



Le patologie cardiache in gravidanza

Epidemiologia	2
Introduzione.....	2
I dati italiani e internazionali.....	2
La gravidanza con cardiopatia	6
Peculiarità della condizione.....	6
Fattori di rischio materni.....	6
Valutazione preconcezionale.....	7
La gestione clinica	13
Gestione clinica prenatale.....	13
Gestione intrapartum.....	16
Taglio cesareo per moritem.....	18
Gestione post partum e allattamento.....	18
Gestione dell'interruzione volontaria di gravidanza (IVG).....	19
Procreazione medicalmente assistita (PMA).....	19
Complicanze cardiovascolari in gravidanza	21
Cardiomiopatia peripartum.....	21
Sindrome coronarica acuta.....	21
Arresto cardiaco materno.....	22
Test diagnostici e interventi	24
Test cardiovascolari diagnostici in gravidanza.....	24
Interventi cardiovascolari in gravidanza.....	25
Tipi di cardiopatia in gravidanza	27
Cardiopatie congenite.....	27
Ipertensione arteriosa polmonare.....	29
Sindrome di Eisenmenger.....	30
Patologie valvolari (non congenite).....	30
Protesi valvolari.....	32
Cardiomiopatia dilatativa.....	32
Cardiomiopatia ipertrofica.....	33
Malattia aneurismatica e dissecazione aortica.....	33
Aritmie atriali.....	34
Aritmie ventricolari.....	34

La formazione a distanza "Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS): patologia cardiaca e tromboembolica in gravidanza" è stata organizzata dal Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva del Centro Nazionale di Prevenzione e Promozione della Salute (CNaPPS) nell'ambito delle attività di sorveglianza ostetrica coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Autore: Silvia Salvi, Serena Donati, Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva, Centro Nazionale – CNaPPS-ISS

Revisori:

Francesco Barillà, Università di Tor Vergata

Sara De Carolis, Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Enrico Ferrazzi, Fondazione Ca' Grande Policlinico di Milano, IRCCS, Università degli Studi di Milano

Maria Grazia Frigo, UOS Anestesia e TI Ostetrica, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma

Simona Fumagalli, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Università Milano-Bicocca

Giovanna Geraci, Ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello

Patrizia Vergani, Università Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza

dicembre 2021 - Zadig editore - direttore Pietro Dri - via Ampère 59, Milano - piazza Antonio Mancini 4, Roma

Il documento è stato approvato dalle seguenti Società scientifiche e Federazioni: AOGOI, AGUI, SIAARTI, SIMP, FNOPO



Epidemiologia

Punti chiave

- Introduzione
- I dati italiani e internazionali

Introduzione

L'attenzione rivolta alle gravidanze di donne affette da cardiopatia, di natura congenita o acquisita, è cresciuta negli ultimi decenni, sia per la loro più frequente osservazione, sia per l'impegno clinico e assistenziale che esse comportano. Il recente avanzamento delle terapie mediche e chirurgiche delle cardiopatie congenite (*congenital heart disease*, CHD) ha consentito alle bambine con queste diagnosi non solo di affrontare in salute l'età pediatrica/adolescenziale, ma anche di realizzare il proprio percorso riproduttivo.¹ L'incremento delle cardiopatie acquisite in gravidanza è direttamente correlato all'aumento di due noti fattori di rischio per i disturbi cardiovascolari dell'adulto: l'età materna avanzata e l'obesità.

I rischi materno-fetali di una gravidanza in una donna cardiopatica sono fortemente dipendenti dalle caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche del tipo di cardiopatia sottostante.¹ Nonostante il tasso di morbosità e mortalità materna per CHD si mantenga stabile, il numero di morti materne dovute alle forme acquisite è in aumento.² Queste patologie si manifestano spesso per la prima volta in gravidanza o nel puerperio, sotto forma di complicanze gravi quali lo scompenso cardiaco, l'infarto del miocardio, l'aritmia e la dissezione aortica.^{3,4} Il precoce riconoscimento dei segni e sintomi di una cardiopatia durante la gravidanza può essere reso difficoltoso dalla sovrapposizione di segni e sintomi comuni in una gravidanza fisiologica ([Tabella 1](#)), ritardando la diagnosi e la tempestiva presa in carico.²

Tabella 1. Valutazione del rischio di cardiopatia in funzione di segni e sintomi rilevati in gravidanza (adattata da *American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG Practice Bulletin n. 212: Pregnancy and cardiac disease)

	Basso rischio: rassicurazione	Rischio intermedio: valutazione non urgente	Alto rischio: valutazione urgente
Sintomi			
"Fiato corto", dispnea	Nessuna interferenza con le attività quotidiane	Si manifesta con sforzi lievi-moderati; tosse persistente; asma di nuova insorgenza	A riposo; ortopnea; dispnea parossistica notturna
Dolore toracico	Da reflusso gastro-esofageo e ben responsivo a terapia	Atipico	A riposo o dopo sforzi di lieve entità
Palpitazioni	Di lieve entità, autolimitanti	Brevi episodi, autolimitanti, non associati a sincopi o disturbi visivi	Associati a episodi sincopali
Sincope	Vertigini causate da disidratazione o prolungata stazione eretta	Vaso-vagale	Da sforzo o non provocata da altri eventi
Stanchezza	Lieve	Lieve o moderata	Estrema
Segni			
Frequenza cardiaca (bpm)	<90	90-119	≥120
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	120-139	140-159	≥160
Atti respiratori (per minuto)	12-15	16-25	≥26
Saturazione d'ossigeno (%)	>97	95-97	<95

I dati italiani e internazionali

Nel mondo occidentale la patologia cardiovascolare è la principale causa di morte materna indiretta, ovvero dovuta a malattie preesistenti o insorte durante la gravidanza e/o aggravate dagli effetti fisiologici della gravidanza.⁵

Le patologie cardiache congenite sono tra le cause più frequenti di patologia cardiaca in gravidanza (75-82%) mentre nei paesi non occidentali la prima causa di patologia cardiovascolare è la malattia reumatica valvolare (56-89%).^{6,7} I ricoveri in terapia intensiva durante il peripartum hanno subito un incremento e le donne rico-

verate hanno più spesso età avanzata, comorbidità multiple e patologie cardiache congenite.⁸ Le cardiomiopatie, benché rare, sono tuttavia causa di complicazioni gravi in gravidanza.⁹

Il sistema di sorveglianza della mortalità materna, definita come “la morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla durata e dalla sede della gravidanza, per qualsiasi causa legata o aggravata dalla gravidanza o dal suo *management*, ma non per cause accidentali o incidentali”,⁵ coordinato dall’*Italian Obstetric Surveillance System* dell’Istituto Superiore di Sanità (ItOSS-ISS) (<https://www.epicentro.iss.it/itoss/>), adotta una duplice modalità di rilevazione delle morti:¹⁰

- retrospettiva, mediante procedure di *record-linkage* tra schede di morte e schede di dimissione ospedaliera (SDO);
- prospettica, mediante la segnalazione dei casi incidenti da parte dei presidi sanitari e la loro revisione critica da parte di professionisti esperti (sorveglianza attiva).

L’approccio retrospettivo offre il vantaggio di rendere disponibili stime affidabili del rapporto di mortalità materna (*maternal mortality ratio*, MMR) in tempi più rapidi e con risorse contenute rispetto all’approccio prospettico. Tuttavia, esso non permette un’analisi dettagliata dei singoli eventi. Il Sistema di sorveglianza attiva,¹¹ attraverso gli audit clinici a livello locale e le indagini confidenziali a livello regionale e nazionale, consente, invece, di attribuire con precisione le cause delle morti materne prese in esame e di valutare criticamente l’appropriatezza dei percorsi assistenziali e l’eventuale evitabilità dei decessi. I paesi che, come l’Italia, si sono dotati di sistemi avanzati (*enhanced*) di sorveglianza della mortalità materna, adottano entrambi gli approcci metodologici in maniera integrata, al fine di effettuare una valutazione completa del fenomeno.¹²

L’obiettivo della sorveglianza è determinare se e come sia possibile migliorare gli interventi assistenziali al fine di prevenire i decessi evitabili entro 42 giorni dall’esito della gravidanza. La sorveglianza si basa su una rete capillare di referenti, distribuiti in ogni presidio sanitario delle regioni partecipanti in cui possa verificarsi una morte materna. La rete dei presidi sanitari e dei professionisti coinvolti nelle attività della sorveglianza, coordinata dall’ISS, copre oggi il 95% dei nati in Italia e rappresenta il principale punto di forza di ItOSS.

Le attività preliminari all’avvio della sorveglianza attiva in ciascuna regione partecipante prevedono:

- la nomina di un’unità operativa regionale composta da più referenti responsabili delle procedure di *record-linkage* dei flussi informativi correnti e del coordinamento delle procedure previste in caso di morte materna all’interno dei presidi sanitari. L’unità operativa comprende anche un clinico di riferimento esperto di patologia ostetrica, che cura la comunicazione tra l’ISS e i presidi sanitari coinvolti nella sorveglianza;
- il censimento di tutti i presidi pubblici e privati dotati di unità di ostetricia, terapia intensiva, unità coronarica e *stroke unit* e l’identificazione e la nomina di un referente di struttura in ciascun presidio censito;
- l’offerta di corsi di formazione tenuti dal personale dell’ISS nelle regioni partecipanti e rivolti a tutti i referenti di struttura, referenti aziendali del rischio clinico e direzioni sanitarie dei presidi coinvolti, al fine di condividere obiettivi e procedure della sorveglianza;
- la realizzazione di una formazione a cascata in ciascun presidio di appartenenza da parte dei referenti di struttura formati in ogni regione, al fine di raggiungere capillarmente tutti i professionisti coinvolti nell’assistenza alle donne.

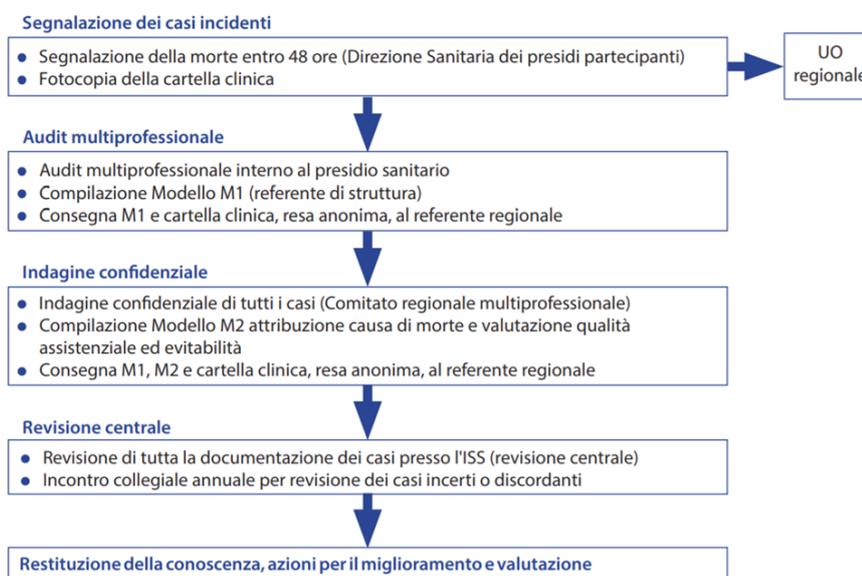
La fase operativa della sorveglianza attiva ([Figura 1](#)) prevede che ogni morte materna venga segnalata al referente regionale dalla Direzione sanitaria del presidio. In occasione di ogni decesso materno, il referente di struttura ha la responsabilità di organizzare, in collaborazione con il referente del rischio clinico, un audit interno che coinvolga tutti i professionisti che hanno partecipato all’assistenza della donna deceduta. La metodologia raccomandata è quella del *Significant Event Audit* (SEA), che ha l’obiettivo di ricostruire il percorso assistenziale mettendo in luce, oltre a eventuali criticità, comportamenti virtuosi e attività assistenziali efficaci. Durante l’audit viene redatto un modulo anonimo che ricostruisce l’intero percorso assistenziale e un secondo modulo che raccoglie informazioni sulle caratteristiche organizzative del presidio sanitario, per evidenziare eventuali criticità di natura organizzativa che potrebbero contribuire all’esito avverso.

Ogni regione partecipante istituisce un Comitato regionale composto da professionisti autorevoli, che comprende almeno due ginecologi, due anestesisti, un’ostetrica, un anatomopatologo, un epidemiologo e un referente del rischio clinico, con possibilità di ulteriori consulenze specialistiche. Il Comitato ha il compito di effettuare le indagini confidenziali di ogni caso di morte materna, passando in rassegna l’intera documentazione disponibile che, in forma anonima, ha ricevuto dal referente di struttura dove è avvenuto il decesso. I componenti hanno la responsabilità di compilare un modulo dedicato nel quale definiscono le caratteristiche della morte (diretta, indiretta o accidentale), attribuiscono la causa del decesso, validano l’appropriatezza dell’assistenza e definiscono l’evitabilità della morte nel rispetto della seguente classificazione:

- morte inevitabile, assistenza appropriata;
- morte inevitabile, assistenza migliorabile;
- morte evitabile, assistenza inappropriata.

I componenti dei Comitati regionali sono tenuti a sottoscrivere una dichiarazione di riservatezza in cui si impegnano a mantenere riservate le informazioni discusse in occasione delle indagini confidenziali. In ogni incontro, i componenti del Comitato compilano un modulo di dichiarazione di eventuali conflitti di interesse per ogni caso clinico preso in esame. Nel caso si ravvisino conflitti di interesse, a seguito della partecipazione in prima persona all'assistenza della paziente o di rapporti di lavoro (per esempio dirigenza, dipendenza, consulenza) con uno o più reparti in cui la donna è stata assistita, il componente del Comitato non partecipa all'indagine confidenziale. Periodicamente le regioni inviano all'ISS l'intera documentazione clinica e i moduli di tutti i casi di morte materna, che vengono sottoposti a un terzo livello di valutazione avvalendosi dell'ausilio di un *panel* nazionale di esperti (revisione centrale dei casi). Questa revisione centrale dei casi ha la finalità di offrire un ulteriore livello di verifica e di produrre raccomandazioni per la pratica clinica finalizzate alla prevenzione delle morbosità e della mortalità evitabili. Annualmente viene organizzato un incontro collegiale in ISS con i componenti dei Comitati regionali per le indagini confidenziali, al fine di discutere e trovare un consenso sui casi per i quali le valutazioni, effettuate a livello regionale e centrale, siano risultate discordanti relativamente alla causa di morte, alla qualità dell'assistenza o all'evitabilità del decesso. Durante l'incontro annuale vengono discusse e condivise anche le opportune raccomandazioni per la pratica clinica che, insieme alle informazioni rese disponibili dal Sistema di sorveglianza, verranno disseminate nell'anno successivo attraverso pubblicazioni scientifiche, siti web e convegni a livello nazionale e regionale.

Figura 1. Diagramma di flusso delle procedure della sorveglianza attiva della mortalità materna coordinata da ItOSS



Dal 1° febbraio 2013 al 31 dicembre 2017, sono stati segnalati un totale di 106 decessi materni nelle regioni partecipanti, che comprendevano il 73% dei nati del Paese, pari a 1.455.545 nati vivi negli anni presi in esame.¹³

Le caratteristiche socio-demografiche delle donne decedute hanno messo in luce alcuni aspetti associati a un maggiore rischio di mortalità materna. Il 35% delle donne che partoriscono in Italia ha un'età ≥ 35 anni, mentre, prendendo in esame le donne decedute a seguito di complicanze della gravidanza, parto e puerperio ($n=39$), la stessa proporzione sale al 48,7%. L'età materna avanzata è infatti un fattore di rischio riconosciuto per peggiori esiti materni e perinatali.

La distribuzione di frequenza del titolo di studio delle donne, rilevata tra i casi di morte materna, non differisce da quella della popolazione di riferimento.

La proporzione di donne di cittadinanza non italiana sul totale delle donne decedute che hanno partorito è pari al 31,3% ($n=25$), a fronte di un 20% riportato a livello nazionale dai rapporti CeDAP degli anni 2013-2015. Le donne straniere provenienti da paesi a basso reddito economico sono 15 (6 africane, 6 asiatiche e 3 sud americane), le altre 10 donne provengono da paesi dell'Unione Europea e da Israele.

Anche l'anamnesi personale e ostetrica delle donne decedute facilita l'identificazione di fattori di rischio per la morte materna. Mortalità e morbosità materna aumentano all'aumentare dell'indice di massa corporea (IMC) della donna; tuttavia, nelle cartelle cliniche prese in esame, l'altezza materna risulta spesso indisponibile, per cui è stato possibile calcolare l'IMC solo per 67 donne dei 106 casi di morte. Di queste, 13 (19,4%) erano in sovrappeso e 22 (32,8%) erano obese, confermando un eccesso di donne con IMC elevato tra i casi di morte materna. Nel Regno Unito, sul totale delle donne decedute, la percentuale di donne con IMC ≥ 30 kg/m² negli anni 2014-2016 è stata pari al 37%.

La [Tabella 2](#) descrive la classificazione delle morti materne promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e adottata dalla sorveglianza ItOSS. I decessi da patologia cardiaca di interesse per questo dossier rientrano tra le cause indirette dovute a malattie preesistenti o insorte durante la gravidanza, non dovute a cause ostetriche dirette, ma aggravate dagli effetti fisiologici della gravidanza.

Tabella 2. Classificazione delle morti materne⁹

Diretta	morte causata da complicazioni ostetriche della gravidanza, del parto e del puerperio, da interventi, omissioni, trattamenti non corretti, o da una catena di eventi che possono risultare da ognuna delle cause precedenti
Indiretta	morte causata da malattie preesistenti o insorte durante la gravidanza, non dovute a cause ostetriche dirette, ma aggravate dagli effetti fisiologici della gravidanza
Tardiva	morte di una donna per cause dirette o indirette, oltre i 42 giorni ma entro 365 giorni dalla conclusione della gravidanza

Sia nella stima retrospettiva della mortalità materna, effettuata mediante procedure di *record-linkage* di flussi sanitari, sia in quella prospettica da sorveglianza attiva, la patologia cardiovascolare è al primo posto per frequenza delle morti indirette. Entrambe le stime descrivono un'equivalenza per frequenza tra le morti indirette da patologia cardiovascolare e quelle dirette da disordini ipertensivi della gravidanza. Le due condizioni presentano lo stesso MMR, pari a 1,06 morti materne ogni 100.000 nati vivi secondo le stime delle procedure di *record-linkage*, e lo stesso numero assoluto di decessi (n=9) rilevato nel periodo 2013-2017 nelle regioni partecipanti a ItOSS che coprivano il 73% dei nati vivi. Questo dato deve far riflettere sull'importanza di predisporre azioni volte a contenere non solo le morti ascrivibili alle cause dirette - come l'emorragia ostetrica e i disturbi ipertensivi della gravidanza - ma anche quelle da cause indirette, come le patologie cardiovascolari, che spesso sono indebitamente considerate inevitabili.

La [Tabella 3](#) descrive la distribuzione di frequenza delle 39 morti materne classificate come indirette segnalate alla sorveglianza dal 2013 al 2017. I nove casi di morte materna da patologia cardiovascolare, di cui solo uno è stato valutato come evitabile, sono ascrivibili a 4 cardiomiopatie, 4 infarti acuti del miocardio, e 1 caso di aritmia. La patologia cardiovascolare è risultata, al pari della sepsi, la prima causa di morte materna indiretta negli anni presi in esame.

Tabella 3. Cause delle morti materne indirette nelle regioni partecipanti alla sorveglianza attiva della mortalità materna coordinata da ItOSS negli anni 2013-2017 (N=39)

Causa delle morti materne indirette Anni 2013-2017	N.	%
Patologia cardiovascolare	9	23,1
Sepsi	9	23,1
Emoperitoneo spontaneo	7	17,9
Neoplasie	5	12,8
Malattie infettive	3	7,7
Suicidio	3	7,7
Emorragia cerebrale	2	5,1
In attesa di autopsia	1	2,6

La gravidanza con cardiopatia

Punti chiave

- Peculiarità della condizione
- Fattori di rischio materni
- Valutazione pre-concezionale

Peculiarità della condizione

La gravidanza è una sorta di test da sforzo per il sistema cardiovascolare, che va incontro a cambiamenti strutturali e funzionali finalizzati al mantenimento dell'incremento di volume intravascolare proprio dello stato gravidico e all'aumentato fabbisogno metabolico dell'unità feto-placentare.¹⁴ Pertanto, in una donna con cardiopatia esistono dei rischi elettivamente legati alla gravidanza, attribuibili alle fisiologiche modifiche emodinamiche e all'aumento del rischio tromboembolico.

Modifiche emodinamiche in gravidanza

In caso di cardiopatia, le fisiologiche modifiche cardio-circolatorie e respiratorie indotte dalla gravidanza possono avere effetti gravi sulla salute materna e fetale. La riduzione delle resistenze vascolari periferiche è responsabile di una riduzione della pressione arteriosa sistemica. La pressione arteriosa sistemica si riduce già nelle primissime fasi della gestazione ed è solitamente di 10 mmHg al di sotto dei valori basali nel secondo trimestre, con valori medi di 105/60 mmHg. Questa variazione è il risultato della riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e, nelle donne con insufficienza mitralica o aortica di lieve o moderata entità, la gravidanza è ben tollerata, proprio grazie alle basse resistenze vascolari periferiche.

Nella gravidanza fisiologica già a partire da 12-14 settimane di gestazione si verifica un incremento pari al 7,7% del volume intravascolare, per raggiungere il picco all'inizio del terzo trimestre (30-50%).¹⁵ La gittata cardiaca aumenta, pertanto, come conseguenza sia di un incremento di 10-20 battiti al minuto della frequenza cardiaca sia del volume di eiezione. In donne in cui la gittata cardiaca è limitata da disfunzioni miocardiche o patologie valvolari (per esempio una stenosi mitralica), tale incremento di volume è scarsamente tollerato e aumenta il rischio di scompenso cardiaco. Queste osservazioni spiegano il motivo per il quale, nell'ambito delle patologie valvolari, le donne portatrici di stenosi tollerano bene la gravidanza rispetto alle donne portatrici di insufficienza valvolare.

Inoltre, durante il travaglio e il parto si verificano modifiche significative della gittata cardiaca che aumenta progressivamente a partire dal primo stadio del travaglio, raggiungendo durante le contrazioni uterine un incremento talvolta anche del 50% entro la fine del secondo stadio. L'evento più critico, in termini di modifiche del volume intravascolare, è rappresentato dal parto, momento nel quale si realizza una sorta di auto-trasfusione come conseguenza sia della decompressione della vena cava inferiore sia del volume di sangue proveniente dall'utero contratto. Paradossalmente un'eventuale emorragia del post partum può ridurre l'improvviso sovraccarico del ritorno venoso. Al contrario, le gestanti con cardiopatie stenotiche e/o iposviluppo fetale, in cui la gittata cardiaca e il volume circolante non si sono adattati alla domanda metabolica della gestazione, a parità di perdita ematica possono scompensarsi più rapidamente data l'assenza di un *reservoir* plasmatico.

Rischio tromboembolico

La gravidanza è fisiologicamente associata a un aumentato rischio tromboembolico a causa della stasi venosa provocata dalla compressione che l'utero gravido esercita sul volume ematico raccolto nel distretto splanchnico e nella vena cava inferiore, e dal fisiologico stato di ipercoagulabilità, dovuto sia a un incremento dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, del fibrinogeno e di resistenza alla proteina C sia a una riduzione dei livelli di proteina S. Tale stato di ipercoagulabilità assume particolare rilievo clinico in caso di cardiopatie a maggior rischio trombotico, quali quelle che interessano le donne portatrici di protesi valvolari meccaniche, di connessioni cavo-polmonari passive (per esempio l'intervento di Fontan) o le donne affette da aritmie.

Fattori di rischio materni

I principali fattori di rischio associati a mortalità e morbosità cardiovascolare in gravidanza sono quattro:

- **Etnia:** le donne di etnia africana hanno un rischio aumentato di 3-4 volte di morte materna per complicanze legate a un evento cardiovascolare rispetto alle donne caucasiche, indipendentemente da altri fattori di rischio;¹⁶
- **Età:** l'età superiore ai 40 anni aumenta il rischio di morte materna per malattia cardiovascolare di circa 30 volte rispetto alle donne più giovani;^{17,18}
- **Ipertensione:** l'ipertensione grave o a insorgenza precoce in gravidanza incrementa il rischio di eventi cardiovascolari sia durante la gravidanza sia nel puerperio.¹⁹⁻²¹ Le gravidanze complicate da ipertensione presentano un'incidenza di infarto del miocardio e di scompenso cardiaco pari rispettivamente a 13 e 8 volte quella delle gestazioni con decorso fisiologico;¹⁹
- **Obesità:** l'obesità pregravidica aumenta il rischio di mortalità materna per cause cardiache,²² soprattutto se associata alla sindrome da apnee notturne di grado moderato-grave.²³ Rientrando l'obesità tra i fattori di rischio modificabili, è importante discutere il suo trattamento in fase preconcezionale soprattutto nelle donne già cardiopatiche.

I fattori di rischio e i predittori di complicanze materno-fetali nelle donne con cardiopatia congenita nota sono:²⁴⁻²⁸

- ipertensione polmonare (in particolare la sindrome di Eisenmenger);
- cianosi;
- classe III/IV di insufficienza cardiaca secondo la *New York Heart Academy* (NYHA);
- storia di aritmie;
- uso di anticoagulanti.

Valutazione preconcezionale

Il periodo preconcezionale è il momento migliore per promuovere comportamenti volti al miglioramento della salute della donna.¹⁴ In epoca preconcezionale è raccomandata un'attenta valutazione anamnestica, che includa la storia familiare e la rilevazione di eventuali sintomi cardiovascolari, un esame obiettivo completo, una valutazione della documentazione medica dei più recenti test cardiovascolari e degli eventuali interventi cardiocirurgici eseguiti e un'accurata valutazione dei farmaci in uso, specie se incompatibili con la gravidanza.^{6,21-24} Donne con cardiopatia nota devono essere sottoposte a valutazione cardiologica prima della gravidanza o in epoca gestazionale quanto più precoce possibile al fine di formulare un'accurata diagnosi, valutare i possibili effetti della gravidanza sulla patologia cardiaca preesistente, definire i rischi materno-fetali legati alla gravidanza e ottimizzare, ove possibile, la condizione cardiaca sottostante.²⁹ Le valutazioni raccomandate in epoca preconcezionale per le donne con malattia cardiaca includono vari aspetti sotto elencati.

Consulenza genetica

In caso di cardiopatie congenite e/o di storia familiare positiva (soprattutto in caso di patologie autosomiche dominanti, per esempio delezione 22q11), il clinico dovrà accertarsi che siano già stati effettuati gli opportuni test genetici e le necessarie consulenze specialistiche oppure richiederle. Per le donne con cardiopatie o aritmie congenite, cardiomiopatie, patologie aortiche o mutazioni genetiche associate a malattie cardiovascolari è, infatti, raccomandata una consulenza genetica.²⁹ La mutazione nota di un gene quale *MYH7* (*Myosin Heavy Chain 7*) può avere implicazioni sia per eseguire un appropriato screening prenatale sia per impostare un'accurata sorveglianza post partum in considerazione del rischio materno di sviluppare una cardiomiopatia.³⁰ Dal momento che il tasso di ricorrenza delle cardiopatie congenite varia dal 3 al 50% in relazione al tipo di cardiopatia,²⁵⁻²⁶ in queste gravidanze è indicata l'esecuzione di un ecocardiogramma fetale³¹ tra le 19 e le 22 settimane + 6 di gestazione.³²

Valutazione preconcezionale in caso di malattia cardiaca

- Consulenza genetica
- Stratificazione del rischio materno
- Counseling sui rischi fetali
- Valutazione dei farmaci a rischio teratogeno

Definizione e stratificazione del rischio cardiovascolare

In caso di cardiopatia congenita è indispensabile definire con accuratezza il rischio cardiovascolare per la donna, preferibilmente in epoca preconcezionale o comunque quanto più precocemente possibile in gravi-

danza. Per il corretto inquadramento diagnostico sono disponibili tre diverse classificazioni, la *modified World Health Organization* (mWHO),³³ il *Cardiac Disease in Pregnancy risk score* (CARPREG II)⁶ e lo *Zwangerschap bij vrouwen met een Aangeboren HARTafwijking-II* (ZAHARA Risk score)²⁴. Dal momento che la mWHO è considerata il migliore strumento per la definizione del rischio cardiovascolare in donne con cardiopatie congenite sia dall'*American Heart Association* (AHA)² sia dalla Società Europea di Cardiologia (*European Society of Cardiology*, ESC)²⁹, nel dossier facciamo riferimento a questa classificazione ([Tabella 4](#)) che identifica le seguenti categorie di rischio ostetrico per le donne con malattie cardiache:

Classe mWHO I: condizioni non associate a un aumento del rischio di mortalità e di morbosità materna o solo lieve incremento di quest'ultima. In questa classe rientrano le seguenti forme di cardiopatia:

- il forame ovale pervio di piccola entità e non complicato;
- la stenosi polmonare lieve;
- il prolasso lieve della valvola mitrale;
- le cardiopatie congenite sottoposte a correzione chirurgica risolutiva (quali difetti del setto interatriale o ventricolare, forame ovale pervio, ritorno venoso anomalo);
- le extrasistoli sopraventricolari o ventricolari isolate.

Classe mWHO II: condizioni associate a un lieve aumento del rischio di mortalità e a un moderato incremento del rischio di morbosità materna. In questa classe rientrano le seguenti forme di cardiopatia:

- i difetti del setto interatriale e ventricolare non sottoposti a correzione chirurgica;
- la tetralogia di Fallot sottoposta a correzione chirurgica;
- la maggior parte delle patologie aritmiche.

Classe mWHO II/III: condizioni associate a un moderato aumento del rischio di mortalità e moderato/grave incremento del rischio di morbosità materna. In questa classe rientrano le seguenti forme di cardiopatia, in modo variabile a seconda del soggetto interessato:

- la disfunzione ventricolare sinistra lieve (frazione di eiezione >45%);
- la cardiomiopatia ipertrofica;
- le protesi valvolari sintetiche o biologiche non appartenenti alle classi WHO I o IV;
- la coartazione aortica corretta chirurgicamente;
- la sindrome di Marfan con diametro dell'aorta ascendente <40 mm senza dissecazione aortica;
- la valvola aortica bicuspidica con diametro dell'aorta ascendente <45 mm.

Classe mWHO III: condizioni associate a un significativo incremento del rischio di mortalità e morbosità materna grave. In questa classe rientrano le seguenti forme di cardiopatia:

- la disfunzione ventricolare sinistra moderata (frazione di eiezione: 30-45%);
- la precedente cardiomiopatia peripartum senza alcun esito sulla funzione ventricolare;
- le protesi valvolari meccaniche;
- il ventricolo destro sistemico;
- la Fontan non complicata;
- le cardiopatie congenite cianogene se non sottoposte a correzione chirurgica;
- la valvola aortica bicuspidica con diametro dell'aorta ascendente tra 45 e 50 mm;
- la sindrome di Marfan con diametro dell'aorta ascendente compreso tra 40 e 45 mm;
- altre cardiopatie congenite complesse;
- la tachicardia ventricolare.

Classe mWHO IV: condizioni associate a un rischio estremamente elevato di mortalità materna e morbosità grave. Pertanto, in queste donne, la gravidanza appare controindicata. In questi casi è importante offrire un colloquio alla donna/coppia che espliciti chiaramente il rischio di peggioramento delle condizioni cardio-circolatorie materne attribuibile alla gravidanza, nonché il possibile aumento di morbosità e mortalità fetoneonatale per aumento del rischio di iposviluppo fetale, parto pretermine, ricorrenza della cardiopatia, morte endouterina e mortalità perinatale.^{24,31,34} In questa classe rientrano le seguenti forme di cardiopatia:

- la stenosi mitralica grave;
- la stenosi aortica grave sintomatica;
- la valvola aortica bicuspidica con diametro dell'aorta ascendente >50 mm;
- la sindrome di Marfan con diametro dell'aorta ascendente >45 mm;
- la disfunzione ventricolare sinistra grave (frazione di eiezione <30%, NYHA III o IV);
- la Sindrome di Ehlers-Danlos vascolare;

- la coartazione aortica non sottoposta a correzione chirurgica;
- la Fontan complicata;
- la precedente cardiomiopatia peripartum con residuo sulla funzione ventricolare di qualsiasi entità;
- l'ipertensione arteriosa polmonare di qualsiasi origine.

Tabella 4. Modified World Health Organization (mWHO) Pregnancy Risk Classification (adattata da American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin n° 212: pregnancy and cardiac disease)

Classe di rischio	Tipo di patologia	Rischi materni cardiovascolari	Gestione cardiologica	Gestione ostetrica
mWHO I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forame ovale pervio di piccola entità e non complicato ▪ Stenosi polmonare lieve ▪ Prolasso della valvola mitralica lieve ▪ Cardiopatie congenite sottoposte a correzione chirurgica risolutiva (difetti del setto interatriale o ventricolare, forame ovale pervio, ritorno venoso anomalo) ▪ Extrasistoli sopraventricolari o ventricolari isolate 	<p>(Prevalenza: 2-5%)</p> <p>Non aumenta il rischio di mortalità materna</p> <p>Nessuno o lieve aumento del rischio di morbosità</p>	Valutazione due volte in gravidanza (in fase precoce e nel III trimestre)	Centro ostetrico di 1° livello
mWHO II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Difetti del setto interatriale e ventricolare non sottoposti a correzione chirurgica ▪ Tetralogia di Fallot sottoposta a correzione chirurgica ▪ La maggior parte delle aritmie (se non altrimenti specificato) 	<p>(Prevalenza 6-10%)</p> <p>Lieve aumento del rischio di mortalità materna</p> <p>Moderato aumento del rischio di morbosità materna</p>	Valutazione a ogni trimestre di gestazione	<p>Centro ostetrico di 1° livello</p> <p>Valutazione presso Centro ostetrico di 2° livello da team multidisciplinare</p>
mWHO II/III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disfunzione ventricolare sinistra lieve ▪ Cardiomiopatia ipertrofica ▪ Protesi valvolari sintetiche o biologiche non appartenenti alle classi mWHO I o IV ▪ Coartazione aortica corretta chirurgicamente ▪ Sindrome di Marfan con diametro dell'aorta ascendente <40 mm senza dissecazione aortica; ▪ Valvola aortica bicuspidica con diametro dell'aorta ascendente <45 mm 	<p>(Prevalenza 11-19%)</p> <p>Moderato aumento del rischio di mortalità materna</p> <p>Moderato/grave aumento del rischio di morbosità materna</p>	Valutazione a ogni trimestre di gestazione	Centro ostetrico di 2° livello da team multidisciplinare
mWHO III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disfunzione ventricolare sinistra moderata ▪ Precedente cardiomiopatia peripartum senza esito sulla funzione ventricolare ▪ Protesi valvolari meccaniche ▪ Ventricolo destro sistemico ▪ Fontan non complicata ▪ Cardiopatie congenite cianogene non sottoposte a correzione chirurgica ▪ Valvola aortica bicuspidica con diametro dell'aorta ascendente tra 45 e 50 mm ▪ Sindrome di Marfan con diametro dell'aorta ascendente compreso tra 40 e 45 mm ▪ Altre cardiopatie congenite complesse ▪ Tachicardia ventricolare 	<p>(Prevalenza 20-27%)</p> <p>Significativo aumento del rischio mortalità materna</p> <p>Grave aumento del rischio di morbosità materna</p>	Valutazione ogni due mesi/mensile	Centro ostetrico di 2° livello da team multidisciplinare

mWHO IV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stenosi mitralica severa ▪ Stenosi aortica severa sintomatica ▪ Valvola aortica bicuspidica con diametro dell'aorta ascendente >50 mm ▪ Sindrome di Marfan con diametro dell'aorta ascendente >45 mm ▪ Disfunzione ventricolare sinistra severa ▪ Sindrome di Ehlers-Danlos vascolare ▪ Coartazione aortica non sottoposta a correzione chirurgica ▪ Fontan complicata ▪ Cardiomiopatia peripartum progressiva con residuo sulla funzione ventricolare ▪ Ipertensione polmonare 	(Prevalenza: >27%) Grave aumento del rischio di mortalità materna Grave aumento del rischio di morbosità materna	Valutazione mensile	Centro ostetrico di 2° livello da team multidisciplinare Dal momento che la gravidanza è controindicata si raccomanda un <i>counseling</i> sui rischi materno-fetali
----------------	--	--	---------------------	---

Le donne con cardiopatie a rischio moderato-grave (mWHO II/III, III e IV) devono essere indirizzate e prese in carico da centri dove sia disponibile un team dedicato multidisciplinare che includa almeno uno specialista in medicina materno-fetale, un cardiologo e un anestesista. Questo approccio assistenziale è risultato associato a migliori esiti materni.^{14,29}

Counseling sui rischi fetali

Possibilmente in fase preconcezionale è estremamente importante informare la donna dell'aumento dei rischi fetoneonatali legati a una gravidanza con cardiopatia, soprattutto se congenita complessa (costituita non da un singolo ma da più difetti). Le cardiopatie congenite costituiscono infatti un fattore di rischio indipendente per la salute fetoneonatale in quanto comportano: una maggiore frequenza di aborti spontanei (15-25%) e di morti endouterine;³⁵ un aumentato rischio di ricorrenza della stessa cardiopatia; un tasso più alto di parto pretermine (10-12%) specialmente nelle donne con cardiopatie congenite complesse (22-65%);³⁶ una maggiore frequenza di complicanze neonatali quali neonati piccoli per età gestazionale (SGA), sindrome da distress respiratorio (RDS), emorragia intraventricolare (IVH), e morte neonatale (27,8%);³⁵ un aumento del tasso di mortalità perinatale che risulta sino a quattro volte quello della popolazione generale,^{35,37} specie in caso di sindrome di Eisenmenger (27,7%).

Rischi fetoneonatali in caso di malattia cardiaca materna

- Aborto spontaneo
- Morte endouterina
- Ricorrenza della cardiopatia congenita
- Parto pretermine
- Neonato piccolo per età gestazionale, sindrome da distress respiratorio, emorragia intraventricolare
- Mortalità perinatale

Counseling sui farmaci

La valutazione della terapia medica in corso e la scelta dei principi attivi sulla base del rapporto rischi fetoneonatali e benefici materni deve essere offerta prima del concepimento o quanto prima possibile in gravidanza.³⁶ Le donne in età riproduttiva affette da malattia cardiaca che richieda l'assunzione di farmaci devono essere informate che in caso di desiderio procreativo occorre consultare tempestivamente un medico per valutare l'appropriatezza della terapia medica in corso e, qualora necessario, modificare i farmaci in uso e/o il loro dosaggio.

A causa dell'aumento dell'età delle donne al parto, dell'obesità e delle patologie croniche, i disordini ipertensivi in gravidanza sono tra le prime cause di mortalità e morbosità materna e perinatale.³⁸⁻³⁹ La Food and Drug Administration (FDA) statunitense classifica i farmaci in quattro categorie sulla base del loro profilo di sicurezza in gravidanza e allattamento;⁴⁰ di seguito si riportano le valutazioni FDA e i principi attivi di interesse per le donne affette da malattia cardiaca.

- Gli **ACE inibitori** e gli **inibitori dell'angiotensina** (sartani) appartengono alla categoria D (FDA) ovvero farmaci per i quali sussiste evidenza di rischio per la salute fetale, in quanto il loro uso -

soprattutto nel secondo e terzo trimestre - è associato a una riduzione della funzionalità renale fetale e a un aumento della morbosità e mortalità feto-neonatale.³⁶ Cooper et al.⁴¹ hanno inoltre evidenziato un incremento del rischio malformativo legato al loro uso nel primo trimestre. Pertanto, le donne in età riproduttiva che assumono ACE inibitori o inibitori dell'angiotensina e che desiderano una gravidanza devono essere informate della necessità di interrompere questi farmaci già prima del concepimento. Questo consentirà di eseguire una rivalutazione clinica e strumentale per valutare la stabilità del quadro clinico cardio-vascolare senza terapia e di introdurre un eventuale trattamento sostitutivo sicuro.

- I **betabloccanti** sono farmaci il cui uso in gravidanza è sicuro e non ha effetti teratogeni.⁴² Il loro uso è tuttavia associato a un'aumentata incidenza di neonati piccoli per età gestazionale, di bradicardie e di ipoglicemie neonatali.³⁶ Il loro uso va pertanto valutato e l'atenololo non è da considerarsi di prima scelta in gravidanza in quanto associato al più alto rischio di neonati piccoli per età gestazionale.⁴³ Il loro impiego può essere considerato in presenza di disturbi ipertensivi caratterizzati da basse resistenze periferiche e aumento della gittata cardiaca, rare in gestanti con cardiopatie congenite ma non in gestanti con cardiopatie acquisite associate a sindromi metaboliche.
- L'uso routinario dei **diuretici** in gravidanza non è raccomandato, in quanto la riduzione del volume plasmatico materno è potenzialmente pericolosa per la circolazione utero-placentare e dunque per il feto.^{36,44} Se fortemente indicati, devono essere usati con estrema cautela. I diuretici tiazidici sono inoltre associati a trombocitopenia materna e fetale. Lo spironolattone non è raccomandato in gravidanza né durante l'allattamento per i suoi effetti antiandrogeni sul feto-neonato.³⁶ L'amiodarone è associato a un'incidenza del 9% di ipotiroidismo fetale e del 21% di riduzione della crescita intrauterina ed andrebbe pertanto riservato ai soli casi di aritmie ventricolari refrattarie ad altri trattamenti.⁴⁵

I farmaci appartenenti alla categoria X (FDA) ovvero controindicati per dimostrati effetti teratogeni sia su modelli animali sia nell'uomo, sono i seguenti:

- **Anticoagulanti:** gli antagonisti della vitamina K attraversano la placenta e sono potenzialmente embrio e fetotossici. Sono usualmente utilizzati nelle donne portatrici di valvole meccaniche e dunque in questa tipologia di pazienti il loro uso e i rischi-benefici associati devono essere attentamente discussi in fase preconcezionale.³⁶ È importante informare la donna che gli anticoagulanti sono i farmaci più efficaci nel prevenire la trombosi della protesi valvolare e dunque costituiscono il regime terapeutico di scelta per la salute materna.²⁹ D'altro canto, il loro utilizzo, soprattutto ad alti dosaggi e in particolare nel primo trimestre di gestazione è gravato da elevati rischi feto-neonatali in termini di embriopatia e fetopatia nonché di aborto, come segnalato da una recente revisione sistematica di letteratura.⁴⁶ L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) costituisce l'alternativa terapeutica associata a maggiori rischi materni ma a minori rischi feto-neonatali.

Gli anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina (per esempio il dabigatran) e del fattore Xa (per esempio rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) non dovrebbero essere utilizzati in gravidanza per i rischi correlati al loro uso emersi da studi su modelli animali e per la scarsa disponibilità di dati sull'uomo. Una revisione sistematica del 2018, che passa in rassegna il profilo di efficacia e sicurezza degli anticoagulanti in gravidanza, conferma un aumento di incidenza di aborti spontanei e una sospetta occorrenza di anomalie congenite.⁴⁶

- **Statine:** sebbene questa categoria di farmaci appartenga ancora alla classe FDA X, soprattutto a causa dell'importanza del colesterolo nelle fasi precoci di sviluppo embrionale e fetale, l'inavvertito utilizzo di statine nel primo trimestre di gravidanza^{47,48} e il loro uso nel secondo e terzo trimestre (in particolare la pravastatina) non è stato associato a un aumento del rischio malformativo e dei rischi feto-neonatali.³⁶ Si tratta comunque di una classe di farmaci ancora ufficialmente non raccomandata in gravidanza.

Nel 2020 L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il Rapporto Nazionale "L'uso dei farmaci in gravidanza" che ha rilevato una prevalenza d'uso degli antipertensivi in epoca preconcezionale dell'1,2%, del 2% in gravidanza e del 2,9% nel primo trimestre post partum.⁴⁹ Il profilo prescrittivo delle varie classi di antipertensivi sembra rispettare la scelta di molecole compatibili con la gravidanza. I calcioantagonisti e gli agonisti alfa-2 adrenergici sono infatti i farmaci più prescritti in tutti i trimestri. I farmaci controindicati, come gli ACE inibitori e i sartani, da soli o in associazione, risultano prescritti raramente. Permangono tuttavia piccoli numeri di prescrizioni di farmaci antipertensivi inappropriati che confermano la necessità di valutare in epoca preconcezionale le donne che assumono una terapia antipertensiva per un esame accurato della patologia e per la scelta di un trattamento compatibile, in accordo alle raccomandazioni delle linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza.⁵⁰

Lo stesso Rapporto descrive una prevalenza d'uso di anticoagulanti trascurabile nelle donne in gravidanza (0,01%), va tuttavia segnalato che il dato sottostima l'uso in gravidanza perché non sono state osservate le interruzioni volontarie e gli aborti spontanei occorsi prima della ventiduesima settimana di gestazione.

La prevalenza d'uso degli ipolipemizzanti in gravidanza, rilevata dal Rapporto AIFA, scende dallo 0,20% nel periodo preconcezionale allo 0,15% in gravidanza, stabilizzandosi su questi valori anche nei mesi successivi al parto.⁴⁹ Per questa categoria di farmaci permane una piccola percentuale di donne che continua a utilizzare le statine nonostante siano farmaci non raccomandati in gravidanza,⁵¹⁻⁵³ per i quali è richiesta un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici del trattamento.

La gestione clinica

Punti chiave

- Gestione clinica prenatale
- Gestione intrapartum
- Taglio cesareo peri mortem
- Gestione post partum e allattamento
- Gestione dell'interruzione volontaria di gravidanza (IVG)
- Procreazione medicalmente assistita (PMA)

Gestione clinica prenatale

Primo trimestre

Il primo trimestre di gestazione nelle donne con cardiopatia congenita è complicato da un tasso di abortività spontanea più alto (12-15%) rispetto alla popolazione generale.³⁵

Le attuali linee guida dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG),¹⁴ dell'*American Heart Association* (AHA)³⁶ e della *European Society of Cardiology* (ESC)²⁹ raccomandano che le donne con cardiopatie a rischio intermedio-alto siano seguite da un team multidisciplinare presso un centro di secondo livello, che includa cardiologi, esperti di medicina materno-fetale, neonatologi, anestesisti e ostetriche con esperienza di gravidanze ad alto rischio. Per alcuni casi viene inoltre raccomandato un consulto con il genetista, il cardiocirurgo e il bioeticista. Una precoce presa in carico e una buona interazione tra i membri del team sono elementi essenziali per garantire il buon esito di queste gravidanze. La gestione clinica prenatale andrà quindi personalizzata sulla base del rischio cardiovascolare di ciascuna donna, sulla sua capacità cardiaca funzionale e su eventuali problematiche specifiche associate.

In base alle linee guida dell'ESC, adottate a riferimento per questo dossier, le donne considerate a basso rischio possono essere seguite da centri ostetrici di primo livello, tuttavia una valutazione presso il centro cardiologico di riferimento dell'adulto è fortemente raccomandata sia in fase precoce di gravidanza sia nel terzo trimestre al fine di valutare precocemente lo stato materno e successivamente l'eleggibilità della donna per il parto presso una struttura di primo livello.²⁹

Le donne considerate a rischio intermedio dovrebbero essere gestite in gravidanza da centri ostetrici di II livello, nel caso in cui vivano lontano possono essere gestite da centri ostetrici di primo livello ma devono essere valutate a ogni trimestre di gestazione presso un centro ostetrico di secondo livello da un team multidisciplinare costituito sia da un cardiologo sia da uno specialista materno-fetale.²⁹

Le donne ad alto rischio devono essere gestite esclusivamente da un centro ostetrico di secondo livello e dal centro cardiologico dell'adulto di riferimento sia per la gestione ostetrica prenatale sia per il parto.

Per quanto concerne **terapie aggiuntive**, oltre alle considerazioni sopra riportate inerenti l'uso di farmaci ad azione cardiotropica, l'assunzione di **farmaci anticoagulanti** nelle donne portatrici di protesi valvolari meccaniche deve essere valutata in fase preconcezionale, come già specificato. Le linee guida dell'ESC raccomandano che l'uso di anticoagulanti venga proseguito fino alla diagnosi di gravidanza. In caso di basso dosaggio (warfarin/coumarin <5 mg/die, fenprocumon <3 mg/die o acenocumarolo <2 mg/die, [Figura 2](#)) l'ESC raccomanda di considerare l'opportunità di continuare la terapia con anticoagulanti durante tutta la gravidanza,²⁹ considerato il basso rischio di embriopatia (<2%) e di fetopatia (<2%) e l'alto profilo di sicurezza nella prevenzione della trombosi valvolare materna.⁵⁴⁻⁵⁶ L'*International Normalized Ratio* (INR) *target* deve essere monitorato almeno due volte a settimana.

In alternativa, dopo accurato *counseling* sul rapporto rischi-benefici, si può propendere per l'uso di eparina a basso peso molecolare a partire dalle 6-12 settimane di gestazione, sotto stretto controllo clinico materno.

In caso di alto dosaggio di anticoagulanti (warfarin/coumarin >5 mg/die, fenprocumon >3 mg/die o acenocumarolo >2 mg/die, [Figura 3](#)), è raccomandata la sospensione tra le 6 e le 12 settimane di gestazione con passaggio a terapia con eparina non frazionata per via endovenosa o eparina a basso peso molecolare a somministrazione biquotidiana per via sottocutanea. Il dosaggio iniziale di eparina a basso peso molecolare è di 1 mg/kg per l'enoaparina e di 100 UI/kg per la dalteparina, che dovrà essere adeguato al dosaggio del livello di attività anti Xa da monitorare settimanalmente fino a che il *target* non sia raggiunto.⁵⁷⁻⁵⁹

In caso di uso di eparina non frazionata, il suo dosaggio verrà adeguato mediante controllo dei livelli di aPTT che dovranno mantenersi due volte superiori rispetto al range di normalità.

Durante il secondo e il terzo trimestre, gli anticoagulanti sono la terapia raccomandata nelle donne con protesi valvolari meccaniche.²⁹ Non è raccomandato in queste donne l'uso routinario di acido acetilsalicilico.²⁹ Infine, alle donne con ipertensione cronica è raccomandata l'assunzione di acido acetilsalicilico (100-150 mg la sera) da iniziare entro le 16 settimane di gestazione^{60,61} e continuare fino al parto per controllare l'alto rischio di preeclampsia.^{14,61,62}

In modo analogo devono ricevere tale profilassi le donne che presentino più di un fattore di rischio intermedio per preeclampsia (prima gravidanza, età materna superiore ai 35 anni, indice di massa corporea superiore a 30 kg/m², storia familiare di preeclampsia, caratteristiche socio-demografiche (etnia afro-americana, basso livello socio-economico), storia personale di precedenti ostetrici sfavorevoli, neonato/i di basso peso alla nascita e intervallo tra una gravidanza e l'altra superiore a 10 anni) devono ricevere tale profilassi.¹⁴

Nonostante i noti benefici di una attività fisica regolare in gravidanza, nelle donne con cardiopatia è necessaria una valutazione medica preliminare che possa definire eventuali controindicazioni all'attività fisica.^{14,36}

Un'adeguata idratazione è importante per tutte le donne in gravidanza, ancor più per quelle con cardiopatia. Una riduzione dell'apporto di sale è fortemente raccomandata, in particolare nelle donne con una disfunzione ventricolare nota.³⁶

Figura 2. Flow Chart per la gestione delle donne con protesi valvolari meccaniche in terapia con farmaci anticoagulanti a basso dosaggio (adattata da 2018 European Society of Cardiology ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease during pregnancy; European Heart Journal 2018; 00, 1-83)

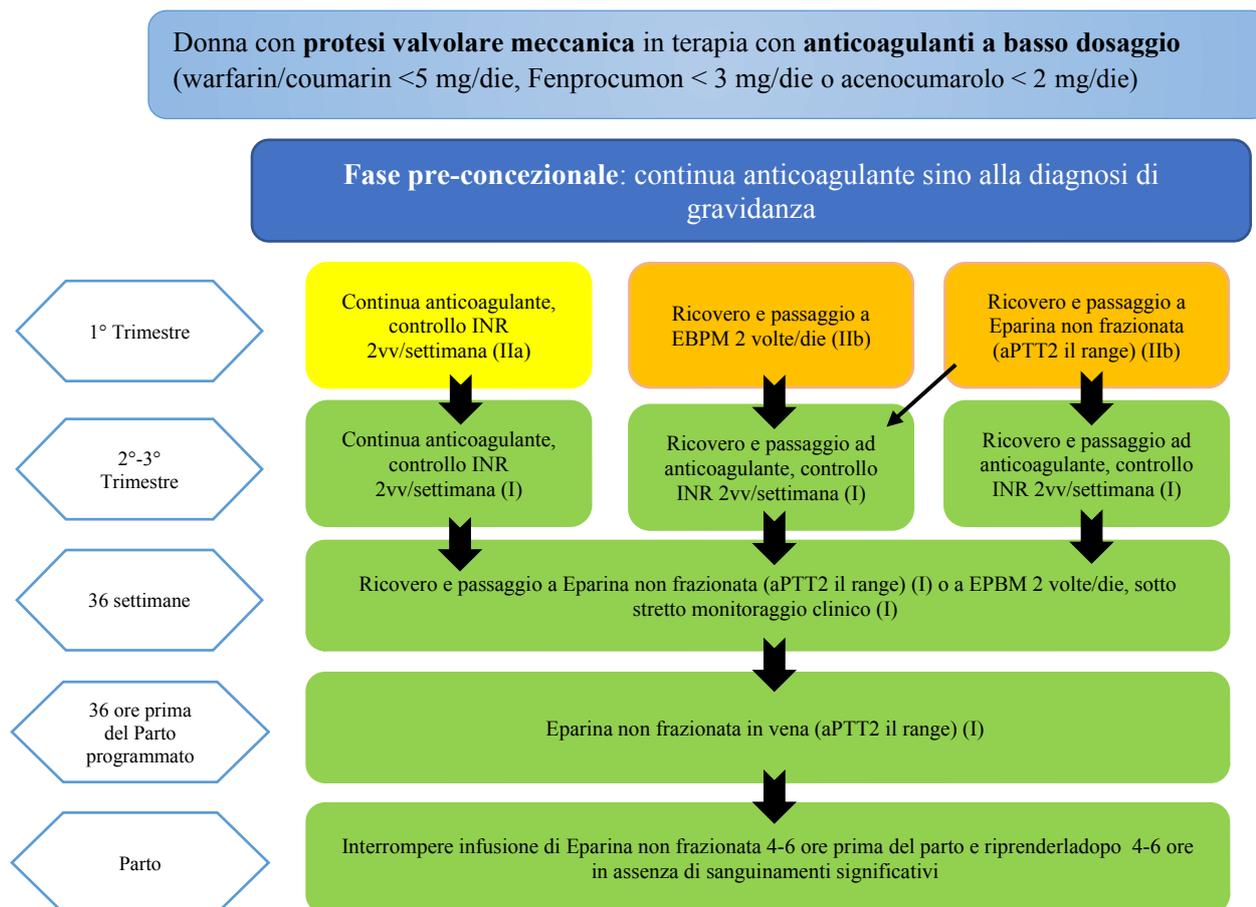
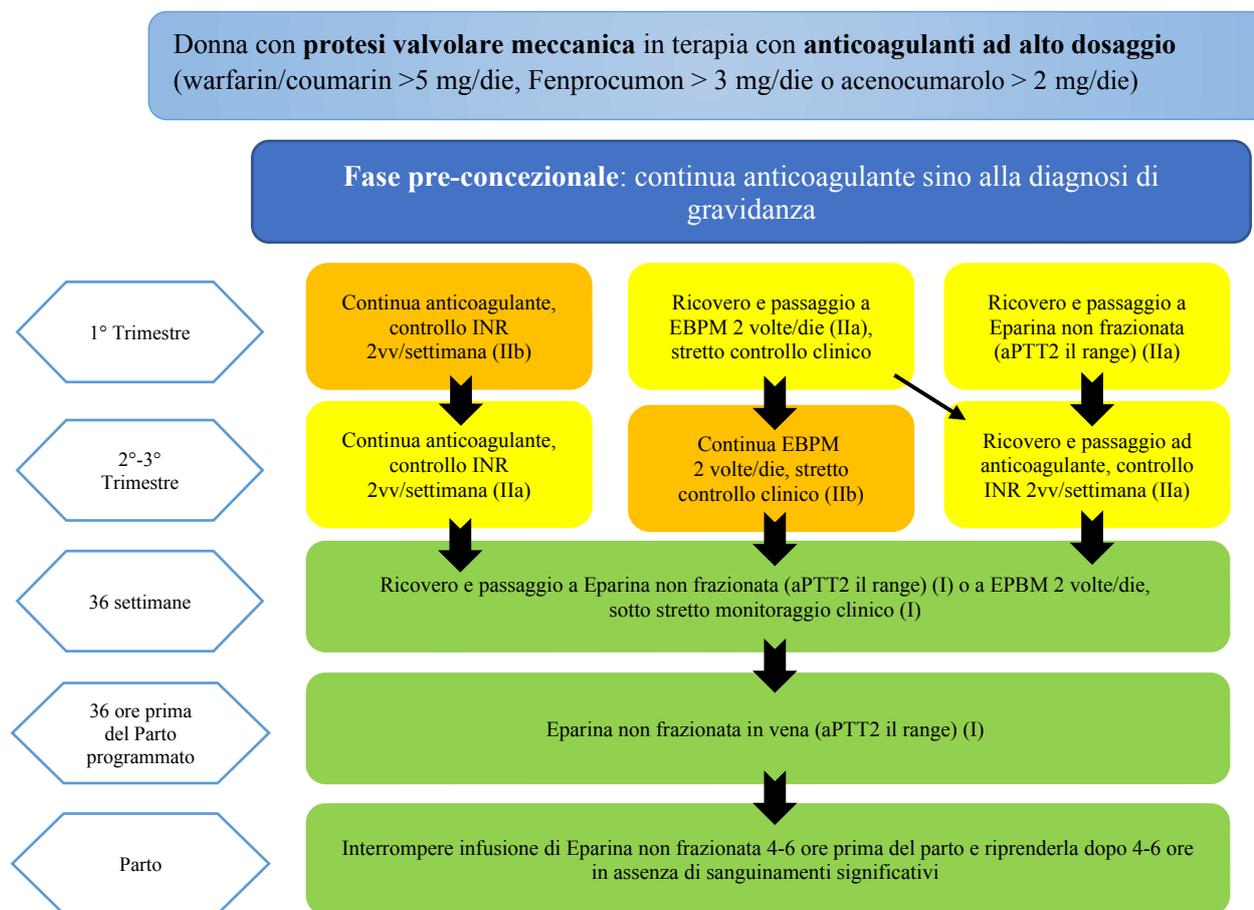


Figura 3. Flow Chart per la gestione delle donne con protesi valvolari meccaniche in terapia con farmaci anticoagulanti ad alto dosaggio (adattata da 2018 European Society of Cardiology ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease during pregnancy; European Heart Journal 2018: 00, 1-83)



Secondo trimestre

Il secondo trimestre di gestazione, anche in una gravidanza fisiologica, è caratterizzato da importanti modifiche emodinamiche e, in questo periodo, la frequenza dei controlli deve essere personalizzata. È indicata la ripetizione di un ecocardiogramma materno per valutare la funzionalità valvolare e gli effetti emodinamici della gravidanza.²⁹

Le donne con protesi valvolari meccaniche con terapia anticoagulante in atto nel primo trimestre possono proseguirla anche nel secondo. Se invece nel primo trimestre è stata utilizzata un'eparina a basso peso molecolare o l'eparina non frazionata, è raccomandato il passaggio, da eseguire sotto stretto controllo clinico e in regime ospedaliero, all'anticoagulante con un dosaggio da valutare fino al raggiungimento dell'INR target, che dovrà successivamente essere controllato almeno due volte a settimana.²⁹

Circa il 20% delle donne con cardiopatia va incontro a un parto pretermine, sia esso spontaneo (59%) o iatrogeno (41%).^{25,35} A tal proposito, è utile ricordare che l'uso di agenti tocolitici anti recettore dell'ossitocina è considerato sicuro in queste gravidanze.²⁹

Tra la ventesima e la trentesima settimana di gestazione il team multidisciplinare che assiste la donna deve elaborare un piano dettagliato dell'assistenza al travaglio, al parto e all'immediato post partum, da condividere con l'équipe di sala parto.^{14,29} In particolare, per le donne a rischio cardiovascolare più alto (per esempio ipertensione polmonare) la discussione multidisciplinare del *management* antenatale e della programmazione del parto dovrà essere attuata quanto prima al raggiungimento della capacità di sopravvivenza extrauterina del feto a partire da 24 settimane di gestazione (*viability* anglosassone).²⁹

Lo specialista cardiocirurgo dovrà essere coinvolto ogni volta che si renda necessario l'uso di *device* per il supporto della funzione ventricolare e, se necessario, durante il parto.

Il coinvolgimento del comitato etico locale è rilevante soprattutto nella gestione di questi casi a più alto rischio.

Terzo trimestre

Anche in questo periodo la cadenza dei controlli andrà individualizzata sulla base delle condizioni materno-fetali. In questa epoca di gravidanza l'usuale peggioramento di sintomi normalmente associati alla gestazione, quali edemi, sensazione di "fiato corto" e affaticamento, nelle donne con cardiopatia nota richiede una attenta diagnosi differenziale per facilitare l'identificazione precoce di possibili segni indicativi di peggioramento della funzione cardiovascolare. In questo trimestre per le donne con protesi valvolari meccaniche è indicato il proseguimento della terapia anticoagulante con il medesimo regime terapeutico adottato nel secondo trimestre.²⁰

Le principali complicanze ostetriche riportate nelle donne con cardiopatia congenita durante il terzo trimestre sono il parto pretermine e la restrizione della crescita fetale. La programmazione del parto in termini di tempi e modalità, già discussa possibilmente nel secondo trimestre di gestazione, dovrà dunque essere finalizzata in questo periodo tenendo presente che nelle gravidanze con cardiopatia congenita l'incidenza di neonati piccoli per età gestazionale e i tassi di morte endouterina e neonatale sono risultati più alti rispetto al dato di popolazione.³⁵

Sorveglianza fetale

La sorveglianza fetale nelle gravidanze con cardiopatia prevede non solo lo screening delle cardiopatie congenite, ma anche la valutazione del benessere e della crescita fetale nel terzo trimestre.

Lo screening favorisce la precocità della diagnosi che facilita una più adeguata e tempestiva presa in carico, con l'obiettivo di garantire alla coppia il percorso diagnostico-terapeutico più adeguato.⁶³

L'eventuale identificazione di una cardiopatia congenita richiede l'immediato riferimento della donna a un centro specialistico di medicina fetale, dove eseguire non solo un'accurata valutazione ecografica per lo studio di eventuali altre anomalie associate, ma anche il counseling genetico e l'eventuale esecuzione di test genetici invasivi.

La misurazione della traslucenza nucale tra le 11 e le 14 settimane consente di effettuare lo screening non solo delle aneuploidie ma anche delle cardiopatie congenite.⁶⁴ In un ampio studio retrospettivo di popolazione, il 55% dei difetti maggiori del cuore e dei grandi vasi è risultato associato a un aumento della traslucenza nucale misurata tra 11 e 14 settimane di gestazione (valore predittivo positivo pari a 1,5% e negativo pari al 99%).⁶⁵

Tutte le donne con storia di cardiopatia congenita devono eseguire un ecocardiogramma fetale tra la diciannovesima e la ventiduesima settimana di gestazione.³²

Per ciò che concerne la valutazione del benessere e della crescita fetale, considerato l'aumentato rischio di patologie della crescita fetale, è raccomandata un'accurata sorveglianza ecografica e, nel caso di effettiva diagnosi di riduzione della crescita, la gestione e la programmazione del parto dovranno sempre considerare un accurato bilancio dei rischi fetoneonatali.²⁹

Gestione intrapartum

La modalità, i tempi del parto e il tipo di assistenza al travaglio e al parto dovranno essere discussi e condivisi con la donna/coppia e con l'équipe multiprofessionale che si occuperà dell'assistenza, che deve sempre includere l'anestesista oltre all'ostetrico e al cardiologo.

Per ciò che concerne la **modalità del parto**, le linee guida dell'ESC,²⁹ di ACOG¹⁴ e del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG)⁶⁶ concordano nell'affermare che le donne con cardiopatia congenita e/o acquisita emodinamicamente stabile possano partorire per via vaginale e che il ricorso al taglio cesareo debba essere riservato alle sole indicazioni ostetriche.⁶⁷ È infatti dimostrato che il taglio cesareo elettivo non offre benefici in termini di esiti materni, mentre il parto vaginale si associa a una minore perdita ematica intrapartum, a un minor rischio di infezioni, trombosi ed embolia.⁶⁷ Il taglio cesareo deve essere eseguito solo su indicazione ostetrica³⁴ o nelle donne che si presentino in fase attiva di travaglio in terapia con anticoagulanti orali, nelle donne affette da patologia aortica grave o nelle forme di ipertensione polmonare, inclusa la sindrome di Eisenmenger, non responsive alla terapia.^{13,27}

Principio basilare dell'assistenza intrapartum nelle donne con cardiopatia è ridurre l'entità dell'affaticamento cardiovascolare e a questo scopo è raccomandato l'uso dell'analgesia epidurale,^{14,29,36,66} avendo cura di con-

trollare accuratamente l'ipotensione associata, soprattutto nelle donne con lesioni valvolari ostruttive o con ridotta funzione ventricolare.

Relativamente ai tempi (**timing**) del parto, le linee guida dell'ESC e di ACOG raccomandano, in assenza di insorgenza spontanea del travaglio, la programmazione dell'induzione del parto tra le 39 e le 40 settimane.^{14, 29} La programmazione dell'induzione a questa epoca gestazionale⁶⁸ appare giustificata dal rischio aumentato di complicanze ostetriche.⁶⁹ Il **timing** dell'induzione (39 o 40 settimane) andrà inoltre personalizzato sulla base del quadro cardiaco, della parità, della situazione locale di partenza e delle condizioni fetali.

I metodi di induzione meccanica sono il metodo di maturazione cervicale e induzione di scelta nelle donne con cardiopatia.⁷⁰ Inoltre sia l'amnioressi sia l'ossitocina possono essere utilizzate con sicurezza.²⁹ Le linee guida dell'ESC indicano come sicuro sia l'uso del misoprostolo sia del dinoprostone per l'induzione del travaglio di parto.²⁹ Per quanto riguarda il primo, sebbene sia segnalato un rischio di vasospasmo coronarico e aritmie, è rassicurante che il suo uso ad alti dosaggi (600 mg/die) in donne senza cardiopatia non determini alcuna alterazione dei parametri cardiaci.⁷¹ Il secondo invece può causare ipotensione grave quando somministrato per via intramiometriale,⁷² modalità che deve essere evitata nelle donne con cardiopatia.

Per ciò che riguarda l'assistenza al travaglio e al parto, le spinte materne del secondo stadio del travaglio comportano la manovra di Valsalva, che andrebbe evitata nelle donne con cardiopatia in quanto provoca un aumento del consumo di ossigeno, una riduzione del ritorno venoso e dunque della gittata cardiaca. La gestione di questo stadio del travaglio deve essere individualizzata:³⁶ nelle donne cardiopatiche è raccomandata una gestione passiva del secondo stadio, privilegiando le posture che facilitino la discesa della testa fetale nella parte superiore del canale del parto e ritardando il più possibile le spinte materne.^{29,35} In relazione al tipo e alla gravità della cardiopatia, il parto operativo può essere utilizzato per ridurre la durata del periodo espulsivo e lo sforzo materno.^{29,35} Il monitoraggio cardiocografico in continua è raccomandato in queste pazienti.²⁹

In prossimità del termine di gravidanza, la **terapia anticoagulante** dovrà essere attentamente gestita, soprattutto in funzione dell'eventuale necessità di analgesia epidurale/anestesia spinale.¹⁴

Per le donne in terapia con eparina a basso peso molecolare a regime profilattico si raccomanda la sospensione del farmaco almeno 12 ore prima del taglio cesareo o dell'inizio dell'induzione. In caso di regime terapeutico di eparina sono invece raccomandate 24 ore di sospensione della terapia.^{29,73-75}

Nel caso in cui il parto vaginale sia programmato mediante induzione per le donne a rischio moderato-alto è possibile eseguire il passaggio da eparina a basso peso molecolare a un'infusione endovenosa di eparina non frazionata, con controlli regolari dell'aPTT per monitorarne il dosaggio. L'infusione deve essere sospesa almeno 4-6 ore prima dell'analgesia epidurale o del parto.²⁹

Quanto all'immediato post partum, nelle donne ad alto rischio l'eparina non frazionata può essere ripresa già a 4-6 ore di distanza.²⁹ Nelle donne a rischio intermedio-basso, una singola dose di eparina a basso peso molecolare può essere somministrata a 6 ore dal parto: per esempio enoxaparina 20 mg in caso di peso corporeo <50 kg (40 mg se tra i 50 e i 90 kg), da proseguire a dosaggio terapeutico ad almeno 12 ore dal parto.²⁹

Modalità del parto

Indicazioni cardiologiche al taglio cesareo

- Fase attiva di travaglio in donne in terapia con anticoagulante
- Scompenso cardiaco
- Stenosi aortica severa sintomatica
- Ipertensione polmonare
- Sindrome di Marfan con diametro dell'aorta ascendente >40 mm
- Valvola aortica bicuspidale con diametro dell'aorta ascendente >45 mm

Le donne portatrici di protesi valvolari meccaniche in terapia anticoagulante necessitano di una attenta programmazione del parto. Il parto vaginale richiede la sostituzione dell'anticoagulante con eparina non frazionata, con *target* terapeutico di aPTT superiore o uguale a due volte il valore soglia. Tale sostituzione (*switch*) dovrà essere eseguito entro 36 ore dal parto,^{14,29} l'eparina andrà poi sospesa ad almeno 4-6 ore dal parto e ripresa 4-6 ore dopo, in assenza di segni di sanguinamento attivo.²⁹ In questo gruppo di donne andrebbe scoraggiato l'uso dell'analgesia epidurale, dal momento che essa richiede un tempo prolungato di interruzione dell'anticoagulante.²⁹ Il taglio cesareo elettivo può essere considerato come opzione al fine di gestire meglio la tempistica di interruzione e ripresa della terapia anticoagulante.²⁹

Il taglio cesareo è mandatorio, a causa dell'elevato rischio emorragico, qualora la donna si presenti in fase attiva di travaglio e sia in terapia con farmaci anticoagulanti orali.²⁹ In caso di uso di eparina non frazionata si può ricorrere all'uso di protamina solfato (antagonista dell'eparina) a dosaggi variabili in funzione del dosag-

gio e del *timing* dell'ultima somministrazione. In modo analogo si può ricorrere all'uso di protamina solfato in caso di eparina a basso peso molecolare: tuttavia in questo caso, poiché l'emivita dell'eparina a basso peso molecolare è più lunga e l'assorbimento per via sottocutanea più lento, talvolta si rende necessaria la ripetizione dell'infusione di protamina solfato. In caso di terapia con farmaci anticoagulanti orali, il taglio cesareo è fortemente raccomandato per l'elevato rischio emorragico feto-neonatale.

L'AHA non raccomanda la **profilassi antibiotica** per prevenire l'endocardite batterica durante il parto,⁷⁶ in quanto né il parto vaginale né il taglio cesareo presentano un rischio più alto di batteriemia, fatta eccezione per pazienti ad alto rischio di endocardite, come le donne con pregressa endocardite o con cardiopatie congenite ad alto rischio di esiti avversi in conseguenza di endocardite quali le donne con cianosi o quelle con sindrome di Eisenmenger.^{14,35,77}

Le più comuni **complicanze cardiologiche intrapartum** sono l'edema polmonare e le aritmie¹⁴ e, per tale motivo, la sorveglianza di queste donne deve essere particolarmente accurata. Il monitoraggio pressorio e della frequenza cardiaca deve essere registrato sulle apposite schede di monitoraggio dei parametri vitali (per esempio MEOWS) in tutte le donne con cardiopatia, nel rispetto della frequenza indicata dal medico. In particolare, per le donne con storia di aritmia o con aritmie insorte in gravidanza è indicato il monitoraggio elettrocardiografico intrapartum.^{14,36} Inoltre, nelle donne con cardiopatie ad alto rischio l'accesso arterioso può garantire un monitoraggio più attendibile dei parametri vitali.²⁹ Un accurato monitoraggio dei liquidi durante il travaglio e il parto rappresenta un presidio importante per la prevenzione dell'edema polmonare.^{14,29}

Taglio cesareo peri mortem

Il taglio cesareo peri mortem (PMCD) è definito come il parto, espletato mediante taglio cesareo eseguito dopo un arresto cardiaco materno.⁷⁸ La più ampia revisione pubblicata sull'argomento ha evidenziato che il PMCD comporta un sicuro beneficio in termini di sopravvivenza materna.⁷⁹ La finalità del PMCD è duplice: la decompressione cavale in caso di gestazione avanzata per facilitare le manovre rianimatorie e il ristabilirsi della gittata cardiaca, e la nascita del feto per prevenire danni neurologici da anossia.⁷⁸

Nel processo di rianimazione, la compressione aorto-cavale esercitata dall'utero deve essere ridotta attraverso lo spostamento manuale di questo verso sinistra (*manual left uterine displacement*, MLUD), così da poter mantenere la paziente in posizione supina su un piano di sostegno rigido, per massimizzare gli sforzi della compressione cardiaca. Tuttavia, non sempre il solo MLUD è sufficiente per poter ridurre l'effetto di compressione cavale.⁷⁸

Il PMCD dovrebbe essere preso in considerazione a partire da 24 settimane perché prima di quest'epoca gestazionale il grado di compressione uterina da parte della vena cava è limitato e il feto non è considerato vitale.²⁹

Il PMCD dovrebbe essere eseguito nel medesimo luogo in cui si attuano le manovre di rianimazione materna⁷⁸ ed entro 4 minuti dall'arresto cardiaco.^{29,78} Le manovre rianimatorie devono essere continuate durante l'esecuzione del taglio cesareo.⁷⁸

La tecnica utilizzata per eseguire il taglio cesareo è a discrezione dell'operatore: sia l'incisione verticale sia quella secondo Pfannenstiel o Joel Cohen sono adeguate. L'incisione verticale consente una migliore visualizzazione dell'addome e della pelvi materna ed è considerata più rapida. Tuttavia, l'uso dell'incisione trasversale alta di Pfannenstiel può essere considerata una alternativa ragionevole se l'operatore dovesse preferirla.⁷⁸

Al termine della procedura, se la manovra di rianimazione materna è stata efficace, si dovrà considerare la somministrazione di antibiotici (visto il tempo limitato per le procedure antisettiche) e di ossitocina, il cui uso tuttavia va gestito con cautela per il rischio associato di peggioramento di un eventuale nuovo arresto.⁷⁸

Gestione post partum e allattamento

Nelle donne cardiopatiche ad alto rischio di emorragia del post partum per motivi sia emodinamici sia farmacologici è indicato trattare il terzo stadio del travaglio con basse dosi di ossitocina (10 UI in 500 ml di soluzione fisiologica a 36 ml/ora per 4 ore ovvero 12 mU/min) per evitare i possibili effetti cardiovascolari legati all'uso di dosi eccessive di ossitocina.^{29,80} E' stato tuttavia dimostrato che l'aggiunta di 2 UI di ossitocina, somministrate in 10 minuti immediatamente dopo il parto, riduce il rischio di emorragia del post partum e ha un minimo effetto sui parametri cardiovascolari materni.⁸⁰

Per il trattamento dell'emorragia del post partum possono essere utilizzati gli analoghi delle prostaglandine E (sulprostone, 100-500 mg/h e misoprostolo, 200-1.000 mg), sebbene l'uso del sulprostone dovrebbe essere

attuato con cautela, in considerazione della sua associazione a sintomi cardiovascolari e respiratori.⁸¹ Devono essere evitati, invece, sia l'ergometrina^{82,83} sia gli analoghi della prostaglandina F.

Per la riduzione del rischio trombotico sono raccomandati l'uso di elastocompressione, la mobilizzazione precoce e la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare.

Come già precedentemente accennato, nell'immediato post partum si verifica una "autotrasfusione" di circa 500 ml/min di sangue causata dalla contrazione del viscere uterino. Nelle gravidanze fisiologiche questo fenomeno causa un immediato incremento di circa l'80% del volume di eiezione e della gittata cardiaca materna.³⁶ Va ricordato che queste modifiche sono transitorie e regrediscono progressivamente nelle prime 24 ore dal parto, per poi risolversi completamente nelle successive 6-8 settimane.²⁹ Allo stesso modo si risolve l'accumulo di liquidi nello spazio extravascolare che caratterizza le fasi finali della gestazione.

Proprio a causa di tali cambiamenti emodinamici, l'eventualità di complicanze cardiache nelle donne con cardiopatia è rilevante e dipende dalla abilità di adattamento del sistema cardiovascolare materno. È importante sottolineare come i casi di mortalità materna da causa cardiovascolare si manifestino più spesso in puerperio ovvero entro i primi 42 giorni dopo il parto.¹⁴

Per tale motivo il monitoraggio cardiaco andrebbe continuato per almeno 24 ore dal parto nelle donne sintomatiche o con significative aritmie ante o intrapartum.³⁶ Le donne considerate a più alto rischio o che abbiano manifestato segni di scompenso in gravidanza o durante il parto devono essere sorvegliate in un ambiente intensivo per le prime 24-48 ore.³⁶

In considerazione dei noti vantaggi materni e neonatali dell'allattamento, anche le donne portatrici di cardiopatie, siano esse congenite e/o acquisite, devono essere incoraggiate e sostenute ad allattare il proprio bambino.¹⁴ Nello specifico, l'allattamento, per i suoi effetti sulla circolazione materna, agisce favorevolmente non solo sull'ipertensione ma anche sul metabolismo lipidico e sull'assetto ormonale.¹⁴ Inoltre, il rischio di batteriemia e dunque di endocardite da mastite è considerato estremamente basso.²⁹

Un'accurata valutazione dei farmaci necessari per il mantenimento della funzione cardiaca materna dovrà essere eseguita nuovamente in questo periodo anche per verificare che i farmaci prescritti siano compatibili con l'allattamento.²⁹ Inoltre, i neonati di mamme che abbiano eseguito una terapia con betabloccanti in gravidanza devono essere sottoposti a monitoraggio della frequenza cardiaca per le prime 48 ore di vita.²⁹

È necessaria infine la programmazione di una visita di follow-up cardiologica per il neonato entro i primi 7-10 giorni dal parto¹⁴ e per la mamma, in particolare le donne ad alto rischio dovrebbero essere valutate a 3 mesi dal parto da un team multidisciplinare di specialisti che includa l'ostetrico-ginecologo e il cardiologo.¹⁴

Gestione dell'interruzione volontaria di gravidanza (IVG)

L'interruzione della gravidanza è un'opzione che i clinici dovranno discutere insieme alle donne in caso di alto rischio di morbosità o mortalità materna e/o in caso di anomalie fetali.^{29,36} Dal momento che le complicanze dell'IVG, benché rare, aumentano all'avanzare dell'epoca gestazionale indipendentemente dalla tecnica utilizzata, la tempestività della decisione è raccomandata soprattutto considerando che dopo le 20 settimane di gestazione la maggior parte delle modifiche cardiocircolatorie legate allo stato gravidico si sono già verificate.³⁶

Sia l'aborto medico sia quello chirurgico sono ugualmente efficaci anche se quest'ultimo dovrebbe essere preferito nelle donne con cardiopatia a causa di un loro un maggior rischio (2,1% rispetto a 0,6%) di revisioni di cavità non programmate.^{29,36} Le donne con cardiopatie ad alto rischio dovrebbero effettuare l'intervento in un centro specializzato dotato di chirurgia cardiaca. In caso di aborto chirurgico è raccomandata la profilassi antibiotica dell'endocardite batterica.²⁹

Procreazione medicalmente assistita (PMA)

I tassi di infertilità delle donne con patologia cardiaca sono analoghi a quelli della popolazione generale⁸⁴ ma la loro gestione è più complessa. L'isteroscopia e la laparoscopia sono interventi ad alto rischio per alcune patologie cardiache (per esempio Fontan) e dovrebbero essere sempre eseguiti in centri specializzati. Le tecniche di riproduzione assistita espongono al rischio di superovulazione che è una condizione protrombotica che può complicarsi in una sindrome da iperstimolazione ovarica che aumenta ulteriormente il rischio trombotico.

Nelle donne con cardiopatia è tassativamente raccomandato il trasferimento di un singolo embrione perché una gravidanza multipla è associata a un aumento del rischio cardiovascolare e a maggiore incidenza di com-

plicazioni materne e fetali.⁸⁵ Per le donne che rientrano nella classe mWHO IV le procedure di PMA sono controindicate in virtù dell'alto rischio di mortalità materna per il quale la gravidanza stessa appare controindicata.

Sintesi delle Raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC 2018)

Gestione della gravidanza in caso di cardiopatia

- L'identificazione preconcezionale del rischio e il counseling devono essere offerti a tutte le donne con cardiopatia nota o sospetta, congenita e/o acquisita, e con malattia aortica (Classe I, Liv. C)
- È raccomandato che le donne in gravidanza ad alto rischio vengano gestite da team multidisciplinari in centri specializzati (Classe I, Liv. C)
- Un ecocardiogramma è raccomandato in qualsiasi donna in gravidanza che si presenti con segni o sintomi cardiovascolari non altrimenti spiegabili e di nuova insorgenza (Classe I, Liv. C)
- Il parto vaginale è raccomandato come modalità di parto di prima scelta, salvo alcune eccezioni (vedi [Modalità del parto](#)) (Classe I, Liv. C)
- Non è raccomandata la profilassi antibiotica intrapartum dell'endocardite (Classe III, Liv. C).

Complicanze cardiovascolari in gravidanza

Punti chiave

- **Cardiomiopatia peripartum**
- **Sindrome coronarica acuta**
- **Arresto cardiaco materno**

Cardiomiopatia peripartum

La cardiomiopatia peripartum (PPCM) si definisce come una cardiomiopatia che si manifesta nell'ultima fase della gravidanza (raramente prima della 36^o settimana) o nei primi mesi dal parto⁸⁶⁻⁸⁸ e che si caratterizza per una disfunzione ventricolare sinistra con un decremento della frazione di eiezione ventricolare a meno del 45%, in assenza di precedenti cardiologici e di una causa identificabile.²⁹ L'eziologia rimane incerta: sebbene sia stata proposta un'ipotesi autoimmune,⁸⁹ alcuni recenti lavori hanno proposto un'eziologia vascolare⁹⁰ e genetica⁹¹. La maggior parte delle donne affette, recuperano una buona funzione miocardica; la restante parte sviluppa una cardiomiopatia cronica, con un danno alla funzione ventricolare persistente. A un anno dal parto il tasso di mortalità o di trapianto cardiaco da PPCM è dell'1%.^{92,93}

Fattori di rischio noti per questa condizione sono l'etnia africana,⁹⁴ l'età materna avanzata, la gemellarità^{87,95} e i disturbi ipertensivi della gravidanza⁹⁶. Donne che abbiano avuto una PPCM alla prima gravidanza hanno un rischio del 20% di ricorrenza.⁹⁷⁻⁹⁹ Pertanto, donne che nel terzo trimestre di gestazione o nel post partum presentino dispnea, dolore toracico, palpitazioni, aritmie o eccessiva ritenzione di liquidi dovrebbero essere valutate, mediante ecocardiogramma, per escludere un'eventuale PPCM; tale valutazione è raccomandata anche nelle donne con ipertensione gestazionale e/o preeclampsia.¹⁴ La gestione clinica cardiologica della PPCM segue i medesimi principi del trattamento dello scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione.

Dal punto di vista ostetrico, per le donne con PPCM nel terzo trimestre di gestazione, il *timing* e la modalità del parto dovranno essere valutati pesando i rischi per la salute materna legati alla prosecuzione della gravidanza con i rischi fetoneonatali correlati alla prematurità.¹⁴ Per ciò che concerne la modalità, il parto vaginale è un'opzione ragionevole nelle donne con PPCM in quanto si associa a una ridotta morbosità materna e a un migliore esito neonatale. Tuttavia, tale scelta andrà valutata in funzione del grado dello scompenso cardiaco.¹⁴ L'allattamento nelle donne con PPCM deve essere consigliato/sostenuto e continuato in quanto la sua sospensione non è stata dimostrata associarsi a benefici per la salute materna.¹⁰⁰ L'esito a distanza di queste donne varia in funzione della frazione di eiezione:^{92,100} donne che al momento della diagnosi presentano una frazione di eiezione <30% hanno il più alto tasso di impianto di pacemaker, trapianto cardiaco e mortalità; il 90% delle donne con frazione di eiezione >30% ha un pieno recupero della funzione ventricolare.

Sindrome coronarica acuta

Lo sviluppo di infarto miocardico acuto in gravidanza, sia senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), sia con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), è più comune nel terzo trimestre, con una prevalenza che si aggira intorno al 32% per il NSTEMI e il 25% per lo STEMI.²⁹ Questa patologia è responsabile di oltre il 20% delle morti materne per cause cardiache.²⁹ La gravidanza di per sé aumenta di tre-quattro volte il rischio di sindrome coronarica acuta,²⁹ e di circa 30 volte nelle donne di età superiore ai 40 anni rispetto a quelle con meno di 20 anni.⁶⁶ Altri fattori di rischio includono l'ipertensione arteriosa cronica, la preeclampsia, il diabete, il fumo di sigaretta, l'obesità e la dislipidemia.²⁹

Nonostante questi fattori di rischio siano in aumento, la maggior parte delle donne affette da infarto del miocardio in gravidanza è paucisintomatica, senza una storia pregressa di eventi cardiovascolari. Condizioni specifiche legate alla gravidanza quali l'aumento della gittata cardiaca, l'incremento del volume di eiezione e l'ipercoagulabilità ne favoriscono l'insorgenza o possono smascherare condizioni sottostanti di sofferenza coronarica. Per queste ragioni è importante considerare la sindrome coronarica acuta ogni qualvolta una donna in gravidanza o puerperio si presenti con dolore toracico o sintomi di origine cardiaca.^{14,66} È inoltre opportuno ricordare che in gravidanza l'esordio di tale condizione si può caratterizzare anche per segni e sintomi atipici, quali vomito o reflusso gastro-esofageo, e che molte modifiche fisiologiche della gravidanza possono mimare la sintomatologia.

L'angina stabile, l'angina instabile e l'infarto del miocardio rientrano nella definizione di cardiomiopatia su base ischemica. La sindrome coronarica acuta può essere causata da aterosclerosi coronarica, da dissezione

coronarica, da fenomeni embolici o spastici, o da occlusione coronarica legata a dissezione aortica. La diagnosi differenziale dovrebbe sempre considerare la sindrome di Takotsubo, detta anche sindrome del cuore infranto o cardiomiopatia da stress.^{101,102}

In gravidanza la dissezione coronarica è la più comune causa di sindrome coronarica acuta e può manifestarsi in qualsiasi momento, sebbene sia tipicamente più frequente nell'immediato post partum.^{88,101,103}

Per la diagnosi, il dosaggio delle troponine, in modo simile a quanto accade fuori gravidanza, ha un'elevata sensibilità, così come l'osservazione delle modifiche tipiche dell'elettrocardiogramma.¹⁴ La coronarografia rimane lo strumento diagnostico di elezione nelle pazienti con STEMI o in quelle con NSTEMI e instabilità emodinamica. Nelle pazienti stabili con funzione ventricolare conservata, un approccio non invasivo può essere preso in considerazione, anche per evitare possibili complicanze legate all'approccio invasivo.^{29,101,103,104}

In tali circostanze, la gestione della salute materna è ovviamente prioritaria, ma il monitoraggio dello stato di benessere fetale e l'eventuale anticipazione della maturità polmonare mediante steroidi dovranno essere valutati in funzione dell'epoca gestazionale raggiunta. La gestione medica iniziale si può avvalere della somministrazione di ossigeno, di nitrati, di acido acetilsalicilico, di eparina non frazionata e di betabloccanti: tuttavia qualora la sintomatologia persista, la coronarografia dovrà essere presa in considerazione con una certa urgenza.

L'obiettivo terapeutico consiste nel ristabilire quanto prima il flusso coronarico, pertanto il trattamento sarà individualizzato sulla base della causa sottostante e delle caratteristiche della donna. In caso di aterosclerosi delle coronarie, nonostante la coronarografia e l'angioplastica percutanea siano considerate trattamento di elezione, in caso di dissezione coronarica in pazienti emodinamicamente stabili è preferibile l'atteggiamento conservativo.¹⁴

Gestione della sindrome coronarica acuta in gravidanza

Sintesi delle raccomandazioni ESC 2018

- In una donna in gravidanza con dolore toracico sono raccomandati ECG e dosaggio delle troponine (Classe I, Livello C)
- L'angioplastica percutanea è raccomandata per le forme con STEMI o nelle pazienti instabili con NSTEMI (Classe I, Livello C)
- Il trattamento conservativo deve essere considerato nelle donne emodinamicamente stabili sia con STEMI sia con NSTEMI (Classe IIa, Livello C)

Arresto cardiaco materno

L'arresto cardiaco in gravidanza o nel post partum, che negli Stati Uniti d'America è stimato interessare 1/12.000 ricoveri per parto,¹⁰⁵ è un evento piuttosto raro e può essere riconducibile a cause specifiche della gravidanza e non.

L'AHA identifica le possibili eziologie in un elenco alfabetico:⁷⁸

A (anestesia)

B (*bleeding* - emorragia)

C (cardiaca)

D (*drugs* - farmaci come il solfato di magnesio)

E (embolia)

F (febbre ovvero sepsi)

G (generali - inclusi disordini metabolici ed elettrolitici)

H (hypertensive - disordini ipertensivi della gravidanza).

Tra le cause di arresto cardiaco nelle donne ricoverate per il parto, l'emorragia è la più frequente seguita dalla patologia tromboembolica.¹⁰⁵ La gestione di una donna in gravidanza o nel puerperio con arresto cardiaco richiede che l'équipe multidisciplinare sia esperta sia delle modifiche fisiologiche sia delle caratteristiche specifiche della gravidanza che possono modificare le normali manovre di supporto delle funzioni vitali:^{14,78}

- in caso di aumentata domanda di ossigeno, modifiche del tratto faringeo-laringeo, e aumentata tendenza all'aspirazione occorre un immediato uso di una ventimask al 100% di ossigeno e l'intubazione da parte di personale esperto, con un tubo endotracheale da 6-7 mm;⁷⁸
- nella procedura di rianimazione, la compressione aorto-cavale esercitata dall'utero deve essere ridotta attraverso lo spostamento manuale di questo verso sinistra (MLUD), così da poter mantenere la paziente in posizione supina su un piano di sostegno, per massimizzare gli sforzi della compressione cardiaca. La

compressione cardiaca deve essere realizzata nel medesimo punto (porzione medio-inferiore dello sterno) dove viene realizzata fuori gravidanza;

- in modo analogo a quanto si effettua fuori gravidanza, la rianimazione cardio-polmonare deve comprendere 30 compressioni cardiache (a una frequenza di 100-120 al minuto e una profondità di almeno 2 cm, meglio se 5) da alternare a 2 insufflazioni (possibilmente con una ventimask al 100%) con un rapporto 30:2;⁷⁸
- l'organizzazione dell'eventuale parto deve essere attuata in simultanea alle manovre di rianimazione materna: la valutazione del benessere fetale non deve interrompere o ostacolare le manovre di rianimazione materna e deve essere interrotta durante la defibrillazione;⁷⁸
- il taglio cesareo peri mortem (PMCD) dovrebbe essere preso in considerazione a partire da 24 settimane perché prima di quest'epoca gestazionale il grado di compressione uterina da parte della vena cava è limitato e il feto non è considerato vitale.²⁹ Il PMCD dovrebbe essere eseguito nel medesimo posto in cui si attuano le manovre di rianimazione materna⁷⁸ ed entro 4 minuti dall'arresto cardiaco;^{29,78}
- le manovre non devono essere fatte in modo sequenziale come accade fuori gravidanza ma attuate simultaneamente.

Le restanti manovre sono simili a quanto si attua fuori gravidanza, anche per ciò che concerne l'uso del defibrillatore. È raccomandato posizionare un defibrillatore per l'analisi del ritmo. In caso di ritmi defibrillabili, la defibrillazione dovrà essere eseguita con rivalutazione del polso/ritmo ogni due minuti e cercando di ridurre al minimo le pause delle compressioni cardiache. In caso di arresto cardiaco, l'epinefrina per via endovenosa è l'agente vasopressore di scelta.¹⁴

Test diagnostici e interventi

Punti chiave

- Test cardiovascolari diagnostici in gravidanza
- Interventi cardiovascolari in gravidanza

Test cardiovascolari diagnostici in gravidanza

La valutazione della salute cardiovascolare materna è mandatoria in gravidanza e nel puerperio nelle donne che presentino sintomi quali dispnea, dolore toracico o palpitazioni e nelle donne con malattie cardiovascolari note, siano esse sintomatiche o asintomatiche. Il tipo di esame e la sua urgenza dipendono dalla condizione cardiaca sottostante e dai sintomi materni.¹⁴

▪ Peptidi natriuretici

Il peptide natriuretico cerebrale o di tipo B (BNP) e il frammento aminotermine del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) sono peptidi i cui livelli aumentano significativamente in caso di scompenso cardiaco.¹⁴ Sebbene i valori di BNP varino sensibilmente in funzione dei diversi laboratori, dell'età, del sesso e dell'indice di massa corporea, usualmente valori di BNP >100 pg/ml e di proBNP >450 pg/ml sono fortemente suggestivi di scompenso cardiaco al di fuori della gravidanza. Nella gravidanza a decorso fisiologico, il BNP aumenta di due volte durante la gestazione, con un ulteriore incremento nell'immediato post partum ma i valori rimangono comunque entro i range di normalità. I peptidi natriuretici dovrebbero invece essere sempre misurati in gravidanza in caso di sintomi di nuova insorgenza e/o suggestivi di scompenso cardiaco al fine di evitare ritardi nella diagnosi. Nelle donne con cardiopatie congenite o acquisite o a rischio cardiovascolare è consigliata una misurazione seriata, se possibile trimestrale,¹⁴ così da poter monitorare i livelli durante la gravidanza e identificare precocemente situazioni di deterioramento della funzione cardiaca materna.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

▪ Troponine (troponina I, troponina T e troponina ad alta sensibilità – hs)

Le troponine sono marcatori sensibili e specifici di danno miocardico. L'iter diagnostico, nel caso di sospetto di sindrome coronarica acuta è simile sia in gravidanza sia al di fuori di essa. In caso di dolore toracico in gravidanza è indispensabile eseguire il dosaggio delle troponine (la hs-cTn è più raccomandata), un elettrocardiogramma e una consulenza cardiologica al fine di escludere una sindrome coronarica acuta.

▪ Elettrocardiogramma

L'Elettrocardiogramma (ECG) standard a 12 derivazioni è un metodo semplice per la valutazione di anomalie del ritmo, ingrandimenti delle camere atriali e ventricolari, segni di ischemia o effetti tossici da farmaci.³⁶ La sua esecuzione è pertanto raccomandata nelle donne in gravidanza che manifestino dolore toracico, dispnea, palpitazioni o sintomi suggestivi di ischemia o aritmie.¹⁴ Nella sua interpretazione è fondamentale il riconoscimento di quelle che sono le alterazioni fisiologiche della gravidanza, quali le anomalie aspecifiche dell'onda T. Queste si riscontrano fino nel 14% delle gravidanze, più frequentemente nelle derivazioni sinistre, si risolvono dopo il parto e possono manifestarsi nuovamente nelle gravidanze successive.¹⁴

▪ Ecocardiogramma

L'ecocardi-color Doppler transtoracico rimane un esame dirimente nelle donne con cardiopatie congenite e/o acquisite, sia in gravidanza sia in puerperio, in quanto fornisce informazioni essenziali sulle strutture cardiache, sulle anomalie anatomiche, sulle dimensioni delle camere e dei grossi vasi, sulla funzione ventricolare, sulle valvole e sull'emodinamica. L'esecuzione di un ecocardiogramma quanto più precocemente possibile in gravidanza o, meglio, in fase preconcezionale consente un'identificazione puntuale della situazione cardiaca di base della donna, così da valutarne gli eventuali sviluppi durante la gravidanza.^{36,109} L'esame è raccomandato anche in qualsiasi donna presenti sintomi di origine cardiovascolare di nuova insorgenza e non altrimenti spiegabili.²⁹ Nelle donne nelle quali la finestra transtoracica sia limitata, l'esecuzione dell'ecocardiografia transesofagea è da ritenersi sicura in gravidanza; tuttavia si dovrà porre particolare attenzione alla protezione delle vie aeree per evitare insorgenza di vomito e potenziali fenomeni di aspirazione.^{29,36}

▪ Test da sforzo

Il test da sforzo è un importante predittore della capacità della donna di tollerare la gravidanza.¹⁴ Il test da sforzo e la misurazione del massimo consumo di ossigeno durante l'esercizio fisico può essere utile per

valutare la riserva cardiopolmonare, lo stato funzionale o l'insorgenza di eventuali aritmie indotte dall'esercizio fisico.³⁶ L'esame è pertanto raccomandato nelle donne con cardiopatie congenite o acquisite che programmino una gravidanza.²⁹ La Società Europea di Cardiologia raccomanda l'esecuzione di un test da sforzo submassimale (frequenza cardiaca all'80% di quella massima per età e sesso) nelle donne in gravidanza asintomatiche con sospetta cardiopatia.²⁹

- **Radiografia del torace**

L'esame radiografico del torace, con opportuna schermatura dell'addome materno, è indicato nei casi nei quali non sia possibile identificare con altri esami la causa di una dispnea.^{14,29}

- **Risonanza magnetica nucleare (RMN)**

La RMN è di peculiare utilità per la valutazione delle strutture extracardiache quali l'aorta ma anche per la valutazione della funzione e motilità della parete ventricolare sinistra, soprattutto in quei casi nei quali l'ecocardiogramma non sia diagnostico.^{14,36} La RMN eseguita senza mezzo di contrasto è raccomandata nei casi nei quali il solo esame ecocardiografico non sia dirimente alla diagnosi.²⁹ Non sono riportati effetti potenzialmente lesivi né della salute materna né della salute fetale correlati all'esecuzione di questo esame in gravidanza.^{14,110} L'American College of Radiology raccomanda di evitare l'uso del gadolinio; il suo uso va limitato ai casi nei quali altre tecniche diagnostiche non siano sufficienti e attraverso una accurata valutazione del bilancio rischi-benefici del suo utilizzo, che comunque andrebbe limitato al secondo o terzo trimestre di gestazione.¹¹¹ L'escrezione del gadolinio nel latte materno è estremamente limitata (<0,04% della dose endovena nelle prime 24 ore, con un assorbimento dell'1-2%), pertanto, alla luce di tali dati, non è necessario sospendere l'allattamento in caso di somministrazione di gadolinio durante l'esecuzione della RMN.^{14,29,36,112}

- **TAC**

L'esame TAC dovrebbe essere eseguito in gravidanza solo nei casi nei quali vi sia un forte sospetto diagnostico di embolia polmonare o di dissezione aortica acuta.¹⁴ Per quanto riguarda i mezzi di contrasto iodati questi non sono teratogeni né cancerogeni, ma attraversano la placenta e possono pertanto determinare un effetto depressivo transitorio sulla funzione tiroidea fetale. E' dunque raccomandato un loro utilizzo solo se assolutamente necessari al chiarimento del quesito diagnostico.¹⁴ Per ciò che concerne l'allattamento, meno dell'1% del mezzo di contrasto iodato somministrato viene escreto nel latte materno e assorbito nel tratto gastrointestinale del neonato. Pertanto, l'allattamento può essere continuato dopo la somministrazione di mezzo di contrasto iodato.¹¹³

Interventi cardiovascolari in gravidanza

- **Angioplastica coronarica percutanea**

Le procedure percutanee, siano esse a scopo diagnostico e/o terapeutico, possono essere effettuate qualora non esistano alternative.³⁶ Nel caso l'intervento sia ritenuto assolutamente necessario, il periodo di gestazione migliore per eseguirlo è dopo il completamento delle 16 settimane di gestazione, ovvero quando l'organogenesi è completa, la tiroide fetale è ancora inattiva e il volume uterino è ancora sufficientemente piccolo da garantire un'adeguata distanza tra il torace e il feto.²⁹ Ogni trattamento dovrà essere condotto in modo da essere il più efficace possibile con la minor dose possibile di esposizione alle radiazioni.

Il cateterismo cardiaco nelle donne con cardiopatie congenite in gravidanza è raramente necessario e andrebbe limitato alle sole pazienti nelle quali le pressioni polmonari e sistemiche non possono essere stimate altrimenti.³⁶

Il trattamento dello STEMI o del NSTEMI in caso di instabilità emodinamica, in gravidanza si basa principalmente sull'angioplastica percutanea. La trombolisi può essere utilizzata come alternativa in ultima analisi, mentre l'uso dell'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante è sconsigliato in quanto, pur non attraversando la placenta, può determinare complicanze emorragiche.²⁹

- **Cardiochirurgia**

La mortalità materna durante il bypass cardiopolmonare è simile a quella delle donne non in gravidanza,^{29,36} tuttavia la mortalità fetale in corso di intervento cardiocirurgico e di bypass cardio-polmonare in gravidanza rimane elevata (16-33%^{114,115}). Pertanto, il trattamento cardiocirurgico è raccomandato solo in caso di fallimento del trattamento medico e/o interventistico e in presenza di un rischio significativo di mortalità materna.^{29,36} Il periodo compreso tra le 13 e le 26 settimane di gestazione è quello da prediligere

per un eventuale intervento, nel corso del quale è mandatorio un costante monitoraggio delle condizioni fetali.

In caso di interventi in urgenza, il tasso di mortalità fetale è tanto più alto in relazione alla complessità della cardiopatia materna sottostante e alla precocità dell'epoca gestazionale.³⁶ L'opportunità dell'intervento andrà attentamente discussa in funzione dell'epoca gestazionale raggiunta: oltre le 26 settimane di gestazione l'espletamento del parto al completamento del ciclo di steroidi antenatali andrà considerato prima dell'opzione chirurgica.²⁹

Tipi di cardiopatia in gravidanza

Punti chiave

- **Cardiopatie congenite**
- **Ipertensione arteriosa polmonare**
- **Sindrome di Eisenmenger**
- **Patologie valvolari (non congenite)**
- **Protesi valvolari**
- **Cardiomiopatia dilatativa**
- **Cardiomiopatia ipertrofica**
- **Malattia aneurismatica e dissecazione aortica**
- **Aritmie atriali**

Cardiopatie congenite

Sotto questa terminologia, rientrano disordini di natura e gravità molto differente. Le cardiopatie congenite si definiscono semplici quando la malformazione riguarda un difetto dei setti (difetto interatriale, difetto interventricolare, dotto di Botallo) o una malformazione valvolare, complesse quando coesistono più difetti. La maggior parte delle donne con cardiopatie congenite (GUCH: *grown up congenital heart*) richiedono una gestione specifica in corso di gravidanza.

Le GUCH a più alto rischio, quali quelle con ipertensione polmonare (per esempio la sindrome di Eisenmenger), con patologie ostruttive del tratto sinistro, con disfunzioni ventricolari gravi, in caso di cianosi, di Fontan complicate, e di aritmie gravi devono essere oggetto di un accurato counseling sui rischi materno-fetali derivanti dalla gravidanza che dovrebbe essere sconsigliata ed eventualmente demandata dopo il trattamento chirurgico della condizione sottostante. Devono, inoltre, essere discusse le possibili implicazioni fetoneonatali in termini di riproducibilità del difetto¹⁴ e rischi specifici delle gravidanze in donne GUCH. Il consulto genetico preconcezionale e l'ecocardiogramma fetale sono entrambi indicati in questi tipi di cardiopatia.¹⁴

Per ciò che attiene il parto, come già precedentemente indicato, il parto vaginale è la modalità di scelta. Il taglio cesareo deve essere eseguito solo su indicazione ostetrica³⁶ oppure nelle donne in terapia anticoagulante che si presentino in fase attiva di travaglio, nelle donne affette da patologia aortica grave e nelle forme di ipertensione polmonare non responsive alla terapia.^{14,29,116}

Descrizione sintetica di alcune tipologie specifiche di cardiopatia congenita in gravidanza:

▪ **Difetti del setto interatriale**

Costituiscono il 6-10% delle malformazioni cardiache e sono la cardiopatia congenita di più frequente riscontro nell'adulto.¹¹⁷ La gravidanza è usualmente ben tollerata. Nelle forme non sottoposte a correzione chirurgica, le complicanze tromboemboliche sono descritte nel 5% dei casi.²⁹ Possono inoltre verificarsi aritmie atriali soprattutto nei casi corretti in età adulta o non sottoposti a correzione chirurgica.¹¹⁸ In questi stessi casi, è inoltre descritto un rischio aumentato di aborto, di patologie della crescita fetale e di preeclampsia.^{29,117} In presenza di un difetto del setto interatriale emodinamicamente significativo è pertanto raccomandato programmare la chiusura prima della gravidanza.¹¹⁷ Per i difetti tipo *ostium secundum*, la chiusura percutanea transcateretere può essere eseguita in gravidanza ma è raramente indicata, così come non è indicata per la prevenzione dell'embolia paradossa. L'esito materno fetale per tale procedura è comunque descritto come sovrapponibile a quello nella popolazione generale¹¹⁷ ed è indicata la terapia antiaggregante.²⁹

▪ **Difetti del setto interventricolare**

I difetti del setto interventricolare sono tra le malformazioni cardiache di più frequente riscontro nella popolazione generale (circa il 20%).¹¹⁷ Difetti del setto interventricolare piccoli/moderati o sottoposti a correzione chirurgica (senza dilatazione del cuore sinistro o disfunzione ventricolare) hanno un basso rischio di complicanze durante la gravidanza (mWHO I e II) e non vi è evidenza di un aumento del rischio ostetrico.²⁹ Malgrado ciò, una più alta incidenza di preeclampsia è descritta nelle donne non sottoposte a correzione chirurgica.¹¹⁷

▪ **Difetti del setto atrioventricolare**

Dopo correzione chirurgica, la gravidanza è usualmente ben tollerata. Sono tuttavia descritte aritmie e peggioramento del grado di reflusso transvalvolare.²⁹ Il rischio di scompenso destro è limitato alle sole forme complicate da grave reflusso transvalvolare o da alterazioni della funzione ventricolare. La

mortalità perinatale in queste forme è descritta nel 6% dei casi, primariamente legata alla ricorrenza del difetto cardiaco.²⁹

- **Dotto arterioso pervio**

Il dotto arterioso pervio rappresenta circa il 5-10% dei difetti cardiaci congeniti.¹¹⁷ La gravidanza è usualmente ben tollerata in caso di dotto arterioso pervio piccolo/moderato, è invece controindicata in caso di ipertensione arteriosa polmonare con inversione dello shunt.¹¹⁷

- **Coartazione aortica:**

La gravidanza è usualmente ben tollerata nelle donne sottoposte a correzione chirurgica di coartazione.^{29,117} Nelle donne non sottoposte a correzione o in quelle sottoposte a correzione ma che abbiano ipertensione sistemica post chirurgica da stenosi residua dell'istmo aortico, o aneurisma aortico, il rischio di complicanze (incluse la dissecazione) è elevato. Altri fattori di rischio sono la dilatazione aortica e la bicuspidia valvolare.²⁹ In queste donne è, inoltre, descritto un rischio aumentato di disordini ipertensivi della gravidanza, inclusa la preeclampsia, e di aborto.²⁹ È dunque raccomandato uno stretto controllo della pressione arteriosa e un trattamento adeguato dell'eventuale ipertensione.²⁹

- **Patologie congenite della valvola polmonare e del tratto di efflusso destro**

La stenosi polmonare è usualmente ben tollerata in gravidanza. Tuttavia le forme più gravi di stenosi possono condurre a insufficienza del ventricolo destro e aritmie. Il reflusso polmonare grave è un fattore di rischio indipendente di complicanze materne, soprattutto nelle donne con alterata funzione ventricolare.²⁹ Non vi è evidenza in queste condizioni di un aumento specifico del rischio ostetrico.

- **Tetralogia di Fallot**

La tetralogia di Fallot è la cardiopatia cianogena più comune e il numero di donne con tetralogia di Fallot che raggiunge l'età riproduttiva è in forte crescita.¹¹⁷ Le donne con tetralogia di Fallot chirurgicamente corretta tollerano abitualmente bene la gravidanza, mentre la grave desaturazione sistemica correlata allo shunt destro-sinistro delle forme non corrette è un grave fattore di rischio per morbosità materna e mortalità fetale.¹¹⁷ Pertanto è indicato eseguire la correzione chirurgica prima della programmazione della gravidanza.¹¹⁷ Sono descritte complicanze cardiache nell'8% di queste donne, soprattutto in coloro che sono in terapia medica prima della gravidanza.¹¹⁹ Le aritmie e lo scompenso cardiaco sono le complicanze più frequenti di questa patologia; mentre sono fattori di rischio aggravanti, per complicanze cardiache in gravidanza, la disfunzione del ventricolo destro e/o il reflusso polmonare da moderato a grave.²⁹ I rischi feto-neonatali sono aumentati soprattutto in termini di abortività spontanea, prematurità, basso peso alla nascita e ricorrenza del difetto.²⁹ In tutte le donne affette da tetralogia di Fallot prima della gravidanza andrebbe eseguito il test per la mutazione 22q11.

- **Anomalia di Ebstein**

Le donne con anomalia di Ebstein tollerano abitualmente bene la gravidanza che dovrebbe essere controindicata in caso di anomalia di Ebstein associata a cianosi e/o scompenso cardiaco ed eventualmente rimandata dopo trattamento chirurgico specifico. I problemi emodinamici in questo tipo di cardiopatia sono strettamente dipendenti dal grado di disfunzione ventricolare destra e dalla gravità del reflusso tricuspidalico. La cianosi e le aritmie sono comuni in queste donne, ed è descritto un aumento del rischio di scompenso cardiaco e di parto pretermine.¹²⁰ I rischi feto-neonatali sono di conseguenza fortemente dipendenti dal grado di saturazione d'ossigeno e dal livello di CO₂ materno.

- **Trasposizione delle grandi arterie:**

In questa tipologia di cardiopatia congenita le complicanze sono soprattutto legate agli interventi di *switch* atriali di Mustard e Senning, in quanto a più alto rischio di aritmie e scompenso cardiaco. Il grado di disfunzione ventricolare e di rigurgito tricuspidalico sono i principali determinanti delle complicanze di queste gravidanze.²⁹ Il rischio di neonati di basso peso e di parto pretermine è stimato pari al 38%.²⁹

- **Trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie:**

Si tratta di una malformazione rara (0,4-0,6% di tutti i difetti congeniti).¹¹⁷ Il rischio di queste pazienti dipende dallo stato funzionale, dalla funzione ventricolare, dalla presenza di aritmie e di anomalie strutturali associate. Le complicanze includono le aritmie e lo scompenso cardiaco. Queste donne sono anche predisposte a sviluppare forme di blocco atrioventricolare. La gravidanza dovrebbe essere controindicata alle donne in classe NYHA III o IV, con disfunzione ventricolare grave (frazione di eiezione <40%), o grave rigurgito tricuspidalico.

- **Circolazione di Fontan:**

In caso di circolazione di Fontan vi può essere un aumento del rischio di disordini della fertilità ma l'eventualità di una gravidanza evolutiva è possibile.²⁹ Tuttavia, queste gravidanze devono essere considerate ad alto rischio; le aritmie atriali e il peggioramento della classe NYHA sono infatti

frequentemente descritti in corso di gestazione. Inoltre, le donne con circolazione di Fontan presentano un più alto rischio, rispetto alla popolazione generale, di emorragia ante e post partum,^{116,121} oltre a un aumentato rischio di aborto spontaneo, parto pretermine e di neonati piccoli per l'epoca gestazionale.^{116,122} L'alto rischio di complicanze tromboemboliche richiede una terapia anticoagulante da bilanciare con i rischi di sanguinamento prima descritti. Le aritmie atriali devono essere prontamente trattate con terapia farmacologica o mediante cardioversione elettrica.²⁹

Gestione delle cardiopatie congenite in gravidanza

Sintesi delle raccomandazioni ESC 2018

- La gravidanza dovrebbe essere controindicata alle donne con ventricolo destro sistemico (Mustard/Senning o trasposizione congenitamente corretta), in NYHA III/IV, con disfunzione ventricolare sistemica (frazione di eiezione <40%) o rigurgito tricuspidalico grave (Classe IIa, Liv. C)
- Nelle donne con circolazione di Fontan (Classe IIa, Liv. C) si deve considerare il trattamento anticoagulante
- La gravidanza dovrebbe essere controindicata alle donne con anomalia di Ebstein sintomatiche, con saturazione <85% e/o scompenso cardiaco (Classe IIa, Liv. C)
- La gravidanza non è raccomandata in donne con circolazione di Fontan e saturazione <85%, funzione ventricolare compromessa, rigurgito atrioventricolare moderato-severo, aritmia refrattaria al trattamento, o enteropatia proteino disperdente (Classe III, Liv. C)

Ipertensione arteriosa polmonare

Definita come una pressione arteriosa media polmonare superiore o uguale ai 25 mmHg alla cateterizzazione del cuore destro, l'ipertensione arteriosa polmonare può essere idiopatica o associata ad altri disordini.²⁹ Si associa a un aumentato rischio di mortalità materna, riportata tra il 16 e il 30%.^{14,29,123,124} Per tale motivo, donne affette da ipertensione polmonare grave devono essere considerate ad alto rischio e l'opportunità di una gravidanza deve essere attentamente discussa con la donna in considerazione dell'elevato rischio di morbosità e mortalità materna.¹⁴ Il periodo a rischio più alto è rappresentato dal puerperio e dall'immediato post partum.²⁹ Queste donne devono necessariamente essere gestite da un team multidisciplinare, che includa un esperto in ipertensione polmonare, presso un centro di 2° livello dedicato alla gestione di gravidanze con cardiopatie.

Le più comuni cause di morte in donne affette da ipertensione polmonare sono le crisi ipertensive polmonari, la trombosi polmonare e lo scompenso cardiaco destro.²⁹ Fattori di rischio sono il grado di ipertensione, il ritardo nell'ospedalizzazione e l'uso dell'anestesia generale.^{124,125} Anche forme moderate di malattia possono peggiorare in gravidanza e sebbene non sia stata identificata una soglia di sicurezza in termini di valori di pressione arteriosa polmonare si ritiene che in gravidanza essa debba essere inferiore a quella con la quale usualmente si giudica una forma lieve di malattia.¹²⁶ Il rischio di mortalità feto-neonatale è anch'esso aumentato (0-30%), in particolare in relazione alla prematurità e al grado di ipossiemia materna.

Per ciò che concerne la gestione, deve essere seguito l'algoritmo precedentemente delineato: l'ecocardiografia è strumento diagnostico basilare mentre la cateterizzazione del cuore destro deve essere riservata ai soli casi in cui sussista un dubbio diagnostico o qualora sia necessaria a scopo terapeutico.²⁹ In tutti i casi familiari è necessario eseguire una consulenza genetica.

Queste gravidanze sono a più alto rischio di complicanze tromboemboliche, pertanto è necessario considerare il trattamento anticoagulante. In caso di scompenso cardiaco destro va considerata l'opportunità del trattamento con diuretici.²⁹ Il bosentan e gli altri antagonisti del recettore per le endoteline sono associati a embriopatia e, pertanto, dovrebbero essere immediatamente sospesi valutando con attenzione gli effetti sulla salute materna. Il trattamento deve essere individualizzato: in molti centri si utilizza la terapia con sildenafil orale. Il sottogruppo di donne responsive ai vasodilatatori e che siano ben controllate dai calcioantagonisti dovrebbero essere a più basso rischio e mantenute con questo regime terapeutico, eventualmente anche per uso endovenoso.²⁹

Il piano del parto deve includere non solo la definizione della modalità e il *timing*, ma anche la programmazione dell'assistenza in ambiente intensivo nell'immediato post partum. L'ipertensione polmonare grave, inclusa la sindrome di Eisenmenger, è indicazione assoluta al taglio cesareo.^{14,29} Un accurato bilancio dei liquidi e l'ottimizzazione della funzione ventricolare destra sono determinanti fondamentali per un buon esito materno.²⁹

Sindrome di Eisenmenger

La gestione delle donne con sindrome di Eisenmenger richiede considerazioni specifiche che prendano in esame le possibili complicanze legate alla cianosi, allo shunt destro-sinistro e all'embolia paradossa.²⁹ Durante la gravidanza, la vasodilatazione sistemica aumenta lo shunt destro-sinistro e diminuisce il flusso polmonare, portando a un incremento della cianosi e a una diminuzione dei livelli di CO₂. La mortalità materna in questa condizione è elevata (20-50%) e il clinico dovrebbe considerare l'ipotesi di un'eventuale interruzione della gravidanza anche se questa non è scevra da rischi.¹²⁷ I rischi fetoneonatali sono anch'essi elevati e direttamente correlati al grado di cianosi e ai livelli materni di CO₂. L'aborto spontaneo è frequente.²⁹ Per ciò che concerne la gestione, i principi sono simili a quanto riportato nel paragrafo relativo alla gestione delle gravidanze con ipertensione polmonare. Tuttavia, le donne con sindrome di Eisenmenger sono a rischio aumentato di trombocitopenia, di deficit dei fattori vitamina K dipendenti e di sanguinamento. Pertanto la terapia con antiaggregante ed eparina a basso peso molecolare deve essere prescritta con cautela.²⁹ Evidenze per l'uso di ulteriori terapie sono limitate. Tuttavia, il sildenafil (e altri inibitori della fosfodiesterasi come il tadalafil e il vardenafil) è spesso utilizzato, con l'aggiunta di prostanoidi in donne che siano sintomatiche.¹²⁸

Gestione dell'ipertensione arteriosa polmonare in gravidanza

Sintesi delle raccomandazioni ESC 2018

- La cateterizzazione del cuore destro è raccomandata per confermare la diagnosi di ipertensione polmonare; in gravidanza va tuttavia utilizzata solo in casi appropriatamente selezionati (Classe I, Liv. C)
- L'eparina a basso peso molecolare a regime terapeutico è raccomandata nelle donne in gravidanza con ipertensione polmonare cronica (Classe I, Liv. C)
- In caso di concepimento, durante l'assunzione di terapia medica per l'ipertensione polmonare, l'interruzione di farmaci embriotossici deve essere bilanciata con i rischi relativi alla salute materna (Classe IIa, Liv. C)
- Donne con ipertensione polmonare non in terapia prima della gravidanza, devono essere sottoposte a trattamento durante la gravidanza (Classe IIa, Liv. C)

Patologie valvolari (non congenite)

Le valvulopatie non su base congenita (per esempio reumatica, da endocardite infettiva e non) richiedono una valutazione cardiologica specialistica in gravidanza sia clinica sia strumentale mediante ecocardiogramma transtoracico.¹⁴ Le donne asintomatiche saranno valutate in gravidanza con una cadenza da stabilirsi sulla base della classe mWHO di rischio. Le donne sintomatiche con una malattia valvolare dovrebbero idealmente essere sottoposte a correzione chirurgica prima di affrontare la gravidanza.¹⁴

Stenosi valvolari

L'aumento della gittata cardiaca legato alla gravidanza causa un incremento del gradiente transvalvolare del 50% già tra il primo e il secondo trimestre di gravidanza¹²⁹ determinando un aumento di rischio di complicanze materne e fetali.^{6,37,130} Per questo motivo, come già indicato, le donne affette da stenosi valvolare tollerano meno bene la gestazione se paragonate a quelle affette da insufficienza valvolare.

Per ciò che concerne la stenosi mitralica, la si considera significativa quando l'area valvolare è $\leq 1,5$ cm². Se le forme lievi tollerano bene la gravidanza,^{130,131} in circa un terzo delle donne con area valvolare $\leq 1,0$ cm² e nella metà di quelle con area valvolare $\leq 1,5$ cm² si può verificare uno scompenso cardiaco, più frequente durante il secondo trimestre di gestazione e persino in assenza di sintomi prima della gravidanza.^{130,131}

La fibrillazione atriale sostenuta, sebbene rara (<10%), può precipitare lo scompenso cardiaco ed eventi tromboembolici, con un tasso di mortalità materna, descritto nei paesi industrializzati, pari allo 0-3%.²⁹ Il rischio di scompenso cardiaco peripartum varia in funzione dei sintomi e del valore di pressione arteriosa polmonare (PAP).²⁹ La classe NYHA \geq II, la PAP >30 mmHg, la stenosi grave e l'età materna avanzata sono fattori di rischio associati a complicanze materne.¹³¹ La restrizione dell'attività fisica e l'uso di betabloccanti selettivi (preferibilmente metoprololo o bisoprololo) devono essere adottati nelle donne sintomatiche o in caso di PAP sistemica ≥ 50 mmHg.²⁹ I diuretici dovrebbero essere utilizzati in caso di persistenza della sintomatologia, evitando se possibile alti dosaggi.^{29,57}

Nei casi di fibrillazione atriale persistente o parossistica, trombosi atriale sinistra o precedente embolia, è raccomandata la terapia anticoagulante con eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o antagonisti della vitamina K.⁵⁷ Inoltre, la terapia anticoagulante dovrebbe essere presa in considerazione anche

nelle donne in ritmo sinusale ma con stenosi mitralica significativa e contrasto spontaneo in atrio sinistro, atrio sinistro di grandi dimensioni (≥ 60 ml/m²) o scompenso cardiaco congestizio.

Come già sopra riportato, tutte le donne con stenosi mitralica significativa dovrebbero essere candidate a intervento, preferibilmente percutaneo, prima della gravidanza. La commissurotomia percutanea in gravidanza, da eseguirsi meglio dopo le 20 settimane di gestazione, andrebbe riservata alle sole donne in classe NYHA III/IV e/o con PAP sistolica ≥ 50 mmHg.²⁹

Da un punto di vista feto-neonatale, il tasso di prematurità è del 20-30%, di ritardo di crescita intrauterina del 5-20% e di morte endouterina dell'1-5%.^{130,132-134} Il parto vaginale deve essere considerato scelta ottimale nelle forme lievi di stenosi e nelle donne con stenosi significativa in classe NYHA I/II senza ipertensione polmonare. Il taglio cesareo è usualmente da considerarsi nelle forme in classe NYHA III/IV o con ipertensione polmonare.

La causa principale di stenosi aortica è la bicuspidia seguita dalla malattia reumatica. L'eventualità di complicanze cardiache è correlata alla gravità della stenosi e alla presenza di sintomi.¹³⁵ Lo scompenso cardiaco è raro (<10%) in donne con stenosi moderata e in quelle che siano asintomatiche prima della gravidanza, mentre si verifica in una donna su quattro delle pazienti sintomatiche.¹³⁵ Persino nelle donne con stenosi grave la gravidanza è ben tollerata se precedentemente era ben tollerato l'esercizio fisico. Le aritmie²⁹ e la mortalità materna sono rare se viene offerta un'accurata gestione multidisciplinare.^{130,135-138} Il trattamento medico con diuretici e la restrizione dell'attività fisica sono indicate qualora la gravidanza si complichino con lo scompenso. Durante la gravidanza, le donne sintomatiche nonostante la terapia medica, possono essere sottoposte a valvulopatia percutanea da un operatore esperto.¹³⁵ Qualora ciò non sia possibile e la donna sia fortemente sintomatica, sarà necessario programmare la sostituzione valvolare subito dopo l'esecuzione del parto mediante taglio cesareo. Anche in questo caso, in tutte le donne con forme gravi di stenosi o nelle donne asintomatiche con disfunzione ventricolare sinistra o test da sforzo positivo, la correzione chirurgica va programmata prima della gravidanza. Le complicanze ostetriche potrebbero essere maggiori nelle donne con stenosi grave. Il parto pretermine, il ritardo di crescita intrauterina e il basso peso alla nascita hanno un tasso del 20-25% nelle donne con stenosi aortica moderata o grave.¹³⁵ I tassi di aborto e morti endouterine sono inferiori al 5%.²⁹ Nelle stenosi gravi sintomatiche la modalità del parto da preferire è il taglio cesareo, mentre nelle forme asintomatiche l'approccio può essere individualizzato.

Insufficienze valvolari

Le lesioni mitraliche e aortiche, se di grado severo, con sintomatologia associata o con compromissione della funzione ventricolare, sono ad alto rischio di scompenso cardiaco.^{131,136} Lo scompenso cardiaco si può verificare nel 20-25% delle donne con insufficienza mitralica moderata o grave su base reumatica.¹³¹ Il trattamento medico materno dovrebbe essere attuato solo in caso di sintomatologia persistente mentre il trattamento chirurgico andrebbe programmato prima della gravidanza. Non è descritto un aumento del rischio feto-neonatale;²⁹ il parto vaginale in analgesia epidurale è l'opzione di scelta²⁹.

Gestione delle patologie valvolari in gravidanza

Sintesi delle raccomandazioni ESC 2018

Stenosi mitralica

- La restrizione dell'attività fisica e l'uso di beta1 bloccanti selettivi sono indicati nelle donne sintomatiche o con ipertensione polmonare (Classe I, Liv. B)
- I diuretici sono raccomandati in caso di sintomi congestizi nonostante la terapia con betabloccanti (Classe I, Liv. B)
- L'intervento chirurgico è raccomandato prima della gravidanza in caso di area valvolare $< 1,0$ cm² (Classe I, Liv. C)
- Il trattamento anticoagulante è indicato in caso di fibrillazione atriale, trombosi atriale sinistra o precedente embolia (Classe I, Liv. C)

Stenosi aortica

- L'intervento chirurgico è raccomandato prima della gravidanza in caso di stenosi grave qualora la donna sia sintomatica o in presenza di una disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione $< 50\%$) o stress test positivo (Classe I, Liv. C)

Insufficienza mitralica e aortica

- Il trattamento chirurgico prima della gravidanza è raccomandato nelle forme di grave insufficienza aortica o mitralica con sintomi di disfunzione ventricolare o dilatazione ventricolare (Classe I, Liv. C)
- Il trattamento medico è raccomandato nelle donne sintomatiche (Classe I, Liv. C)

Protesi valvolari

Protesi valvolari biologiche

Il rischio di complicanze cardiovascolari in donne portatrici di protesi biologiche, con funzione ventricolare normale e senza deterioramento valvolare, è basso.²⁹ Il rischio diviene significativo in caso di grave disfunzione valvolare. La valutazione preconcezionale è dunque basilare anche in questo sottogruppo di pazienti.²⁹

Protesi valvolari meccaniche

Le protesi valvolari meccaniche, richiedendo la terapia anticoagulante, determinano un aumento dei rischi per la salute sia materna sia fetale. La probabilità per una donna con protesi meccanica di avere una gravidanza scevra di complicanze materne e feto-neonatali è stata stimata pari al 58%, rispetto al 79% delle donne con valvola biologica e al 78% di quelle con cardiopatia senza protesi valvolare.¹²⁹ Il rischio di trombosi valvolare in gravidanza è infatti drammaticamente aumentato; come indicato dal registro europeo delle gravidanze con cardiopatie (ROPAC) la trombosi valvolare si verifica nel 4,7% delle gravidanze con una mortalità del 20%.¹²⁹ Il rischio è più basso se la terapia anticoagulante è somministrata a un dosaggio adeguato e dipende dalla tipologia e dalla posizione della valvola meccanica e da fattori addizionali specifici della paziente.²⁹

Come già trattato precedentemente, un'attenta valutazione circa le opzioni terapeutiche, i rischi a essa correlati e il tipo di sorveglianza richiesta devono essere accuratamente discussi e documentati in gravidanza. Inoltre, come già indicato, sono richiesti controlli regolari e aggiustamenti della terapia in funzione dei livelli terapeutici.^{29,77,139} Qualsiasi regime di terapia anticoagulante comporta, inoltre, la necessità di un'accurata sorveglianza fetale in considerazione dell'aumentato rischio di complicanze emorragiche, inclusi i sanguinamenti retroplacentari che possono condurre a parto pretermine e morte endouterina.^{55,129,140-142}

Il rischio di embriopatia correlato all'uso di antagonisti della vitamina K, soprattutto schisi del palato e ipoplasia nasale, ampiamente descritto con percentuali variabili tra lo 0,6 e il 10%^{55,56,140,143} è dose-dipendente (0,45-0,9% in caso di basse dosi di warfarin).^{56,144} E' stato, inoltre, rilevato un rischio aggiuntivo dello 0,7-2% di fetopatia (per esempio anomalie del sistema nervoso centrale e oculari, emorragie intracraniche) correlato all'uso degli anticoagulanti nel secondo e terzo trimestre.^{56,143,145-147} Il parto vaginale, come già indicato, è controindicato nella donna in terapia con anticoagulanti per il rischio di emorragia intracranica fetale.²⁹ La modalità di gestione della terapia anticoagulante in prossimità del parto e nell'immediato post partum è stata già discussa.

Le donne con protesi valvolari meccaniche devono essere sottoposte a profilassi antibiotica dell'endocardite batterica al momento del parto.^{77,148}

Cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa nelle donne in età riproduttiva può avere differenti eziologie e includere cause genetiche o ereditarie, può essere secondaria a trattamenti cardiotossici e più raramente secondaria a flogosi o ischemia.¹¹⁷ In fase preconcezionale, la valutazione di queste donne deve includere un dosaggio basale del BNP, l'ecocardiogramma transtoracico per valutare la frazione d'eiezione e l'emodinamica e un test da sforzo per valutare la capacità funzionale. La causa della cardiomiopatia deve essere accuratamente identificata e tra queste va indagata una possibile forma del peripartum non precedentemente identificata.

Nei casi di donne in classe NYHA III-IV, con frazione di eiezione <45% e pregressa storia di eventi cardiaci, il rischio di complicanze gravi è significativamente aumentato, per cui una valutazione individuale del rischio correlato alla gestazione deve essere sempre effettuata.^{29,117} Inoltre, sia in gravidanza sia in fase preconcezionale è richiesta un'accurata valutazione della terapia medica in atto in quanto, come già descritto, alcuni dei farmaci usati per lo scompenso cardiaco cronico non sono compatibili con la gravidanza,¹¹⁷ come per esempio gli ACE inibitori e gli antagonisti dell'aldosterone. Laddove invece la terapia con betabloccante sia ben tollerata, risulta avere un buon profilo di sicurezza fetale.

È inoltre raccomandato un consulto genetico nelle donne con storia familiare di cardiopatia, in quanto quasi il 35% dei casi di forme apparentemente idiopatiche mostra una segregazione ereditaria.¹¹⁷ Donne con cardiomiopatia dilatativa preesistente hanno un tasso elevato (25-40%) di eventi cardiovascolari in gravidanza, soprattutto sotto forma di insufficienza cardiaca.^{133,149} Inoltre nei casi con disfunzione ventricolare grave o nelle forme con miocardio ventricolare sinistro non compatto c'è un rischio di tromboembolia cardiogena, esacerbato dallo stato di fisiologica ipercoagulabilità della gravidanza.¹¹⁷

Cardiomiopatia ipertrofica

È la più comune delle cardiopatie su base genetica con un'incidenza stimata pari al 2%.¹⁴ L'importanza di una valutazione specialistica cardiologica preconcezionale e di un monitoraggio prenatale specialistico è confermata dalla riduzione delle complicanze cardiovascolari nelle gravidanze con cardiomiopatie sottoposte a questo tipo di gestione.¹⁵⁰ Inoltre, in fase preconcezionale è raccomandato il consulto con il genetista.

Le donne con cardiomiopatia ipertrofica usualmente tollerano bene la gravidanza.²⁹ I rischi feto-neonatali descritti sono sovrapponibili a quelli della popolazione generale, fatta eccezione per il parto pretermine (rischio del 26%).¹⁵¹ I rischi sono aumentati nelle donne sintomatiche già prima della gravidanza o ad alto rischio per presenza di disfunzione diastolica, grave ostruzione al tratto di efflusso sinistro e aritmie.^{152,153}

Le donne a più basso rischio possono partorire per via vaginale e il taglio cesareo andrà riservato alle sole forme con gravi ostruzioni all'efflusso sinistro, in caso di travaglio in corso di anticoagulanti o di scompenso cardiaco grave.²⁹ L'anestesia combinata spino-epidurale sequenziale sarebbe la scelta ideale perché modulabile e di minore impatto emodinamico. L'epidurale è più adattabile alle esigenze di una cardiomiopatia ipertrofica mentre l'anestesia spinale *single shot* deve essere usata con cautela, soprattutto per il rischio di ipotensione materna a essa correlata.¹⁵⁴ Nelle donne a più alto rischio di aritmie, è indicato un monitoraggio della frequenza cardiaca e del ritmo durante il travaglio.²⁹ Nel puerperio l'ossitocina deve essere usata a basse dosi e particolare attenzione deve essere volta al bilancio dei liquidi endovenosi.²⁹

Gestione della cardiomiopatia ipertrofica in gravidanza

Sintesi delle raccomandazioni ESC 2018

- La terapia con betabloccante, se utilizzata prima della gravidanza, deve essere continuata anche in gravidanza (Classe I, Liv. C)
- I betabloccanti dovrebbero essere iniziati in gravidanza nelle donne che sviluppano sintomi dovuti a ostruzione del tratto di efflusso sinistro o ad aritmie (Classe IIa, Liv. C)
- La cardioversione deve essere considerata in caso di fibrillazione atriale persistente (Classe IIa, Liv. C)

Malattia aneurismatica e dissecazione aortica

La malattia aortica aneurismatica e la dissecazione aortica in donne in età riproduttiva è usualmente legata a fattori genetici e può essere su base familiare, sindromica (sindrome di Marfan, sindrome di Turner, sindrome di Loeys-Dietz, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare) o non, congenita o infiammatoria.

Prima della gravidanza, la valutazione specialistica mirata a definire la sede, le dimensioni e la causa della lesione è mandatoria attraverso un ecocardiogramma transtoracico o un *imaging* dell'intera aorta mediante TAC o risonanza magnetica nucleare.¹⁴ Per ciò che concerne la sede, sebbene le dissezioni nella maggior parte delle pazienti giovani riguardino l'aorta ascendente, anche il tratto discendente toracico o addominale può essere interessato. La causa e le dimensioni dell'aneurisma oltre che la sua sede influenzeranno il counseling preconcezionale e la gestione ostetrica.¹⁴

È sconsigliata la gravidanza alle donne con sindrome di Ehlers-Danlos vascolare: in tale condizione, il rischio di dissecazione aortica è aumentato durante e subito dopo la gravidanza come conseguenza dei cambiamenti ormonali ed emodinamici associati allo stato gravidico.¹⁴

Sebbene non esista un limite dimensionale che possa garantire una gravidanza scevra da rischi in una donna con una patologia aortica, il *cut-off* dell'aorta che costituisce indicazione al trattamento prima della gravidanza dipende dalla causa sottostante: aorta ascendente >45 mm nella sindrome di Marfan, aorta ascendente >50 mm nella bicuspidia aortica (Tabella 5). Durante la gravidanza queste donne sono spesso trattate con betabloccanti e sorvegliate mediante tecniche di *imaging* aortico. Il trattamento di tipo chirurgico o percutaneo di queste lesioni è raramente necessario in gravidanza e andrebbe limitato alle sole condizioni di emergenza. Le indicazioni inerenti la modalità del parto sono state già discusse nel paragrafo inerente la gestione intrapartum.

Tabella 4. Patologie dell'aorta (adattato da ESC Guidelines 2018)

	Sindrome di Marfan	Bicuspidia aortica	Sindrome di Loeys-Dietz	Sindrome di Turner	Sindrome vascolare di Ehlers-Danlos
Sede dell'aneurisma/ dissecazione	Ovunque	Aorta ascendente	Ovunque	Aorta ascendente, arco e aorta discendente	Ovunque
Rischio di dissecazione	Alto: 1-10%	Basso: <1%	Alto: 1-10%	Alto: 1-10%	Alto: 1-10%
Comorbidità	Anomalie durali Prolasso mitralico Scompenso cardiaco Aritmie	Stenosi o insufficienza aortica	Anomalie durali Prolasso mitralico	Bassa statura Sterilità Diabete Ipertensione Coartazione valvola aortica bicuspidie	Anomalie durali Rottura uterina
Controindicazione alla gravidanza	Bulbo aortico di diametro >45 mm (o >40 mm in caso di storia familiare positiva per dissecazione o morte improvvisa)	Aorta ascendente di diametro >50 mm	Bulbo aortico di diametro >45 mm (o >40 mm in caso di storia familiare positiva per dissecazione o morte improvvisa)	Indice di dimensione aortica >50 mm	Assoluta

Aritmie atriali

Le aritmie atriali sono la causa più comune di consulto cardiologico in gravidanza. Le forme più comuni sono le extrasistoli atriali e la tachicardia parossistica sopraventricolare, per lo più da rientro, usualmente responsive alla terapia medica.¹⁴

In caso di necessità di conversione di una tachicardia parossistica sopraventricolare, la somministrazione per via endovenosa di adenosina è raccomandata come farmaco di prima scelta.²⁹ Per la prevenzione della tachicardia parossistica sopraventricolare, i betabloccanti (fatta eccezione per l'atenololo) o il verapamil sono farmaci di prima scelta, fatta eccezione per le donne con sindrome di Wolff-Parkinson White.²⁹ L'uso di una terapia preventiva deve comunque essere commisurato alla gravità dei sintomi e all'entità della compromissione emodinamica durante la tachicardia.

La fibrillazione e il flutter atriale sono più frequenti in donne con patologie cardiache sottostanti.¹⁴ Il controllo del ritmo dovrebbe essere attuato in gravidanza mediante l'uso di betabloccanti per bocca come strategia terapeutica di scelta.²⁹ La cardioversione elettrica è raccomandata ogni volta che la fibrillazione atriale sia associata a un'instabilità emodinamica o costituisca un rischio considerevole per la salute della madre o del feto.¹⁵⁵ Episodi di flutter atriale non sono usualmente ben tollerati nelle donne con cardiopatie sottostanti ed è indicata la cardioversione elettrica con ripristino del ritmo sinusale.¹⁵⁶ La somministrazione di butilide o flecainide per via endovenosa può essere presa in considerazione per interrompere un flutter o una fibrillazione atriale in donne emodinamicamente stabili, senza sottostanti cardiopatie strutturali.^{156,157}

Aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari si manifestano raramente in gravidanza in assenza di una cardiopatia sottostante. La tachicardia del tratto di efflusso ventricolare destro è la forma che più comunemente può presentarsi in assenza di una anomalia strutturale sottostante. Si tratta di una forma catecolamino sensibile che risponde bene al trattamento con verapamil e betabloccante.¹⁴

Le donne con sindrome del QT lungo sono a rischio di tachicardia ventricolare soprattutto nel post partum, pertanto appare giustificato un eventuale trattamento con betabloccante.¹⁴

La gestione in acuto delle aritmie ventricolari sostenute in gravidanza è simile a quanto si effettua fuori gravidanza.²⁹

Gestione delle aritmie in gravidanza

Sintesi delle raccomandazioni ESC 2018

Gestione in acuto della tachicardia sopraventricolare e della fibrillazione atriale con somministrazione di farmaci per via endovenosa

- Le manovre vagali e, in caso di loro fallimento, la somministrazione di adenosina sono raccomandati per la conversione in acuto della tachicardia parossistica sopraventricolare (Classe I, Liv. C)
- La cardioversione elettrica è raccomandata per qualsiasi forma di tachicardia che sia emodinamicamente instabile e per la fibrillazione atriale pre-eccitata (Classe I, Liv. C)
- I beta1 bloccanti selettivi dovrebbero essere considerati per la conversione in acuto della tachicardia parossistica sopraventricolare (Classe IIa, Liv. C)

Gestione in cronico della tachicardia sopraventricolare e della fibrillazione atriale con somministrazione di farmaci per via orale

- I beta1 bloccanti selettivi o il verapamil sono indicati nella prevenzione della tachicardia parossistica sopraventricolare nelle donne con pre-eccitazione all'ECG a riposo (Classe I, Liv. C)
- Flecainide o propafenone sono raccomandati per la prevenzione della tachicardia parossistica sopraventricolare nelle donne con sindrome di Wolff-Parkinson White (Classe I, Liv. C)
- I beta1 bloccanti selettivi sono raccomandati per il controllo del ritmo nella fibrillazione atriale e nel flutter atriale (Classe I, Liv. C)

Gestione in acuto della tachicardia ventricolare con somministrazione di farmaci per via endovenosa

- La cardioversione elettrica immediata è raccomandata per le forme sostenute sia stabili sia instabili di tachicardia ventricolare (Classe I, Liv. C)
- Per la conversione in acuto di forme sostenute, emodinamicamente stabili, monomorfe di tachicardia ventricolare, l'uso di un betabloccante selettivo, oppure sotalolo, flecainide, procainamide dovrebbe essere considerato (Classe IIa, Liv. C)

Gestione in cronico della tachicardia ventricolare con somministrazione di farmaci per via orale

- L'impianto del defibrillatore cardiaco è raccomandato prima della gravidanza se clinicamente indicato. Qualora l'indicazione emerga durante la gravidanza, l'impianto è raccomandato con modalità eco guidata (Classe I, Liv. C)
- I betabloccanti sono raccomandati durante la gravidanza e nel puerperio nelle donne con sindrome del QT lungo o con tachicardia ventricolare polimorfa (Classe I, Liv. C)
- I betabloccanti o il verapamil sono raccomandati nella prevenzione della tachicardia ventricolare idiopatica sostenuta se associata con sintomatologia severa o con compromissione emodinamica (Classe I, Liv. C)
- In caso di tachicardia ventricolare idiopatica sostenuta, non responsiva ad altri farmaci, possono essere considerati il sotalolo o la flecainide (Classe IIa, Liv. C)

Bibliografia

1. Stout K, Daniels C, Aboulhosn J, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol* 2019;DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1029.
2. Hameed A, Lawton E, McCain C, et al. Pregnancy-related cardiovascular deaths in California: beyond peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;DOI:10.1016/j.ajog.2015.05.008.
3. Curry R, Swan L, Steer P, et al. Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:508-13.
4. Fett J. Peripartum cardiomyopathy: challenges in diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14:1035-41.
5. World Health Organization. The WHO Application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and the puerperium: ICD-MM. Ginevra, World Health Organization 2012.
6. Siu S, Sermer M, Colman J, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-21.
7. Swan L. Congenital heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:495-506.
8. Farr A, Lenz-Gebhart A, Einig S, et al. Outcomes and trends of peripartum maternal admission to the intensive care unit. *Wien klin Wochenschr* 2017;129:605-11.
9. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, et al. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:364-70.
10. Donati S, Maraschini A, Buoncristiano M, and Group Regional Maternal Mortality Working. Methods to estimate maternal mortality: a global perspective. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:217-8.
11. Donati S, Maraschini A, Dell'Oro S, and Group Regional Maternal Mortality Working. The way to move beyond the numbers: the lesson learnt from the Italian Obstetric Surveillance System. *Ann Ist Super Sanità* 2019;55(4):363-70.
12. EUROCAT, Euro-Peristat Project with SCPE and European perinatal health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. Euro-peristat Project 2013. <https://www.europeristat.com/>
13. Dell'Oro S, Maraschini A, Lega I, et al. Primo Rapporto ItOSS. Sorveglianza della mortalità materna. *Not Ist Super Sanità* 2019;32.

14. (ACOG), American College of Obstetrics and Gynecologists. Pregnancy and Heart Disease. ACOG Practice Bulletin 2019, Vol. 133.
15. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk S, et al. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:177-87.
16. Creanga A, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017;130:366-73.
17. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. Lewis G, editor. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London (UK), CEMACH 2007.
18. James A, Jamison M, Biswas M, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006;113:1564-71.
19. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B, et al. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation* 2014;130:703-14.
20. Castleman J, Ganapathy R, Taki F, et al. Echocardiographic structure and function in hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.004888.
21. Kim M, Seo J, Cho K, et al. Echocardiographic assessment of structural and hemodynamic changes in hypertension-related pregnancy. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24:28-34.
22. Norman J, Reynolds R. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc* 2011;70:450-6.
23. Louis J, Mogos M, Salemi J, et al. Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998-2009. *Sleep* 2014;37:843-9.
24. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124-32.
25. Siu S, Sermer M, Harrison D, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997;96:2789-94.
26. Whittemore R, Hobbins J, Engle M. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50:641-51.
27. Shime J, Mocarski E, Hastings D, et al. Congenital heart disease in pregnancy: short- and long-term implications. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:313-22.
28. Siu S, Chitayat D, Webb G. Pregnancy in women with congenital heart defects: what are the risks? *Heart* 1999;81:225-6.
29. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
30. Kalia S, Adelman K, Bale S, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19:249-55.
31. Ruys T, Maggioni A, Johnson M, et al. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol* 2014;177:124-8.
32. SIEOG, Società Italiana di Ecografia Ostetrica Ginecologia e Metodologie Biofisiche. Linee Guida 2015. 2015.
33. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006;92:1520-5.
34. ZAHARA-II investigators. Balci A, Sollie-Szarynska K, van der Bijl A, et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart* 2014;100:1373-81.
35. Khairy P, Ouyang D, Fernandes S, et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006;113:517-24.
36. Canobbio M, Warnes C, 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-e87.
37. Drenthen W, Pieper P, Roos-Hesselink J, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *Am Coll Cardiol* 2007;49:2303-11.
38. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; DOI:10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
39. Donati S, Maraschini A, Lega I, and Group Regional Maternal Mortality Working. Maternal mortality in Italy: results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:1317-24.
40. Food and Drug Administration, HHS. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist* 2014;79:72063-103.
41. Cooper W, Hernandez-Diaz S, Arbogast P, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
42. Lee J, Wetzel G, Shannon K. Maternal arrhythmia management during pregnancy in patients with structural heart disease. *Prof Pediatr Cardiol* 2004;19:71-82.
43. Lip G, Beevers M, Churchill D, et al. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
44. Lindheimer M, Katz A. Pregnancy and kidney. *J Reprod Med* 1973;11:14-8.
45. McKenna W, Rowland E, Krikler D. Amiodarone: the experience of the past decade. *Br Med J* 1983;287:1654-6.
46. Lameijer H, Aalberts J, van Veldhuisen D, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thromb Res* 2018;169:123-7.
47. Lecarpentier E, Morel O, Fournier T, et al. Statins and pregnancy: between supposed risks and theoretical benefits. *Drugs* 2012;72:773-88.
48. Costantine M, Cleary K and Network, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013;121:349-53.
49. AIFA, Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in gravidanza. Rapporto Nazionale. Roma 2020.
50. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE

- Guideline (NG133), 2019.
51. Karalis D, Hill A, Clifton S, et al. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2016;10:1081-90.
 52. Halpern D, Weinberg C, Pinnelas R, et al. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:457-76.
 53. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE Clinical Guideline 181, 2017.
 54. Abildgaard U, Sandset P, Hammerstrom J, et al. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009;124:262-7.
 55. AChan W, Anand S, Ginsberg J. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6.
 56. Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32:1248.e1-1248.e9.
 57. Elkayam U, Goland S, Pieper P, et al. High-risk cardiac disease in pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:396-410.
 58. Barbour L, Oja J, Schultz L. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024-9.
 59. Goland S, Schwartzberg S, Fan J, et al. Monitoring of anti-Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving low molecular-weight heparin: peak or trough levels? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:451-6.
 60. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110-20.e6.
 61. ACOG. Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020;135:e237-e260.
 62. Brown M, Magee L, Kenny L, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
 63. Rasiah S, Publicover M, Ewer A, et al. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:110-6.
 64. Alanen J, Leskinen M, Sairanen M, et al. Fetal nuchal translucency in severe congenital heart defects: experiences in Northern Finland. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1454-60.
 65. Hyett J, Perdu M, Sharland G, et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1993;318:81-5.
 66. RCOG: Royal College of Obstetrics and Gynecology. Cardiac disease and pregnancy. 2011.
 67. ROPAC investigators. Ruys T, Roos-Hesselink J, Pijuan-Domenech A, et al. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? *Heart* 2015;101:530-6.
 68. Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, et al. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *CMAJ* 2014;186:665-7.
 69. Roos-Hesselink J, Ruys T, Stein J, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:657-65.
 70. Perloff J, Child J. Congenital heart disease in adults. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.
 71. Ramsey P, Hogg B, Savage K, et al. Cardiovascular effects of intravaginal misoprostol in the mid trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1100-2.
 72. Kilpatrick A, Thorburn J. Severe hypotension due to intramyometrial injection of prostaglandin E2. *Anaesthesia* 1990;45:848-9.
 73. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e1-17.
 74. Horlocker T, Vandermeulen E, Kopp S, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:263-309.
 75. Members of the SOAP VTE Taskforce. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018;126:928-44.
 76. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
 77. Nishimura R, Otto C, Bonow R, et al. AHA/ACC focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e1159-95.
 78. Jeejeebhoy F, Zelop C, Lipman S, et al. Cardiac arrest in pregnancy: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1747-73.
 79. Einav S, Kaufman N, Sela H. Maternal cardiac arrest and perimortem caesarean delivery: evidence or expert-based? *Resuscitation* 2012;83:1191-200.
 80. Cauldwell M, Steer P, Swan L, et al. The management of the third stage of labour in women with heart disease. *Heart* 2017;103:945-51.
 81. Hofmeyr G, Gulmezoglu A, Novikova N, et al. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bull World Health Organ* 2009;87:666-77.
 82. de Labriolle A, Genee O, Heggs L, et al. Acute myocardial infarction following oral methyl-ergometrine intake. *Cardiovasc Toxicol* 2009;9:46-8.
 83. Svanstrom M, Biber B, Hanes M, et al. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth* 2008;100:683-9.
 84. Dhalwani N, Fiaschi L, West J, et al. Occurrence of fertility problems presenting to primary care: population-level

-
- estimates of clinical burden and socioeconomic inequalities across the UK. *Hum Reprod* 2013;28:960-8.
85. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, et al. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod* 2006;21:1025-32.
 86. Pearson G, Veille J, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183-8.
 87. Elkayam U, Akhter M, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111:2050-5.
 88. Lee C, Saw J. Very early antepartum pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection case report. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:512-5.
 89. Sundstrom J, Fett J, Carraway R, et al. Is peripartum cardiomyopathy an organ-specific autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2002;1:73-7.
 90. CPatten I, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333-8.
 91. IMAC-2 and IPAC Investigators. Ware J, Li J, Mazaika E, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233-41.
 92. McNamara D, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). IPAC Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:905-14.
 93. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:366.
 94. Blauwet L, Cooper L. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:1970-81.
 95. Homans D. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1985;312:1432-7.
 96. Bello N, Rendon I, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1715-23.
 97. Elkayam U, Tummala P, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567-71.
 98. Fett J, Fristoe K, Welsh S. Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109:34-6.
 99. Codsí E, Rose C, Blauwet L. Subsequent pregnancy outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol* 2018;131:322-7.
 100. Habli M, O'Brien T, Nowack E, et al. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:415.e1-5.
 101. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat M, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129:1695-702.
 102. Firoz T, Magee L. Acute myocardial infarction in the obstetric patient. *Obstet Med* 2012;5:50-7.
 103. Tweet M, Kok S, Hayes S. Spontaneous coronary artery dissection in women: what is known and what is yet to be understood. *Clin Cardiol* 2018;41:203-10.
 104. Havakuk O, Goland S, Mehra A, et al. Pregnancy and the risk of spontaneous coronary artery dissection: an analysis of 120 contemporary cases. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004941.
 105. Mhyre J, Tsen L, Einav S, et al. Cardiac arrest during hospitalization for delivery in the United States, 1998-2011. *Anesthesiology* 2014;120:810-8.
 106. Ker J, Soma-Pillay P. NT-proBNP: when is it useful in obstetric medicine? *Obstet Med* 2018;11:3-5.
 107. Tanous D, Siu S, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1247-53.
 108. ZAHARA II investigators. Kampman M, Balci A, van Veldhuisen D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014;35:708-15.
 109. Naqvi T, Elkayam U. Serial echocardiographic assessment of the human heart in normal pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:283-5.
 110. Strizek B, Jani J, Mucyo E, et al. Safety of MR imaging at 1.5 T in fetuses: a retrospective case-control study of birth weights and the effects of acoustic noise. *Radiology* 2015;275:530-7.
 111. American College of Radiology and Society for Pediatric Radiology. Practice guideline for the safe and optimal performance of fetal magnetic resonance imaging (MRI). 2015, <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Fetal.pdf?la=en>
 112. Sachs H. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics* 2013;132:e796-809.
 113. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e210-6.
 114. Kapoor M. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Card Anaesth* 2014;17:33-9.
 115. Weiss B, von Segesser L, Alon E, et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643-53.
 116. Gouton M, Nizard J, Patel M, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: a multicentric observational study. *Int J Cardiol* 2015;187:84-9.
 117. Bianca I, Geraci G, Gulizia M, et al. Consensus Document of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO), Italian Society of Pediatric Cardiology (SICP), and Italian Society of Gynaecologists and Obstetrics (SIGO): pregnancy and congenital heart diseases. *Eur Heart J* 2017;19(Suppl D):D256-D292.
 118. Yap S, Drenthen W, Meijboom F, et al. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *Brit J Obstet Gynecol* 2009;116:1593-601.
 119. Balci A, Drenthen W, Mulder B, et al. Pregnancy in women with corrected tetralogy of Fallot: occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J* 2011;161:307-13.
 120. Lima F, Koutrolou-Sotiropoulou P, Yen T, et al. Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with Ebstein anomaly at the time of delivery in the USA: 2003-2012. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:390-8.
 121. Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, et al. Why is post-partum haemorrhage more common in women with

- congenital heart disease? *Int J Cardiol* 2016;218:285-90.
122. Zentner D, Kotevski A, King I, et al. Fertility and pregnancy in the Fontan population. *Int J Cardiol* 2016;208:97-101.
123. Pieper P, Lameijer H, Hoendermis E. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:579-91.
124. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis M. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-65.
125. Hemnes A, Kiely D, Cockrill B, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5:435-65.
126. Sliwa K, van Hagen I, 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.
127. Duan R, Xu X, Wang X, et al. Pregnancy outcome in women with Eisenmenger's syndrome: a case series from west China. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:356.
128. Cha K, Cho K, Seo J, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol* 2013;112:1834-9.
129. van Hagen I, Roos-Hesselink J, Ruys T, 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.
130. Hameed A, Karaalp I, Tummala P, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893-9.
131. van Hagen I, Thorne S, Taha N, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. *Circulation* 2018;137:806-16.
132. Silversides C, Colman J, Sermer M, et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1382-5.
133. Avila W, Rossi E, Ramires J, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol* 2003;26:135-42.
134. Ahmed N, Kausar H, Ali L, et al. Fetomaternal outcome of pregnancy with mitral stenosis. *Pak J Med Sci* 2015;31:643-7.
135. Orwat S, Diller G, van Hagen I, et al. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: from the Multinational ROPAC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1727-37.
136. Leśniak-Sobelga A, Tracz W, Kostkiewicz M, et al. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases - maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004;94:15-23.
137. Silversides C, Colman J, Sermer M, et al. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1386-9.
138. Yap S, Drenthen W, Pieper P, et al. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008;126:240-6.
139. Steinberg Z, Dominguez-Islas C, Otto C, et al. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2681-91.
140. Sillesen M, Hjortdal V, Vejlstrop N, et al. Pregnancy with prosthetic heart valves - 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:448-54.
141. Yinon Y, Siu S, Warshafsky C, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009;104:1259-63.
142. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, et al. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematologica* 2009;94:1608-12.
143. van Driel D, Wesseling J, Sauer P, et al. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127-40.
144. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:797-806.
145. Dufour P, Occelli B, Puech F. Pregnancy after myocardial infarction. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59:251-3.
146. D'Souza R, Ostro J, Shah P, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;38:1509-16.
147. Wesseling J, Van Driel D, Heymans H, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609-13.
148. American College of Obstetrician and Gynecologists. Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet Gynecol* 132:e103-19.
149. Lima F, Parikh P, Zhu J, et al. Association of cardiomyopathy with adverse cardiac events in pregnant women at the time of delivery. *JACC Heart Fail* 2015;3:257-66.
150. Goland S, van Hagen I, Elbaz-Greener G, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2017;38:2683-90.
151. Van Tintelen J, Pieper P, Van Spaendonck-Zwarts K, et al. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res* 2014;101:571-8.
152. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006;332:1251-5.
153. Autore C, Conte M, Piccinino M, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1864-9.
154. Guasch E, Brogly N, Gilsanz F. Combined spinal epidural for labour analgesia and caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:284-90.
155. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
156. Katritsis D, Boriani G, Cosio F, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Elect. *Europace* 2017;19:465-511.

157. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, et al. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:545-7.