas en un 8,1% de las pacientes¹⁴. Además, el riesgo de hemorragia se incrementa cuando el tratamiento fibrinolítico se administra en el período periparto^{4,54}.

Los escasos estudios disponibles sobre el uso de fibrinolíticos durante el embarazo no han encontrado un efecto teratogénico. Además, la mayoría de los casos de pérdida fetal comunicados no pueden relacionarse directamente con el tratamiento, aunque esta posible asociación tampoco puede descartarse por completo⁴. Sin embargo, dado el riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas, la mayoría de autores coinciden en que la administración de fibrinolíticos en gestantes debería restringirse a determinados casos individualizados, y tras una cuidadosa consideración de los pros y contras del tratamiento, limitándolo a gestantes con SCACEST cuando la coronariografía no pueda realizarse de manera urgente y cuando el infarto ocurra antes de la semana 14 de gestación por la posible embriopatía^{17,57}.

Morfina

Englobada también en la categoría C de teratogenicidad, el uso de la morfina en este contexto es puntual para el tratamiento del dolor, y las dosis requeridas suelen ser bajas, por lo que el potencial efecto negativo queda muy limitado. De todas maneras, no se han descrito casos en los que se asocie la utilización terapéutica de morfina con el desarrollo de malformaciones congénitas, pero, puesto que atraviesa la placenta, puede causar depresión respiratoria neonatal cuando se administra previamente al parto⁵⁸.

La morfina se excreta en la leche en cantidades traza, por lo que, aunque se ha comunicado un caso

de secreción de concentraciones elevadas de morfina en la leche materna sin que se observaran efectos adversos en el lactante, se considera compatible con la lactancia materna⁵⁹.

Diazepam

Englobado en la categoría D de teratogenicidad, diazepam y su metabolito, el desmetildiazepam, atraviesan la placenta y se acumulan en la circulación fetal y en los tejidos durante la organogénesis, alcanzando niveles en el feto hasta 3 veces superiores a los obtenidos en la madre⁶⁰.

Al igual que con la morfina, es poco probable su uso prolongado. En general, los efectos de las benzodiazepinas durante el embarazo son controvertidos: algunos estudios manifiestan la asociación de su empleo con varios tipos de malformaciones congénitas, mientras que otros no encuentran relación alguna⁶¹.

Además, el diazepam puede acumularse en la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización en mujeres durante el período de lactancia.

Tratamiento anticoagulante: heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas están englobadas en la categoría B de teratogenicidad, y, generalmente, se consideran los fármacos anticoagulantes de elección durante el embarazo porque presentan un perfil adecuado de eficacia y seguridad, no cruzan la placenta y no se han relacionado con malformaciones fetales, a diferencia de los anticoagulantes orales⁶².

Se han publicado 3 revisiones sistemáticas sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante el embarazo tanto para el tratamiento de eventos trombóticos agudos como para tromboprolifaxis incluyendo un total de 1.851 pacientes. En la mayoría de estas mujeres no se han observado efectos adversos graves, siendo la frecuencia de complicaciones hemorrágicas baja y sin que se hayan descrito hemorragias graves, ni casos de trombocitopenia atribuibles al tratamiento con enoxaparina. Además, ninguno de los casos de malformaciones congénitas observados en estos estudios se consideró relacionado con la administración de enoxaparina^{63,64}.

Se recomiendan las mismas precauciones que en la población general cuando estas pacientes son sometidas a anestesia epidural u otras técnicas anestésicas regionales. En el caso de parto espontáneo, debe suspenderse el tratamiento y, en caso de hemorragia, debe valorarse la utilización de sulfato de protamina y hemoderivados para reducir el riesgo de sangrado y permitir una anestesia epidural segura⁶².

Por su elevado peso molecular y su inactivación en el tracto gastrointestinal, la posible repercusión en el lactante se considera despreciable^{59,61}.

Ácido acetilsalicílico

El AAS está englobado en la categoría C de teratogenicidad, y su seguridad durante el embarazo es

un aspecto muy debatido, especialmente en el tercer trimestre, en el que dosis elevadas de AAS pueden conducir a hemorragias graves en la madre y en el feto, malformaciones congénitas y cierre prematuro del ductus arteriosus^{65,66}.

Se ha comprobado la seguridad de dosis bajas de AAS (≤ 150 mg/día) durante el segundo y tercer trimestre de gestación en cuanto al riesgo de hemorragias feto-maternas⁶⁷⁻⁶⁹.

Un estudio prospectivo controlado en el que se incluyeron 46 mujeres con historia de tromboembolismo o trombofilia concluye que la administración de 100 mg/día de AAS en combinación con enoxaparina, 40 mg/día, fue segura y bien tolerada en todos los trimestres de gestación⁷⁰.

Aunque el AAS es secretado en la leche materna en bajas concentraciones, se ha recomendado precaución en su utilización por parte de mujeres en período de lactancia, sin que se hayan comunicado efectos adversos⁵⁹.

Clopidogrel

Encuadrado en la categoría B de teratogenicidad, la seguridad de clopidogrel en el embarazo se desconoce, especialmente cuando se emplea en combinación con AAS. Estudios en conejos y ratas sugieren que no produce toxicidad fetal, sin embargo, no se han llevado a cabo estudios en humanos^{71,72}.

Sólo se han comunicado en la literatura cuatro casos aislados de pacientes en las que se empleó clopidogrel durante la gestación con buena evolución^{13,16,71,72}. Sin embargo, el departamento de farmacovigilancia del laboratorio responsable refiere diez casos de exposición a clopidogrel en esta situación, presentándose en uno de ellos distrés respiratorio agudo al nacimiento que se resolvió favorablemente.

Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que el clopidogrel y sus metabolitos son excretados en la leche materna, sin embargo, no se conoce si el fármaco es excretado en la leche humana^{71,72}.

Nitratos

Están encuadrados en la categoría C de teratogenicidad, y han sido empleados durante el embarazo en el tratamiento de la hipertensión, la isquemia miocárdica y el infarto. No se han observado efectos adversos del tratamiento con estos fármacos durante el embarazo, sin embargo, se recomienda un manejo cuidadoso para evitar la posible hipotensión materna y sus repercusiones fetales⁷³.

No se dispone de datos acerca de su paso a la leche materna.

Bloqueadores beta

Están englobados en la categoría C de teratogenicidad, y todos ellos atraviesan la placenta. Sin embargo, existe experiencia suficiente con algunos de ellos (propranolol, atenolol, labetalol y metoprolol)

que sugiere que su administración durante la gestación es segura, aunque se han descrito de manera anecdótica algunos efectos adversos como retraso en el crecimiento fetal, bradicardia, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y apnea al nacer⁷⁴. Dado que los no selectivos pueden aumentar la actividad uterina, es preferible la utilización de agentes selectivos $\beta 1$.

Todos los bloqueadores beta son bases débiles y se acumulan en concentraciones más altas en la leche materna que en el plasma. Considerando además su posible acumulación en el lactante por la inmadurez de su sistema enzimático hepático, la monitorización de efectos adversos debe ser estrecha⁷⁴. El propranolol y el labetalol son los que se encuentran en menores concentraciones en la leche materna debido a que tienen una mayor tasa de unión a proteínas plasmáticas, por lo que en principio serían los bloqueadores beta la elección en esta situación.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Están encuadrados en la categoría C de teratogenicidad en el primer trimestre y en la categoría D en el segundo y tercer trimestres. Son fármacos contraindicados durante el embarazo debido al aumento en la incidencia de enfermedad y muerte fetal. Las complicaciones comunicadas incluyen oligohidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, insuficiencia renal fetal y neonatal, malformaciones óseas, ductus arteriosus persistente, hipoplasia pulmonar, síndrome de distrés respiratorio, hipotensión prolongada y muerte fetal^{75,76}.

Sin embargo pueden utilizarse con seguridad durante la lactancia materna.

Bloqueadores de los canales de calcio

Englobados en la categoría C, la experiencia creciente con nifedipino durante el embarazo para el tratamiento de hipertensión, preeclampsia, isquemia miocárdica y tocólisis han permitido comprobar su seguridad⁷⁷. Sin embargo, se dispone de información más limitada acerca de la utilización de verapamilo y diltiazem, habiéndose asociado la utilización de diltiazem a una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares⁶¹.

Nifedipino, verapamilo y diltiazem se consideran compatibles con la lactancia materna⁵⁹.

Estatinas

Encuadradas en la categoría X de teratogenicidad, son escasos los trabajos en los que se comunica la evolución clínica de la utilización de estatinas durante el embarazo. Una revisión reciente sugiere un aumento de malformaciones del sistema nervioso central y esqueleto en niños nacidos tras una exposición a estatinas durante el primer trimestre de la gestación⁷⁸. Además, se ha descrito su teratogenicidad en ratas, por lo que su utilización está contraindicada en gestantes^{79,80}.

CONCLUSIONES

El tratamiento del síndrome coronario agudo en la mujer embarazada es controvertido, dados los datos limitados que existen acerca de la seguridad, tanto para la madre como para el feto, de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados.

Por todo ello, tanto los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, como el tratamiento médico, han de evaluarse de manera individualizada y en un contexto multidisciplinar, en el que médicos y farmacéuticos, en base a la evidencia disponible y la experiencia personal, han de diseñar la estrategia de actuación más adecuada.

De manera general, el manejo del SCACEST en pacientes gestantes no es distinto al de las no gestantes, a excepción de la contraindicación relativa de la terapia fibrinolítica durante el embarazo.

Se recomienda la administración de AAS, oxigenoterapia en gafas nasales, controlar la ansiedad y el dolor mediante el uso de diazepam y morfina, instaurar terapia antihipertensiva y antianginosa con nitroglicerina y bloqueadores beta, y anticoagulación con heparina.

En caso de requerirse actuaciones terapéuticas por complicaciones derivadas del infarto, las decisiones se deben tomar según la información disponible de los tratamientos que se contemplan. En general, a excepción de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y la amiodarona, los fármacos vasoactivos, otros antiarrítmicos y los bloqueadores de los canales de calcio, no presentan contraindicaciones absolutas.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nolan TE, Hankins GD. Myocardial infarction in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1989;32:68-75.
2. Sullivan JM, Ramanathan KB. Management of medical problems in pregnancy-severe cardiac disease. *N Engl J Med.* 1985;313:304-9.
3. Katz H. About the sudden natural death in pregnancy during delivery and the puerperium. *Arch Gynaekol.* 1922;115:283-312.
4. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med.* 1996;125:751-62.
5. Badui E, Enciso R. Acute myocardial infarction during pregnancy and puerperium review. *Angiology.* 1996;8:739-56.
6. Aglio LS, Johnson MD. Anaesthetic management of myocardial infarction in a parturient. *Br J Anesth.* 1990;65:258-61.
7. Bayón J, Fidalgo ML, Calabozo R, Alonso N, Porrero E, Rodríguez MA, et al. Infarto de miocardio durante el embarazo. Tratamiento de la fase aguda y del parto. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Cardiol.* 1994;47:187-90.
8. Elkayam U. Heart disease. En: Brunwald E, Editor. 4th ed. *Pregnancy and cardiovascular disease*; 1992. p. 1799.
9. Koh CL, Viegas OA, Yuen R, Chua SE, Ng BL, Ratnam SS. Plasminogen activators and inhibitors in normal late pregnancy, postpartum and in the postnatal period. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;38:9-18.
10. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmen CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood.* 1986;68:881-5.

11. Coulson CC, Kuller JA, Bowes WA. Myocardial infarction and coronary artery dissection in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1995;12:328-30.
12. Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. En: Elkayam U, Gleicher N, editors. *Cardiac problems in pregnancy*. 2nd ed. New York: Liss; 1990. p. 5-24.
13. Wilson AM, Boyle AJ, Fox P. Management of ischaemic heart disease in women of child-bearing age. *Intern Med J.* 2004; 34:693-6.
14. Turrentine MA, Braems G, Ramírez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50:534-41.
15. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-Executive summary. *Circulation.* 2004;110:588-636.
16. Sullebarger JT, Fontanet HL, Matar FA, Singh SS. Percutaneous coronary intervention for myocardial infarction during pregnancy: a new trend? *J Invas Cardiol.* 2003;15:725-8.
17. Hartel D, Sorges E, Carlsson J, Romer V, Tebbe U. Myocardial infarction and thromboembolism during pregnancy. *Herz.* 2003;28:175-84.
18. Sebastian C, Sherlag M, Kugelmass A, Schechter E. Primary stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy: use of abciximab, ticlopidine and aspirin. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1998;45:275-9.
19. Klutstein MW, Tzivoni D, Bitran D, Mendzelevski B, Ilan M, Almagor Y. Treatment of spontaneous coronary artery dissection: report of three cases. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997;40: 372-6.
20. Santos GS, Sadaniantz A. Postpartum acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1553-5.
21. Giudici MC, Artis AK, Weibel RR, Alpert MA. Postpartum myocardial infarction treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1989;118:614-6.
22. González A, Navarro C, Gutiérrez MA, Sánchez E, García JE. Infarto agudo de miocardio por disección de arteria coronaria en una embarazada a término. *An Med Interna.* 2002;19:58-9.
23. Togni M, Amann FW, Follath F. Spontaneous multivessel coronary artery dissection in a pregnant woman treated successfully with stent implantation. *Am J Med.* 1999;107:407-8.
24. Verhaert D, Van Acker R. Acute myocardial infarction during pregnancy. *Acta Cardiol.* 2004;59:331-9.
25. Sheik AU, Harper MA. Myocardial infarction during pregnancy: management and outcome of two pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:279-84.
26. Jensen SE, Simonsen EE, Thayssen P. Acute myocardial infarction during early pregnancy. *J Intern Med.* 1994;235:487-8.
27. Delclos GL, Davila F. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:375-6.
28. Hall RJ, Young C, Sutton GC, Campbell S. Treatment of acute massive pulmonary embolism by streptokinase during labour and delivery. *Br Med J.* 1972;4:647-9.
29. Fagher B, Ahlgren M, Astedt B. Acute massive pulmonary embolism treated with streptokinase during labor and the early puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69:659-61.
30. Flossdorf T, Breulmann M, Hopf HB. Successful treatment of massive pulmonary embolism with recombinant tissue type plasminogen activator in a pregnant woman with intact gravidity and preterm labour. *Intensive Care Med.* 1990;16:454-6.
31. Baudo F, Caimi TM, Redaelli R, Nosari AM, Mauri M, Leonardi G, et al. Emergency treatment with recombinant tissue plasminogen activator of pulmonary embolism in a pregnant woman with antithrombin III deficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1274-5.
32. Barclay GR, Allen K, Pennington CR. Tissue plasminogen activator in the treatment of superior vena cava thrombosis associated with parenteral nutrition. *Postgrad Med J.* 1990;66:398-400.
33. McTaggart DR, Ingram TG. Massive pulmonary embolism during pregnancy treated with streptokinase. *Med J Aust.* 1977;1:18-20.
34. Ahearn GS, Hadjiladis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated

with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med.* 2002;162:1221-7.

35. Yap LB, Alp NJ, Forfar JC. Thrombolysis for acute massive pulmonary embolism during pregnancy. *Int J Cardiol.* 2002; 82:193-4.

36. Hg WH, Kirz DS, Gallee RC, Gordey K. First trimester use of recombinant tissue plasminogen activator in pulmonary embolism. *Obstet Gynecol.* 2000;96:838.

37. Cyrkowicz A, Bajorek M, Nytko J, Solarz W, Werynski W, Orczyk K. Effective administration of recombinant tissue plasminogen activator during resuscitation of a post partum patient with massive pulmonary embolism. *Zentralbl Gynakol.* 1999;121:396-8.

38. Nishimura K, Kawaguchi M, Shimokawa M, Kitaguchi K, Furuya H. Treatment of pulmonary embolism during cesarean section with recombinant plasminogen activator. *Anesthesiology.* 1998;89:1027-8.

39. Janssens U, Klues HG, Hanrath P. Successful thrombolysis of right atrial and ventricle thrombi in a patient with peripartum cardiomyopathy and extensive thromboembolism. *Heart.* 1997;78:515-6.

40. Saviotti M, Bongarzone A, Casazza F. Massive pulmonary embolism during the third trimester of pregnancy and effectiveness of thrombolytic treatment with alteplase. *G Ital Cardiol.* 1997;27:72-5.

41. Ludwig H, Genz HJ. Thrombolytic treatment during pregnancy. *Thromb Haemost.* 1981;46:438.

42. Tissot H, Vergnes C, Rougier P, Bricaud H, Dallay D. Fibrinolytic treatment with urokinase and streptokinase for recurrent thrombosis in two valve prostheses for the aortic and mitral valves during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1991; 20:1093-6.

43. Ramamurthy S, Talwar KK, Saxena A, Juneja R, Takkar D. Prosthetic mitral valve thrombosis in pregnancy successfully treated with streptokinase. *Am Heart J.* 1994;127:446-8.

44. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J.* 1994;71:196-201.

45. Witechitz S, Veyrat C, Moisson P, Scheinman N, Rozens-tajn L. Fibrinolytic treatment of thrombus on prosthetic heart valves. *Br Heart J.* 1980;44:545-54.

46. Nassar AH, Abdallah M, Moukarbel GV, Usta IM, Ghar-zuddine WS. Sequential use of thrombolytic agents for throm-bosed mitral valve prostheses during pregnancy. *J Perinat Med.* 2003;31:257-60.

47. Behrendt P, Schwartzkopff B, Perings S, Gerhardt A, Zotz RB, Strauer BE. Successful thrombolysis of St. Jude medical aortic prosthesis with tissue plasminogen activator in a pregnant woman: a case report. *Cardiol Rev.* 2002;10:349-53.

48. Nanas JN, Kontoyannis SA, Mitsibounas DN, Stamatelopoulos SF. Thrombolytic treatment for thrombosis of a mitral valve prosthesis during pregnancy. *Intensive Care Med.* 2001;27: 1668-9.

49. Rinaldi JP, Yassine M, Aboujaoude F, Belhakem H, Alsagheer S, Ben Ahmed F, et al. Successful thrombolysis on an aortic valve prosthesis by plasminogen activator during pregnancy. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1999;92:427-30.

50. Fleyfel M, Bourzoufi K, Huin G, Subtil D, Puech F. Recombinant tissue type plasminogen activator treatment of thrombosis of mitral valve prosthesis during pregnancy. *Can J Anaesth.* 1997;44:735-8.

51. Dapprich M, Boessenecker W. Fibrinolysis with alteplase in a pregnant woman with stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13:290.

52. Sánchez-Ramos L, Chami YG, Bass TA, Del Valle GO, Adair CD. Myocardial infarction during pregnancy: management with transluminal coronary angioplasty and metallic intracoronary stents. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1392-3.

53. Koul AK, Hollander G, Moskovits N, Frankel R, Herrera L, Shani J. Coronary artery dissection during pregnancy and the postpartum period: two case reports and review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 2001;52:88-94.

54. Schumacher B, Belfort MA, Card RJ. Successful treatment of acute myocardial infarction during pregnancy with tissue plasminogen activator. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:716-9.

55. Schulte-Sasse U. Life threatening myocardial ischaemia associated with the use of prostaglandin E1 to induce abortion. *BJOG.* 2000;107:700-2.

56. Schumacher B, Belfort MA, Card RJ. Successful treatment of acute myocardial infarction during pregnancy with tissue plasminogen activator. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:716-9.

57. Wald DS. Perceived contraindications to thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. A survey at a teaching hospital. *J Accid Emerg Med.* 1998;15:329-31.

58. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sci; 1977. p. 434.

59. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 1994;93:137-50.

60. Jauniaux E, Jurkovic D, Lees C, Campbell S, Gulbis B. I-vivo study of diazepam transfer across the first trimester human placenta. *Hum Reprod.* 1996;11:889-92.

61. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins eds.; 2002.

62. Aguilera C, Vallano A. Uso de heparinas de bajo peso molecular en el embarazo. *Med Clin.* 2002;118:634-5.

63. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Bar-kagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low molecular weight heparins in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999;81:668-72.

64. Chan WS, Ray JG. Low molecular weight heparin use during pregnancy: issues of safety and practicality. *Obstet Gynecol Surg.* 1999;54:649-54.

65. Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, Graeber JE. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med.* 1982;307:909-12.

66. Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313:347-52.

67. Anon JB. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:861-8.

68. CLASP: A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet.* 1994;343:619-29.

69. Viinikka L, Hartikainen-Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Low dose aspirin in hypertensive pregnant women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin-thromboxane balance in mother and newborn. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:809-15.

70. Micromedex (R) 1974-2002. Healthcare Series Vol. 114.

71. Martín M, Romero E, Morís C. Infarto agudo de miocardio durante el embarazo. Tratamiento con clopidogrel. *Med Clin.* 2003;121:278-9.

72. Klinzing P, Market UR, Liesaus K, Peiker G. Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidogrel. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2001;28:215-6.

73. Cotton DB, Longmire S, Jones MM, Dorman KF, Tessem J, Joyce TH. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:1053-9.

74. Frishman W, Chesner M. Use of beta-adrenergic blocking agents in pregnancy. En: Elkayam U, Gleicher N, editors. Cardiac problems in pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease. 2nd ed. New York: Liss; 1990. p. 351-9.

75. Barr M. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology.* 1994;50:399-409.

76. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med.* 1994;96:451-6.

77. Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol.* 1994;83:616-24.

78. Edison JR, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med.* 2004;350:1579-82.

79. Henck JW, Craft WR, Black A, Colgin J, Anderson JA. Pre and postnatal toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in rats. *Toxicol Sci.* 1998;41:88-99.

80. Cooper WO, Hickson GB, Ray WA. Prescriptions for contraindicated category X drugs in pregnancy among women enrolled in Tenn Care. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18:106-11.