

Antiarrítmicos en el embarazo

E. López-Torres^a, P.A. Doblaz^b, I. Eguiluz^b, M.A. Barber, S. Monis^b, J. Secane^a, C. Verges^a, J.A. González-Correa^a, M.I. Lucena^a y M. Abehsera^a

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno-infantil. Complejo Hospitalario Regional Carlos Haya. Málaga. España. ^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario. Málaga. España.

SUMMARY

We will give a review to the antiarrhythmic drugs and their use during the pregnancy, we will see so that pathologies use their and we will make a bibliographical revision of the topic.

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo es posible que se produzcan trastornos del ritmo cardíaco tanto en la madre como en el feto que pueden variar desde arritmias benignas hasta aquellas que puedan comprometer la vida. Por ello, es importante el conocimiento de los cambios hemodinámicos que se producen en la mujer embarazada, así como el arsenal terapéutico antiarrítmico disponible. Aunque ningún fármaco es completamente seguro, en la mayoría de los casos el tratamiento es bien tolerado, y puede administrarse con un riesgo relativamente bajo. Durante el primer trimestre se debe evitar el tratamiento antiarrítmico, siempre que sea posible, usando como primera elección aquellos fármacos con mayor perfil de seguridad.

Se observa un aumento en la incidencia de las arritmias cardíacas maternas durante el embarazo, explicado en parte por la existencia de cambios hemodinámicos, metabólicos y hormonales. Además, es importante destacar que el avance de la cirugía cardíaca ha permitido que gran número de mujeres con malformaciones cardíacas congénitas proarritmogénicas puedan llegar a la edad fértil¹. En ocasiones, las arritmias pueden ser la primera manifestación de una enfermedad cardiovascular que se descubre durante el

embarazo, como la miocardiopatía del periparto².

Entre los cambios fisiológicos a nivel cardiovascular que ocurren durante el embarazo destaca un aumento de la frecuencia cardíaca por hipervolemia hasta la mitad de la gestación, que alcanza un máximo del 15%, para ir decreciendo después hasta el parto, que se normaliza, y un aumento del gasto cardíaco entre un 25 y un 50% al final del primer trimestre, que permanece invariable hasta el parto³. Otros cambios fisiológicos reseñables son la disminución de la concentración de proteínas séricas, la alteración, la secreción y motilidad gástrica y el estímulo hormonal de enzimas hepáticas⁴⁻⁷. Estos cambios pueden afectar a la absorción, biodisponibilidad y eliminación de la mayoría de los fármacos. Por todo ello, se hace más necesario en relación con la mujer no embarazada el ajuste de la dosis del fármaco mediante monitorización de las concentraciones séricas y un seguimiento mediante controles periódicos.

En la mujer embarazada hay dos tipos de arritmias de especial importancia por su gravedad, la taquicardia paroxística supraventricular asociada al síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW) y la taquicardia ventricular idiopática⁸⁻¹⁰. Sin embargo, las arritmias que más frecuentemente aparecen en el embarazo son las extrasístoles ventriculares y auriculares⁹. En el feto las arritmias más características son la taquicardia supraventricular y el flúter auricular.

Cuando se elige un fármaco antiarrítmico hay que considerar el efecto proarritmogénico de otros y la existencia de efectos adversos que puedan repercutir en la madre o en el feto. Siempre que sea posible, la terapia debe evitarse durante las primeras semanas de gestación debido al mayor riesgo de desarrollar malformaciones congénitas durante este período. No deben tratarse las arritmias que aparecen en un corazón estructuralmente sano y producen escasos síntomas. El tratamiento antiarrítmico debe reservarse para aquellas que provoquen síntomas graves o compromi-

Aceptado para su publicación el 16 de diciembre de 2002.

so hemodinámico.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Debido a los efectos adversos potenciales que presentan estos fármacos, siempre debe iniciarse el tratamiento con la dosis más baja posible. El paciente debe evaluarse de forma regular, desde el punto de vista clínico y mediante la monitorización de las concentraciones séricas del fármaco siempre que sea posible, valorando en cada caso la necesidad de continuar el tratamiento o bien suspenderlo. Uno de los efectos adversos que hay que vigilar en la madre es la posibilidad de proarritmia, que puede aparecer con los antiarrítmicos de clase I y III de la clasificación de Vaughan Williams. La mayoría de los fármacos antiarrítmicos se encuentran dentro de la categoría C de la FDA, esto quiere decir que existen estudios en animales que sugieren riesgos, pero no existe ningún estudio en humanos ni estudios controlados en humanos y animales que lo confirmen.

CLASIFICACIÓN DE VAUGHAN WILLIAMS

Clase I

Estos antiarrítmicos son estabilizadores de la membrana y actúan bloqueando los canales de sodio, así enlentecen la fase 0 del potencial de acción y disminuyen la velocidad de conducción.

Clase IA

Estos antiarrítmicos alargan la duración del potencial de acción y el período refractario, y prolongan el segmento QT. A este grupo pertenecen *quinidina*, *procainamida* y *disopiramida*. La quinidina, además, tiene un importante efecto vagolítico. Están indicados en las arritmias supraventriculares y ventriculares, y también en arritmias asociadas al WPW. Al prolongar el QT, estos fármacos pueden producir taquicardia en *Torsades de pointes*, además de bloqueos auriculo-ventriculares e incrementos del riesgo de asistolia.

Dentro de este grupo, quinidina es el fármaco con mayor perfil de seguridad y más experiencia de uso durante el embarazo. Se comenzó a utilizar a principios de 1930 para tratar arritmias maternas y fetales, así como la malaria en la embarazada¹¹⁻¹⁴. Aunque se han comunicado efectos adversos, como la trombocitopenia fetal y toxicidad del octavo par craneal, se considera un fármaco relativamente seguro usado a dosis terapéuticas^{4,15}. Es obligatoria la monitorización de las concentraciones séricas.

Procainamida tiene propiedades y aplicaciones clínicas similares a quinidina, con la ventaja de poder administrarse por vía intravenosa. Ha demostrado ser un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de las arritmias maternas y fetales^{4,16}, siendo una opción apropiada para el tratamiento de la taquicardia aguda de complejo ancho¹⁷. El ajuste de la dosis es necesario durante las fases diferentes del embarazo, y administrado durante un largo período de tiempo existe un riesgo potencial de producir el síndrome de Lupus-like¹⁵.

Disopiramida también forma parte de este grupo. Recientemente, El Abbi et al¹⁸ publicaron un caso en el cual una mujer embarazada tratada con disopiramida por un síndrome de WPW desarrolló un cuadro de contracciones uterinas dolorosas y hemorragia accidental. La comunicación de este caso, además de la falta de experiencia con el uso de este fármaco, hace que sea menos prescrito que quinidina o procainamida.

Clase IB

Estos antiarrítmicos acortan la duración del potencial de acción y reducen la automaticidad anormal. Pertenecen a este grupo *lidocaína*, *difenilhidantoína* (fenitoína) y *mexiletina*.

Lidocaína se usa sólo por vía parenteral. Este fármaco es considerado de elección en el tratamiento de las arritmias ventriculares asociadas al infarto agudo de miocardio y de las arritmias que aparecen en la intoxicación digitalica. Entre sus efectos secundarios destacan bloqueos de la conducción, paradas sinusales y efectos en el sistema nervioso central.

La administración local de este fármaco se ha usado durante el embarazo como agente anestésico en el período expulsivo del parto. Hay poca experiencia en su uso administrado como agente antiarrítmico durante el embarazo, y existen estudios en humanos y animales en los que lidocaína ha mostrado cierta seguridad sobre la madre y el feto^{4,19,20}.

Se han publicado casos puntuales de toxicidad fetal por lidocaína cuando se ha administrado a altas dosis y con fines anestésicos²¹. Deben evitarse partos prolongados y distrés fetal, ya que ambas circunstancias favorecen la acidosis fetal, que a su vez condiciona un aumento de la concentración libre del fármaco en el feto, y provoca mayor toxicidad cardíaca, y en el sistema nervioso central. Puesto que el metabolismo de lidocaína es hepático, aquellas embarazadas que tengan alterada la función hepática o se encuentren en fallo cardíaco, la dosis administrada, ya sea de carga o mantenimiento, deberá ser más reducida.

Mexiletina es un agente antiarrítmico que se admi-

nistra por vía oral con propiedades similares a lidocaína. Existe poca experiencia con este fármaco durante el embarazo, no obstante, parece tener un aceptable perfil de seguridad, incluso en la lactancia, debido a que la cantidad de fármaco excretada a través de la leche materna es muy pequeña^{22,23}.

Fenitoína es un fármaco que se utiliza hoy día como anticonvulsivante, aunque en el pasado se usó para el tratamiento de arritmias asociadas a la intoxicación por digoxina. Como agente antiarrítmico no se emplea en la práctica clínica diaria, debido a la aparición de otras alternativas terapéuticas para esta indicación, como los bloqueadores beta, anticuerpos anti-digoxina y lidocaína. Este fármaco debe evitarse durante el embarazo (categoría D de la FDA) debido al alto riesgo de aparición de efectos adversos y malformaciones congénitas fetales, incluyendo el «síndrome hidantoinfetal», que puede producirse cuando la exposición al fármaco tiene lugar durante el primer trimestre²⁴.

Clase IC

Los fármacos de este grupo tienen poco efecto sobre el potencial de acción, pero disminuyen la conducción de las fibras de Purkinje. A este grupo pertenecen *propafenona*, *flecainida* y *encainida*. Propafenona y flecainida se utilizan para el tratamiento de taquicardias ventriculares y supraventriculares, y pueden prescribirse en la embarazada con relativa seguridad.

Flecainida ha demostrado ser un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de diversas arritmias maternas, especialmente en la taquicardia auricular y ventricular^{25,26}. No obstante, debido a la poca experiencia en su uso, sobre todo durante el primer trimestre, se aconseja ser cautelosos en su indicación. Para el tratamiento de arritmias fetales (especialmente en la taquicardia supraventricular), flecainida administrado a la madre demostró ser muy eficaz y tener un efecto clínico más rápido que digoxina y verapamilo²⁷. En un estudio retrospectivo que comparó flecainida con digoxina, se observó un aumento de supervivencia sin existencia de efectos adversos a favor de flecainida²⁸. Otro estudio con diseño similar demostró una mayor rapidez en la acción de flecainida en comparación con digoxina y verapamilo, además de ser especialmente superior en presencia de hidrops fetal²⁹. Según estos resultados, flecainida es considerado de elección para el tratamiento de la taquicardia supraventricular fetal complicada con hidrops fetal.

La experiencia con propafenona es más limitada, aunque no se produjo ningún efecto adverso en la madre o en el feto cuando se administró durante el tercer

trimestre³⁰. No hay datos de eficacia ni seguridad de propafenona administrada durante el primer trimestre del embarazo.

Clase II

Incluye a los bloqueadores beta, que se utilizan para el tratamiento de arritmias secundarias a un aumento del tono simpático y en las arritmias asociadas a isquemia miocárdica, pudiendo además usarse cuando sea necesario bloquear el nodo AV (taquicardia supraventricular por reentrada, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, etc.).

En el embarazo existe una amplia experiencia con los bloqueadores beta, y se usan para el tratamiento de arritmias, hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica e hipertiroidismo^{4,31}.

En un reciente estudio, Rashba et al³² demostraron una incidencia aumentada de eventos cardíacos durante el posparto en aquellas gestantes con el síndrome QT largo. Estos autores encontraron que el tratamiento con bloqueadores beta reducía la incidencia de eventos cardíacos, y sugerían que aquellas mujeres que padezcan este síndrome y queden embarazadas deberían continuar el tratamiento antiarrítmico.

Se han descrito de forma aislada efectos adversos en el feto, como bradicardia, apnea, hipoglucemia, anomalías metabólicas y partos prematuros. Pese a ello, los bloqueadores beta son considerados fármacos seguros, debido a que podrían ser el resultado del sufrimiento fetal en partos de alto riesgo, como han demostrado ensayos clínicos prospectivos aleatorizados³³.

La relación entre los bloqueadores beta y el retraso del crecimiento intrauterino se ha estudiado mediante ensayos clínicos. Hay algunos realizados con metoprolol y atenolol que no demuestran esta asociación,^{34,35} sin embargo hay otros más recientes³⁶ que ponen de manifiesto esta relación, teniendo en cuenta que el factor determinante del retraso del crecimiento intrauterino es la administración del bloqueador beta durante el primer trimestre del embarazo. En un estudio retrospectivo³⁷, Lydakis et al demostraron que usando atenolol en fases precoces del embarazo para el tratamiento de la hipertensión arterial se producía un aumento en la prevalencia de partos pretérminos y de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional, en comparación con otros antihipertensivos. Por estas circunstancias, atenolol está incluido en la categoría D para la FDA (en comparación con propranolol y metoprolol, que se encuentran en la categoría

C).

Los bloqueadores beta generalmente no producen efectos adversos en lactantes con función hepática y renal normal^{38,39}. No obstante, existe un caso publicado de bradicardia en un lactante tras administración de atenolol a la madre⁴⁰.

Clase III

Estos fármacos aumentan la duración del potencial de acción y prolongan así el QT, sin tener efecto sobre la fase 0 del potencial de acción. Este grupo incluye *amiodarona*, *bretilio*, *sotalol*, *ibutilida* y *dofetilida*.

Amiodarona es muy efectiva en taquiarritmias supraventriculares y en la fibrilación ventricular, así como las arritmias asociadas al WPW y en las arritmias ventriculares malignas. Se han descrito múltiples efectos adversos sobre el feto con el uso de amiodarona, como prolongación del QT, recién nacidos de bajo peso y prematuridad, siendo el más frecuente el hipotiroidismo fetal, que se explica por el alto contenido en yodo del fármaco y por su afinidad sobre el tiroides fetal. No se aconseja el uso concomitante de amiodarona con bloqueadores beta por el riesgo elevado de bradicardia y retraso del crecimiento intrauterino⁴¹. La administración prolongada de amiodarona durante el período embrionario puede producir anomalías congénitas⁴². Estas condiciones hacen que amiodarona esté contraindicado en el embarazo, y su uso deba reservarse en aquellas situaciones que pongan en peligro la vida del paciente y siempre que hayan fracasado otras alternativas. En un artículo reciente, amiodarona es administrada con éxito en el tratamiento de la taquicardia supraventricular fetal complicada por hidrops masivo⁴³. Según lo comentado anteriormente, amiodarona está incluida en la categoría D de la FDA, y es preferible evitar su administración durante la lactancia.

Sotalol es un bloqueador beta usado con éxito durante el embarazo principalmente para el tratamiento de la hipertensión, sin embargo, debido a que la experiencia es limitada debe emplearse con cierta cautela. En general, los antiarrítmicos de la clase III pueden ser especialmente efectivos para el tratamiento del flúter auricular fetal. Un reciente estudio ha demostrado que sotalol es superior a digoxina en el tratamiento del flúter auricular fetal, por ello es considerado fármaco de primera línea para esta indicación⁴⁴. No se han descrito efectos adversos durante la lactancia, aunque se debe usar con precaución, puesto que parte del fármaco se excreta a través de la leche materna. Sotalol está incluido en la categoría B de la FDA.

Ibutilida es un antiarrítmico que administrado vía intravenosa tiene como principal indicación la cardioversión de la fibrilación o el flúter auricular. De forma ocasional (1,7%), se ha descrito un efecto adverso característico de este fármaco, como es la inducción a *Torsade de pointes* sostenida⁴⁵. Actualmente no se ha documentado la prescripción de ibutilida durante el embarazo.

Clase IV

Este grupo incluye los antagonistas del calcio, sobre todo *verapamilo* y *diltiacem*. Su efecto fundamental es bloquear el nodo AV, por tanto están indicados en las taquiarritmias supraventriculares. En la embarazada se ha prescrito con éxito en la taquicardia supraventricular, no exento de efectos adversos, entre los que destaca la hipotensión materna⁴⁶. Cuando verapamilo se ha usado para el tratamiento de arritmias ventriculares fetales, se han descrito efectos adversos, como bradicardia fetal, hipotensión, disminución de la contractilidad miocárdica, bloqueo cardíaco e incluso casos de *exitus*²⁸. En estas circunstancias, los antagonistas de los canales de calcio son relativamente seguros en la gestante, pero debido a los importantes efectos adversos descritos en el feto se aconseja considerar otras alternativas terapéuticas, como bloqueadores beta o adenosina.

Adenosina y digoxina

Adenosina y digoxina no pertenecen a la clasificación de Vaughan Williams de fármacos antiarrítmicos. Adenosina es un nucleósido endógeno con una vida media corta (menos de 10 s) y eficacia demostrada en la cardioversión de la taquicardia supraventricular⁴⁷. Su administración durante el embarazo no ha provocado efectos adversos significativos ni en la madre ni en el feto⁴⁸. Sin embargo, se ha comunicado un caso reciente de bradicardia fetal tras la administración de adenosina⁴⁹. Pese a ello, es el fármaco de elección para revertir la taquicardia supraventricular durante el embarazo una vez que hayan fracasado las maniobras vagales, teniendo en cuenta que en pacientes asmáticos puede inducir crisis de broncoespasmo.

Digoxina es un fármaco muy seguro administrado durante el embarazo y con amplia experiencia en su uso. Puesto que digoxina atraviesa la barrera placentaria con la fracción libre del fármaco, se ha usado para el tratamiento de las arritmias supraventriculares fetales administrado vía transplacentaria⁵⁰. La administración intramuscular de digoxina se ha usado con buenos resultados para el tratamiento de la taquicar-

día supraventricular fetal; no obstante, un reciente estudio retrospectivo indica que el fármaco no es efectivo cuando existe hidrops asociado⁵¹.

CONCLUSIONES

En la actualidad, casi todos los tipos de arritmias ventriculares y supraventriculares pueden producirse durante el embarazo. En el caso de arritmias benignas, se consideran apropiadas las terapias conservadoras. Cuando se trata de arritmias que ponen en peligro la vida de la madre o el feto, debe instaurarse un tratamiento eficaz lo más precozmente posible. Siempre que sea posible, los fármacos antiarrítmicos deben evitarse durante el primer trimestre del embarazo, utilizando como tratamiento de primera elección aquellos que presenten el mejor perfil de seguridad. Cuando se inicia una terapia antiarrítmica en el embarazo, debe realizarse una estrecha vigilancia de la paciente mediante la monitorización de concentraciones plasmáticas del fármaco.

RESUMEN

Vamos a repasar los fármacos antiarrítmicos y su uso durante el embarazo, veremos para qué patologías los utilizamos y haremos una revisión bibliográfica del tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perloff J. Pregnancy and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:340-2.
2. Lee W, Cotton D. Peripartum cardiomyopathy: current concepts and clinical management. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32:54-67.
3. Botella J, Clavero JA. Tratado de ginecología, 14.ª ed. Madrid: Díaz de Santos SA, 1993.
4. Cox JL, Gardner MJ. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:137-78.
5. Metcalfe J, Ueland K. Maternal cardiovascular adjustments to pregnancy. *Prog Cardiovasc Dis* 1974;16:363-74.
6. Dunlop W. Serial changes in renal hemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1981;88:1-9.
7. Mitani R, Steinberg I, Lien E, et al. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet* 1987;12:253-91.
8. Widerhorn J, Widerhorn AL, Rahimtoola SH, et al. WPW syndrome during pregnancy: increased incidence of supraventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1992;123:796-98.
9. Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, et al. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol* 1997;79:1061-4.
10. Brodsky M, Doria R, Allen B, et al. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J* 1992;123:933-41.

11. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-47.
12. Meyer J, Lackner J, Schochet S. Paroxysmal tachycardia in pregnancy. *Am Heart J* 1931;94:1901-4.
13. Hill L, Malkasian G. The use of quinidine sulfate throughout pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;54:366-8.
14. Wladimiroff J, Stewart A. Treatment of fetal cardiac arrhythmias. *Br J Hosp Med* 1985;34:134-40.
15. Wong R, Murthy A, Mathisen G, et al. Treatment of severe falciparum malaria during pregnancy with quinidine and exchange transfusions. *Am J Med* 1992;92:561-2.
16. Rotmensch H, Elkayam U, Frishman W. Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98:487-97.
17. Allen NM, Page RL. Procainamide administration during pregnancy. *Clin Pharm* 1993;12:58-60.
18. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871-6.
19. Abbi M, Kriplani A, Singh B. Preterm labor and accidental hemorrhage after disopyramide therapy in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:653-5.
20. Schnider S. Choice of anesthesia for labor and delivery. *Obstet Gynecol* 1981;58:24s-34s.
21. Martin L, Jurand A. The absence of teratogenic effects of some analgesics use in anesthesia: additional evidence from a mouse model. *Anaesthesia* 1992;47:473-6.
22. Kim W, Pomerance J, Miller A. Lidocaine intoxication in a newborn following local anesthesia for episiotomy. *Pediatrics* 1979;64:643-5.
23. Lowes H, Ives T. Mexiletine use in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:446-7.
24. Gregg A, Tomich P. Mexiletine use in pregnancy. *J Perinatol* 1988;8:33-5.
25. Hanson J, Myriantopoulos N, Sedwick M, et al. Risk to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1976;89:662-8.
26. Wagner X, Jouglard J, Moulin M, et al. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. *Am Heart J* 1990;119:700-2.
27. Ahmed K, Issawi I, Peddireddy R. Use of flecainide for refractory atrial tachycardia of pregnancy. *Am J Crit Care* 1996;5:306-8.
28. Allan L, Chita S, Sharland G, et al. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias. *Br Heart J* 1991;65:46-8.
29. Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Witsenburg M, et al. The efficacy of flecainide versus digoxin in the management of fetal supraventricular tachycardia. *Prenat Diagn* 1995;15:1297-302.
30. Simpson J, Sharland G. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998;79:576-81.
31. Capucci A, Boriani G. Propafenone in the treatment of cardiac arrhythmias. A risk-benefit appraisal. *Drug Safety* 1995;12:55-72.
32. Frishman W, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
33. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators. Circulation* 1998;97:451-6.
34. Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations. *Drug Safety* 1999;20:85-94.
35. Wichman K, Ryulden G, Karberg B. A placebo controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in preg-

- nancy. *Scand J Clin Lab Invest* 1984;169:90-4.
36. Rubin P, Butters L, Clark D. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1983;2:431-4.
 37. Lip G, Beevers M, Churchill D, et al. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
 38. Lydakakis C, Lip G, Beevers M, et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
 39. Liedholm H, Melander A, Bitzen P-O, et al. Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:229-31.
 40. Delvin R, Duchin K, Fleiss P. Nadolol in human serum and breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:393-6.
 41. Schimmel M, Eldelman A, Wilschanski M, et al. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J Pediatr* 1989;114:476-8.
 42. Widerhorn J, Bhandari AK, Bughi S, et al. Fetal and neonatal adverse effects profile of amiodarone treatment during pregnancy. *Am Heart J* 1991;122:1162-6.
 43. Wolf DD, Shepper JD, Verhaaren H, et al. Congenital hypothyroid goiter and amiodarone. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:616-8.
 44. Magee LA, Downar E, Sermer M, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1307-11.
 45. Ovadia M, Brito M, Hoyer G, et al. Human experience with amiodarone in the embryonic period. *Am J Cardiol* 1994;73:316-7.
 46. Mangione R, Guyon F, Vergnaud A, et al. Successful treatment of refractory supraventricular tachycardia by repeat intravascular injection of amiodarone in a fetus with hydrops. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:105-7.
 47. Lisowski L, Verheijen P, Benatar A, et al. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:771-7.
 48. Kowey P, VanderLugt J, Luderer J. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996;78:46-52.
 49. Byerly WG, Hartmann A, Foster DE, et al. Verapamil in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* 1991;20:552-4.
 50. Camm A, Garrat C. Adenosine and supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1991;325:1621-9.
 51. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-3.
 52. Dunn J, Brost B. Fetal bradycardia after IV adenosine for PSVT. *Am J Emerg Med* 2000;18:234-5.
 53. King C, Mattioli L, Goertz K, et al. Successful treatment of fetal supraventricular tachycardia with maternal digoxin therapy. *Chest* 1984;85:573-5.
 54. Parilla BV, Strasburger JF, Socol ML. Fetal supraventricular tachycardia complicated by hydrops fetalis: a role for direct fetal intramuscular therapy. *Am J Perinat* 1996;13:483-6.