

Enfermedades cardiovasculares en la mujer (VI)

Enfermedad valvular en mujeres

Pilar Tornos

Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Hay pocos estudios que hagan referencia, específicamente, a las valvulopatías en mujeres. Se conoce la influencia del sexo en la prevalencia de alguna de sus formas: la estenosis mitral reumática es una enfermedad más frecuente en las mujeres, mientras que las valvulopatías degenerativas parecen afectar a ambos sexos por igual.

Se han descrito una serie de diferencias en la fisiopatología de la estenosis aórtica degenerativa en relación con el sexo: las mujeres tienen menores grados de calcificación y sus ventrículos responden con mayores incrementos de gradiente e hipercontractilidad ante valores similares de reducción del área valvular.

En cuanto al pronóstico, se acepta que el sexo femenino tiene una mayor mortalidad en la cirugía cardíaca, tanto en cirugía coronaria como en cirugía valvular. Las razones de esta mayor mortalidad no están del todo aclaradas.

El embarazo supone un problema importante en las mujeres con valvulopatía. En caso de lesiones significativas, es aconsejable tratarlas antes de un eventual embarazo. En caso de embarazo en pacientes portadoras de prótesis mecánicas, el tratamiento anticoagulante supone un grave problema, ya que existe un riesgo aumentado de trombosis protésica y un riesgo de embriopatía fetal si se utilizan anticoagulantes orales durante el primer trimestre de embarazo.

Palabras clave: Valvulopatías. Sexo femenino. Cirugía cardíaca.

Valvular Heart Disease in Women

Very few studies of valvular heart disease have been specifically carried out in women. It is well known that the prevalence of some types of valve disease is influenced by sex: rheumatic mitral stenosis is very common in women but degenerative valve disease affects both sexes similarly.

A number of sex differences in the physiopathology of degenerative aortic stenosis have been reported: the degree of calcification is less in women than men and women's ventricles respond to equivalent reductions in valve area with a greater increase in gradient and greater contractility.

With regard to prognosis, it is generally accepted that mortality associated with heart surgery is higher in women than men, for both coronary artery and valve surgery. The underlying reasons for the increase in mortality are not clear.

Pregnancy presents particular difficulties for women with valvular heart disease. In those with significant valve lesions, it is advisable to correct the valve disease before pregnancy is considered. Anticoagulant treatment involves serious problems for pregnant women with a mechanical prosthesis. They suffer increased risks of prosthetic valve thrombosis and of fetal embryopathy if they take oral anticoagulants during the first trimester.

Key words: Valvular heart disease. Female sex. Cardiac surgery.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de las válvulas cardíacas han experimentado cambios muy importantes en las últimas décadas. En los países industrializados, la incidencia de valvulopatía reumática ha disminuido de forma es-

pectacular, pero la incidencia global de enfermedad valvular no ha variado de forma ostensible, debido, fundamentalmente, al número cada vez mayor de afección valvular degenerativa y, en mucha menor medida, a la aparición de nuevas formas de valvulopatía¹.

Estas nuevas valvulopatías constituyen, de hecho, rarezas clínicas e incluyen la afectación valvular debida al consumo de determinados fármacos como la ingestión crónica de ergotamina o metisergida y las enfermedades valvulares que se asocian a determinados tipos de enfermedad sistémica como el síndrome antifosfolípido^{2,3}. Se temió también que el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida pudiera constituir una causa frecuente de endocarditis y consiguiente afecta-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dra. Pilar Tornos.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: ptornos@vhebron.net

TABLA 1. Etiología de la enfermedades valvulares nativas en Europa (Euro Heart Survey)

	Estenosis aórtica (n = 1.197)	Insuficiencia aórtica (n = 369)	Estenosis mitral (n = 336)	Insuficiencia mitral (n = 877)
Degenerativa (%)	81,9	50,3	12,5	61,3
Reumática (%)	11,2	15,2	85,4	14,2
Congénita (%)	5,4	15,2	0,6	4,8
Otras (%)	1,5	19,3	1,5	16,2

ción valvular. Parece, sin embargo, que en este síndrome la afectación valvular es poco frecuente⁴.

El reciente Euro Heart Survey⁵ sobre enfermedades valvulares recogió un total de 5.001 pacientes con válvulas de 25 países europeos. En este registro, la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral de etiología degenerativa fueron las valvulopatías más frecuentes, mientras que la etiología reumática y otros tipos de enfermedad valvular tenían una prevalencia considerablemente inferior (tabla 1).

Las características diferenciales de las enfermedades valvulares en mujeres es un tema muy poco estudiado. Se conoce, clásicamente, la influencia del sexo en la prevalencia y las características de la enfermedad valvular reumática, pero hay muy pocos datos sobre la prevalencia en otros tipos de enfermedad valvular. Hay también pocos datos que analicen, específicamente, el pronóstico de las enfermedades valvulares en función del sexo.

DISTRIBUCIÓN DEL SEXO EN LOS DISTINTOS TIPOS DE VALVULOPATÍA

El sexo femenino predomina en la estenosis mitral reumática. Esta observación es clásica, descrita hace ya muchos años, y se mantiene invariable y en todos los países con fiebre reumática. Es también conocido y aceptado que cuando la afectación reumática aparece en forma de insuficiencia mitral o de afectación valvular aórtica se equipara la incidencia en varones y mujeres. Así, en un estudio clásico de Roberts y Virmani⁶, en el que se analizó la presencia de cuerpos de Aschoff en pacientes con valvulopatía reumática, el porcentaje de mujeres en los casos de valvulopatía mitral era del 70%, mientras que, en los casos de valvulopatía aórtica o mitroaórtica, el porcentaje de mujeres era del 21 y el 35%, respectivamente. No se han estudiado los motivos de esta afectación selectiva femenina de la valvulitis mitral reumática.

También se ha descrito una mayor proporción de mujeres en el prolapso mitral⁷. Estudios poblacionales, como el realizado en el condado de Olmsted⁸, habían documentado que el sexo femenino representaba el 62% de los prolapsos diagnosticados en la comunidad. Sin embargo, otros estudios en tipos de población diferente describieron una incidencia similar en ambos sexos (el 1,8 y el 1,6% en mujeres y varones, respectivamente)⁹. Si bien puede haber dudas sobre la mayor o

menor frecuencia de sexo femenino en el prolapso mitral, lo que parece bien establecido es que, en los pacientes con prolapso, el sexo masculino se asocia a una mayor progresión de la insuficiencia mitral y de la necesidad de cirugía¹⁰.

La calcificación del anillo mitral es especialmente frecuente en mujeres de edad avanzada y se conoce su asociación con el riesgo de eventos cardiovasculares^{11,12}. Aunque la calcificación del anillo mitral no suele producir anomalías funcionales, en ocasiones puede ser el causante de grados importantes de insuficiencia mitral e incluso de estenosis mitral significativa.

En la valvulopatía aórtica congénita, y muy concretamente en la válvula aórtica bicúspide, el sexo masculino es claramente predominante. Así, en la clásica serie patológica de la Clínica Mayo, de un total de 542 casos de válvula aórtica bicúspide con comprobación quirúrgica, el 69% de los casos eran varones¹³. Este hecho explica que, en la edad media de la vida, la estenosis aórtica sea una enfermedad de claro predominio en los varones. De la misma manera, en la insuficiencia aórtica aislada, la prevalencia en mujeres es significativamente inferior que en varones¹⁴.

Así como la estenosis aórtica reumática y la estenosis aórtica congénita tienen una clara predominancia en el sexo masculino, en la estenosis aórtica degenerativa la influencia del sexo no es evidente. Estudios poblacionales sugieren una mayor incidencia en varones. Así, el Cardiovascular Health Study, que investigó mediante ecocardiografía la prevalencia de esclerosis y estenosis aórtica en una muestra de 5.201 pacientes mayores de 65 años, demostró que el sexo masculino tenía el doble de riesgo de tener afectación valvular aórtica que el sexo femenino¹⁵. Sin embargo, la mayor longevidad de las mujeres hace que, en edades muy avanzadas, la estenosis aórtica se vea con similar frecuencia en ambos sexos. En la tabla 2 se detalla la distribución por sexos y edad de las valvulopatías más prevalentes del Euro Heart Survey⁵.

¿INFLUENCIA DEL SEXO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA DEGENERATIVA?

Estudios recientes han puesto de manifiesto que los varones tienen un mayor grado de calcificación valvular que las mujeres. Ortlepp et al¹⁶ demostraron, anali-

TABLA 2. Características demográficas de la enfermedad valvular en Europa (Euro Heart Survey)

	Total de pacientes	Edad (media $\pm$ DE)	Pacientes mayores de 70 años	Sexo femenino
Estenosis aórtica	1.197	69 $\pm$ 11 años	668 (56%)	512 (43%)
Insuficiencia aórtica	369	57 $\pm$ 16 años	91 (25%)	96 (26%)
Estenosis mitral	336	57 $\pm$ 12	61 (18%)	272 (81%)
Insuficiencia mitral	877	65 $\pm$ 14	384 (44%)	421 (48%)

DE: desviación estándar.

zando el contenido en calcio de un total de 187 válvulas aórticas estenóticas obtenidas en el momento del recambio valvular, que, para grados similares de estenosis valvular, es decir, para valores similares de gradientes medios, las mujeres tenían un menor grado de calcificación valvular. En su estudio no encontraron relación entre el grado de calcificación valvular y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, pero sí que observaron que el sexo masculino y la presencia de polimorfismos genéticos se asociaban con el grado de calcificación. Por otra parte, Roberts investigó la relación existente entre el peso de válvulas aórticas estenóticas, obtenidas de pacientes sometidos a recambio valvular, con los gradientes transvalvulares. En su estudio observó que, para cada peso valvular, las mujeres tenían mayores gradientes que los varones¹⁷. Otro aspecto poco investigado es analizar si la respuesta fisiopatológica adaptativa del ventrículo izquierdo a una estenosis aórtica es igual en ambos sexos. En este sentido, Carroll et al¹⁸ observaron que, para grados similares de área valvular, las mujeres desarrollaban significativamente mayores gradientes, menores dimensiones de volumen telesistólico y mayor proporción de fracciones de eyección supranormales.

SEXO Y PRONÓSTICO

El sexo femenino tiene una mayor mortalidad en la cirugía cardiaca. Este hecho está bien demostrado en la cirugía coronaria. En un total de 2.129 pacientes consecutivos, intervenidos en Suecia de cirugía coronaria, el sexo femenino fue un factor independiente de mortalidad quirúrgica y de complicaciones perioperatorias, si bien la evolución posterior y los beneficios de la cirugía a largo plazo fueron similares¹⁹. En estudios más recientes, como el realizado sobre un total de 15.440 pacientes coronarios, intervenidos en los hospitales de Midwestern, también se observó que el sexo femenino era un predictor independiente de mortalidad quirúrgica, incluso ajustando por todas las comorbilidades y por la superficie corporal²⁰. Todos estos estudios han hecho que en las escalas como el EuroSCORE se considere el sexo femenino un factor de riesgo²¹. En cirugía valvular existen menos estudios que analicen específicamente el riesgo quirúrgico en función del sexo, pero, muy recientemente, la Sociedad de Cardiocirujanos Americana ha publicado los resultados de

409.904 intervenciones quirúrgicas en pacientes con valvulopatías y, en el análisis de factores predictivos de mortalidad, el sexo femenino se configura como un factor predictivo independiente de mortalidad con una *odds ratio* de 1,37²².

Las causas últimas que explican esta mayor mortalidad en mujeres son poco claras, ya que, tanto en la cirugía coronaria como en la cirugía valvular, este mayor riesgo asociado al sexo femenino parece ser independiente de la edad y de la presencia o no de otras comorbilidades.

En la insuficiencia aórtica, valvulopatía en la que la indicación quirúrgica se toma de acuerdo con la presencia de síntomas o con la disfunción ventricular definida por la fracción de eyección y determinado grado de dilatación ventricular, se ha visto que los resultados quirúrgicos en mujeres están penalizados. Posiblemente, la causa radique en que los criterios de dilatación ventricular que se consideran indicación de cirugía (diámetro telesistólico $\geq$ 50 mm) pueden no ser adecuados en el sexo femenino²³. Por ello se aboga por la utilización de diámetros indexados por la superficie corporal.

EMBARAZO Y VALVULOPATÍA

Es bien sabido que los cambios cardiovasculares más importantes durante el embarazo son el aumento en el volumen sanguíneo, la disminución en las resistencias periféricas y el aumento en la frecuencia cardiaca. Así, el gasto cardiaco sube hasta cerca de un 50% tras el quinto mes de embarazo y no se normaliza hasta varios días después del parto. Por otra parte, durante el embarazo se producen una serie de cambios en la hemostasia que contribuyen a un estado de hipercoagulabilidad y un mayor riesgo embólico^{24,25}.

Las valvulopatías que se asocian a un mayor riesgo de descompensación hemodinámica durante el embarazo son las estenóticas, sobre todo la estenosis mitral, que es la que más a menudo produce problemas clínicos y la estenosis aórtica de grado severo²⁶. Las lesiones regurgitantes suelen tolerar bien los embarazos, siempre que la función sistólica no esté especialmente afectada. Otra situación de riesgo es el embarazo en pacientes con síndrome de Marfan asociado a dilatación de la aorta ascendente, ya que el riesgo de disección durante el embarazo es elevado²⁷.

Por estas razones, se aconseja la corrección preventiva de la estenosis mitral, moderada o severa, en pacientes asintomáticas y con deseo de quedar embarazadas, sobre todo si tienen válvulas aptas para la realización de una valvuloplastia percutánea²⁸. Mucho más problemática es la actitud ante pacientes con lesiones mitrales no apropiadas para valvuloplastia percutánea o con estenosis aórtica, severa y asintomática que desean quedar embarazadas, ya que en ellas la intervención ha de consistir en la implantación de una prótesis valvular.

La decisión del tipo de prótesis que debe implantarse a una mujer joven que va a querer quedar embarazada es una decisión difícil²⁹. En las prótesis mecánicas, el embarazo supone un riesgo aumentado de trombosis protésica y un riesgo de embriopatía, asociado a la administración de anticoagulantes orales en el primer trimestre del embarazo. Estos riesgos deben sopesarse junto con los riesgos de una eventual reintervención futura en caso de optar por una prótesis biológica. Aunque, obviamente, la decisión debe tomarse de acuerdo con la paciente, actualmente la mayor parte de grupos se inclinarían, posiblemente, por aconsejar la utilización de una bioprótesis, ya que, en una paciente joven, el riesgo de una eventual reoperación es, posiblemente, inferior al riesgo real de embriopatía y trombosis protésica que se asocia a las prótesis mecánicas durante el embarazo. En el caso de estenosis aórtica, algunos autores consideran que la cirugía aórtica con la técnica de Ross tendría una clara indicación en esta situación.

En el caso de pacientes que acuden al cardiólogo ya embarazadas y son portadoras de valvulopatía, debe aconsejarse un control cardiológico estricto, sobre todo en el caso de lesiones estenóticas de grados moderado o severo. La utilización de bloqueadores beta para frenar la frecuencia cardiaca está especialmente indicada en pacientes con estenosis mitral, así como la dieta hiposódica y los diuréticos si aparecen síntomas congestivos. En los casos de grave deterioro hemodinámico, que no responde al reposo ni a las medidas médicas, se puede intentar una valvuloplastia percutánea. En la literatura médica hay datos suficientes que avalan esta terapia en mujeres embarazadas en casos de estenosis mitral³⁰. La experiencia de valvuloplastia aórtica percutánea en embarazadas es mucho más escasa³¹. En cualquier caso, debe recordarse que el riesgo de una cirugía extracorpórea durante el embarazo se asocia a un elevadísimo riesgo de pérdida fetal.

Por último, una situación especialmente difícil la plantean las pacientes portadoras de prótesis mecánica, especialmente si llevan prótesis mitrales, que quedan embarazadas. En esta situación, la mujer presenta un riesgo importante de trombosis protésica si la anticoagulación no se realiza de forma muy cuidadosa. Por otra parte, hay un riesgo, aunque bajo, de embriopatía si se utilizan dicumarínicos durante el primer tri-

mestre del embarazo. Parece ser que este riesgo de teratogenia es nulo si la dosis requerida de warfarina es inferior a 5 mg/día (no hay datos con otros anticoagulantes). Por ello, si se consigue una anticoagulación correcta con estas dosis, lo más seguro para el feto y la madre es mantener la anticoagulación oral hasta el final del embarazo, y luego pasar a heparina para el momento del parto vaginal^{32,33}. Si se opta por administrar heparina en el primer trimestre para evitar la embriopatía, hay que extremar los controles de coagulación, asegurando una anticoagulación correcta tanto si se utiliza heparina no fraccionada como heparinas de bajo peso molecular³⁴. No hay que olvidar que la mayoría de trombosis protésicas, asociadas a embarazo, se han descrito con tratamiento con heparina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soler Soler J, Galve E. Valve disease. Worldwide perspective of valve disease. *Heart*. 2000;83:721-5.
2. Khan MA, Herzog CA, Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD, et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med*. 1998; 339:713-8.
3. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med*. 1992; 116:293-8.
4. Acierio LJ. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1144-54.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
6. Roberts WC, Virmani R. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease. Evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically, is a disease of the mitral valve. *Circulation*. 1978;57:803-7.
7. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 1995;15:1028-32.
8. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ3rd, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106:1355-61.
9. Devereux RB, Jones EC, Roman MJ, Howard BV, Fabsitz RR, Liu JE, et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Med*. 2001;111:679-85.
10. Singh RC, Cappucci R, Kramer Fox R, Roman MJ, Kligfield P, Borer JS, et al. Severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse: risk factors for development, progression and need for mitral valve surgery. *Am J Cardiol*. 2000;85:193-8.
11. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart*. 1997;78:472-4.
12. Fox CS, Vassan RS, Parise H, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:1492-6.
13. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2715 additional cases. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:14-26.

14. Tornos P, Olona M, Permanyer G, González T, Carballo J, Pahisa A, et al. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long-term prospective follow-up study. *Am Heart J*. 1995;130:333-9.
15. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:630-4.
16. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiss S, Huster J, Dronsowski R. The amount of calcium-defficient hexagonal hidroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2004; 25:514-22.
17. Roberts WC, Jong M. Relation of weights of operatively excised stenotic aortic valves to preoperative transvalvular peak systolic pressure gradients and to calculated aortic valve areas. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1847-55.
18. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*. 1992; 86:1099-107.
19. Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, Hjammarson A, Karlsson T, Herlitz J. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 1996;17:1426-31.
20. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, Jones B, Lou YB, Pine M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. *Circulation*. 2005;112 Suppl 9: I323-7.
21. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, De Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the euroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiovasc Surg*. 1999;15:816-23.
22. Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB Jr, Glower DD, O'Brien SM, DeLong ER, et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:547-57.
23. Klodas E, Enríquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Surgery for aortic regurgitation in women. Contrasting indications and outcomes compared with men. *Circulation*. 1996;94:2472-8.
24. Thorne SA. Pregnancy in valve disease. *Heart*. 2004;90:450-6.
25. Oakley C, Child A, Iung B, et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003;24:761-81.
26. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, Grigoriadis E, Liu G, Sorensen S, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation*. 1997;96:2789-94.
27. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obst Gynecol*. 1995;173:1599-606.
28. Lung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, et al; Working Group on Valvular Heart Disease. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2002;23:1252-66.
29. Rahimtoola SJ. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:893-904.
30. De Andrade J, Maldonado M, Pontes JR, Elmec R, De Sousa E. The role of mitral valve balloon valvuloplasty in the treatment of rheumatic mitral valve stenosis during pregnancy. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:573-9.
31. Myerson SG, Mitchell AR, Ormerod OJ, Banning AP. What is the role of balloon dilatation for severe aortic stenosis during pregnancy? *J Heart Valve Dis*. 2005;14:147-50.
32. Hung L, Rahimtoola SJ. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation*. 2003;107:1240-6.
33. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al; Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005;26:2463-71.
34. Seshadri N, Goldhaber SZ, Elkayam U, Grimm RA, Groce JB 3rd, Heit JA, et al. The clinical challenge of bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. *Am Heart J*. 2005;150:27-34.