



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

Resultados del tratamiento médico prenatal de la taquicardia paroxística supraventricular fetal

Resultados do tratamento médico prenatal da taquicardia paroxística supraventricular fetal

Results of the prenatal medical treatment of the fetal paroxysmal supraventricular tachycardia

Autoria: Andreia Filipa Diegues Monteiro

Tutor: Carlos Nicolás López Ramón y Cajal

Departamento: Obstetricia y Ginecología

(julio 2023)

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
1 TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR FETAL.....	5
2 MECANISMOS DE LA TSVF.....	5
2.1 TAQUICARDIA DE REENTRADA AURICULOVENTRICULAR.....	6
2.2 FLUTTER AURICULAR.....	6
2.3 TAQUICARDIA RECÍPROCA DE LA UNIÓN AURICULOVENTRICULAR.....	6
2.4 TAQUICARDIA ECTÓPICA AURICULAR	7
3 DIAGNÓSTICO DE LA TSVF EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	7
3.1 ECOGRAFÍA MODO-M.....	7
3.2 ECO-DOPPLER PULSADO	8
4 COMPLICACIONES FETALES DE LA TSVF	9
5 TRATAMIENTO MÉDICO DE LA TSVF	10
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
1 METODOLOGÍA	11
1.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
2 FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN	29
1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS COHORTES	29
2 EFICACIA Y SEGURIDAD: DIGOXINA <i>versus</i> FLECAINIDA	30
2.1 CARDIOVERSIÓN Y CONTROL DE LA FRECUENCIA VENTRICULAR FETAL .	30
2.2 TIEMPO HASTA CARDIOVERSIÓN FETAL.....	30
2.3 EFECTOS ADVERSOS FETALES	30
2.4 EFECTOS ADVERSOS MATERNOS.....	31
3 EFICACIA Y SEGURIDAD: DIGOXINA <i>versus</i> SOTALOL	31
3.1 CARDIOVERSIÓN Y CONTROL DE LA FRECUENCIA VENTRICULAR FETAL .	31
3.2 TIEMPO HASTA CARDIOVERSIÓN FETAL.....	31
3.3 EFECTOS ADVERSOS FETALES	31
3.4 EFECTOS ADVERSOS MATERNOS.....	32

4	EFICACIA Y SEGURIDAD: SOTALOL <i>versus</i> FLECAINIDA	32
4.1	CARDIOVERSIÓN Y CONTROL DE LA FRECUENCIA VENTRICULAR FETAL .	32
4.2	TIEMPO HASTA CARDIOVERSIÓN FETAL.....	32
4.3	EFFECTOS ADVERSOS FETALES	32
4.4	EFFECTOS ADVERSOS MATERNOS.....	32
5	CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA TPSVF	33
6	LIMITACIONES	33
	CONCLUSIONES	33
	BIBLIOGRAFÍA.....	35

ABREVIATURAS

TSVF. Taquicardia supraventricular fetal.

AF. *Flutter* auricular. *Atrial flutter*.

LPM. Latidos por minuto

AVRT. Taquicardia de reentrada auriculoventricular. *Auriculoventricular reentrant tachycardia*.

AET. Taquicardia ectópica auricular. *Atrial ectopic tachycardia*.

PJRT. Taquicardia recíproca de la unión auriculoventricular. *Permanent junctional reciprocating tachycardia*.

VA. Ventriculoauricular.

AV. Auriculoventricular.

ECG. Electrocardiograma.

TATP. Tratamiento antiarrítmico transplacentario.

TPSVF. Taquicardia paroxística supraventricular fetal.

EA. Efectos adversos.

EG. Edad gestacional.

FC. Frecuencia cardíaca.

TSV. Taquicardia supraventricular por mecanismos de AVRT, AET o PJRT.

RESUMO

Introdución: A taquicardia supraventricular fetal pode condicionar a aparición de *hydrops fetalis* e, en consecuencia, determinar a morte fetal.

Non existe consenso sobre o tratamento antiarrítmico transplacentario e a digoxina segue sendo o fármaco máis utilizado pola súa longa historia de uso no embarazo, aínda que varias publicacións cuestionan a súa eficacia en comparación coa flecainida e o sotalol, principalmente en fetos hidrópicos.

Obxectivos: O obxectivo principal é determinar se a digoxina é realmente o fármaco máis eficaz no tratamento da taquicardia supraventricular en comparación coa flecainida e o sotalol. En segundo lugar, interésanos determinar a seguridade materna e fetal, así como o tempo desde o inicio do tratamento ata a cardioversión asociada a cada fármaco.

Métodos: Realizouse unha busca bibliográfica dos últimos 15 anos nas bases de datos *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* e *Cochrane* o 15 de marzo de 2023 tratada segundo os criterios de inclusión e exclusión definidos.

Resultados: A flecainida demostrou taxas de conversión máis altas que a digoxina e o sotalol en todas taquicardias supraventriculares en presenza e ausencia de hidropesía, excepto no *flutter* auricular no que o sotalol foi superior. En casos esporádicos reportáronse efectos adversos fetais e maternos graves, pero parecen estar máis asociados co sotalol.

Conclusión: O tratamento transplacentario da taquicardia supraventricular debe escollerse en función das complicacións hemodinámicas que presenta o feto e das características da taquicardia. A flecainida parece ser o fármaco de elección na maioría das taquicardias en presenza e ausencia de *hydrops*, con excepción do *flutter* auricular onde se debe considerar o sotalol. En casos de hidropesía, a digoxina non debe considerarse como primeira liña.

Palabras chave: taquicardia supraventricular; feto; digoxina; flecainida; sotalol

RESUMEN

Introducción: La taquicardia supraventricular fetal (TSVF) puede condicionar el apareamiento de *hydrops fetalis* y consecuentemente determinar la muerte fetal.

El tratamiento antiarrítmico transplacentario no está consensuado y la digoxina sigue siendo el fármaco más utilizado por su largo historial de uso en el embarazo aunque varias publicaciones cuestionen su eficacia frente a la flecainida y el sotalol, principalmente en fetos hidrópicos.

Objetivos: El objetivo principal es determinar si la digoxina es efectivamente el fármaco más eficaz en el tratamiento de la TSVF frente a la flecainida y el sotalol. Secundariamente, interesa determinar la seguridad materna y fetal, así como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la cardioversión asociados a cada fármaco.

Métodos: Se realizó una búsqueda de literatura de los últimos 15 años en las bases de datos *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* y *Cochrane* el 15 de marzo de 2023 tratada de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión definidos.

Resultados: La flecainida demostró tasas de conversión más altas que la digoxina y el sotalol en todas las TSVF en presencia y ausencia de *hydrops* a excepción del *flutter* auricular (AF) en que el sotalol fue superior. Los efectos adversos fetales y maternos graves fueron reportados en casos esporádicos, pero parecen tener mayor asociación con el sotalol.

Conclusión: El tratamiento transplacentario de la TSVF debe de ser elegido con base a las complicaciones hemodinámicas presentadas pelo feto y a las características de la taquicardia. La flecainida parece ser el fármaco de elección en la mayoría de las TSVF en presencia y ausencia de hidropesía a excepción del AF en que se debe considerar el sotalol. En casos de *hydrops* la digoxina no debe ser considerada como primera línea.

Palabras-clave: taquicardia supraventricular; feto; digoxina; flecainida; sotalol

ABSTRACT

Background: The fetal supraventricular tachycardia can produce *hydrops fetalis* and ultimately determine fetal death.

The transplacental antiarrhythmic treatment is not consensual and digoxin is often considered the first-line therapy due to its long history of use during pregnancy even though several publications question its efficiency comparing to flecainide and sotalol, especially in hydropic fetuses.

Objective: The aim of this revision is to determine if digoxin is the most effective drug in supraventricular tachycardia treatment comparing to flecainide and sotalol. Secondly is important to determine maternal and fetal security just as the time until cardioversion is achieved with each agent.

Methods: A literature search was conducted on *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* and *Cochrane* databases on the march 15th of 2023 and was then screened according to the established inclusion and exclusion criteria.

Results: Flecainide had higher conversion rates than digoxin and sotalol in all types of supraventricular tachycardia and in presence or absence of *hydrops*, except in atrial *flutter* where sotalol was superior. Serious adverse effects were documented in sporadic cases but seemed to be more associated with sotalol.

Conclusion: Supraventricular tachycardia transplacental treatment must be selected based on the hemodynamic fetal state as on tachycardia features. Flecainide seems to be the most effective drug in the majority of supraventricular tachycardias except in atrial *flutter* for which sotalol should be considered. In cases of *hydrops* digoxin should not be considered as first-line treatment.

Keywords: supraventricular tachycardia; fetus; digoxin; flecainide; sotalol

INTRODUCCIÓN

Las arritmias fetales son anomalías del ritmo o frecuencia cardíacos fetales que ocurren en aproximadamente 1% de los embarazos (1–6). Las arritmias se clasifican como taquicardias si su frecuencia cardíaca es superior a los 180 latidos por minuto (lpm) (1,7–11).

La caracterización de las taquiarritmias fetales identificadas en el control ecográfico bidimensional de rutina se complementa con un estudio ecocardiográfico en modo-M o Doppler pulsado (11,12). En la mayoría de los casos no hay defectos cardíacos congénitos asociados (8).

La taquicardia fetal puede conllevar varias complicaciones hemodinámicas que pueden determinar la muerte fetal con lo que es importante la cardioversión para el ritmo sinusal (8).

El tratamiento transplacentario de las taquicardias supraventriculares no está consensuado (1,4,6) y se basa en la experiencia empírica del clínico y en estudios retrospectivos con muestras pequeñas (5,13).

La digoxina sigue siendo el fármaco de elección por su largo historial de uso durante el embarazo, pero existen publicaciones que cuestionan su eficacia frente a la flecainida y el sotalol, principalmente cuando las complicaciones hemodinámicas ya están instauradas (14–16).

1 TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR FETAL

La taquicardia supraventricular fetal (TSVF) es el tipo de arritmia más común detectada *in utero* (12). Es una taquicardia que no se origina en el nodo sinusal y cuyo foco está por encima de las ramas del haz de His (9).

Los mecanismos más comunes de la TSVF son la taquicardia de reentrada auriculoventricular (AVRT) y el *flutter* auricular (AF) con una distribución entre estos dos tipos de aproximadamente 65% por AVRT y 30% por AF (5,7–9,14). En escasa medida, también se pueden observar mecanismos de taquicardia ectópica auricular (AET) y taquicardia recíproca de la unión auriculoventricular permanente (PJRT) (3).

Durante la ecografía de diagnóstico y caracterización de la taquicardia se debe medir la duración de la taquicardia considerándose que esta es paroxística cuando está presente en menos de 50% del tiempo de monitorización en cambio, una mayor duración nos indica una taquicardia persistente (1,7,9,16,17). Otro parámetro importante de la caracterización del mecanismo de las TSVF es el intervalo de conducción ventriculoauricular (VA), que se consigue con mediciones ecográficas en modo-M y Doppler pulsado (6,18). El intervalo VA se corresponde con el tiempo desde el inicio de la contracción ventricular hasta el inicio de la contracción auricular (8) y es especialmente útil en la diferenciación de las TSVF distintas del AF (12). Si el intervalo VA es menor que el intervalo auriculoventricular (AV), esta se clasifica de TSVF de corto VA, si el intervalo VA es mayor que el intervalo AV, esta se clasifica de TSVF de largo VA (11,18). La caracterización del mecanismo que origina la TSVF es importante para su manejo terapéutico (6,8).

2 MECANISMOS DE LA TSVF

El sistema de conducción eléctrica cardíaco está funcional a las 16 semanas de gestación (18,19). El impulso eléctrico se genera en el nodo sinusal y se conduce a través de las aurículas hasta el nodo AV, a partir del nodo AV se despolarizan los ventrículos a través del haz de His

y sus ramas derecha e izquierda mientras que la unión auriculoventricular impide la conducción directa desde las aurículas a los ventrículos y el reverso (18). La mayoría de las taquicardias tienen su etiología en un foco auricular ectópico irritable o en anomalías de la unión AV que permite la reentrada del impulso ventricular (18).

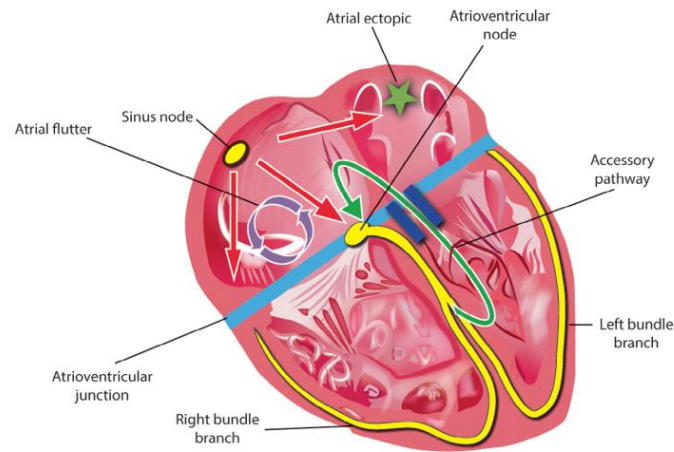


Figura 1. Conducción eléctrica cardíaca fetal. Mecanismos eléctricos que originan los diferentes tipos de TSVF. Ilustración adaptada de Stott *et al.*(18)

2.1 TAQUICARDIA DE REENTRADA AURICULOVENTRICULAR

La mayoría de la TSVF son de esta clase (2,17) y tienen su origen en una vía rápida retrógrada anómala en la unión AV que permite la reentrada en la aurícula del impulso ventricular (2,17,18,20). La vía accesorio retrógrada es capaz de conducir el impulso eléctrico más rápido que el nodo AV con lo que el intervalo VA es menor que el intervalo AV por lo tanto es una taquicardia de corto intervalo VA (18,20).

En este caso el sincronismo AV no se pierde con lo que hay una relación de contracción auricular y ventricular de 1:1 con una frecuencia cardíaca del feto entre los 220-260 lpm, con ritmo regular (5,18,20).

2.2 FLUTTER AURICULAR

En el AF existe un foco ectópico auricular anormal que genera impulsos rápidos pero el bloqueo fisiológico en la unión AV no permite la conducción de todos los impulsos con lo que la relación de contracción AV, normalmente es de 2:1 (18,20). La frecuencia de la contracción auricular va desde 300 lpm y puede llegar hasta los 500 lpm (10,18,20), pero la frecuencia cardíaca del feto suele estar entre los 200-250 lpm, dependiendo del bloqueo del nodo AV (2,18,20).

2.3 TAQUICARDIA RECÍPROCA DE LA UNIÓN AURICULOVENTRICULAR

Conjuntamente con la AET configuran las raras taquicardias supraventriculares de intervalo VA largo (5,7,18,20). La PJRT tiene una relación de conducción AV de 1:1 (5,20) y está mediada por una vía de reentrada retrógrada, lenta, localizada en el seno coronario (11,20).

Se presenta normalmente como una taquicardia persistente y no paroxística, de difícil tratamiento (20).

2.4 TAQUICARDIA ECTÓPICA AURICULAR

El automatismo ectópico es auricular y se diferencia de la PJRT por tener una frecuencia auricular irregular y una conducción AV variable (1,5,20).

En la Tabla 1 se resumen los parámetros de distinción entre los diferentes mecanismos de la TSVF explicados en el presente capítulo.

Tabla 1. Mecanismos de TSVF

	Reentrada AV	<i>Flutter</i> Auricular	PJRT	AET
Relación conducción AV	1:1	2:1	1:1	Variable
Intervalo VA	Corto (VA<AV)	-	Largo (VA>AV)	Largo (VA>AV)

PJRT y AET son mecanismos raros en el feto. AV, auriculoventricular; VA, ventrículoauricular; PJRT, taquicardia recíproca de la unión auriculoventricular; AET, taquicardia ectópica auricular.

3 DIAGNÓSTICO DE LA TSVF EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las arritmias fetales son identificadas en un control ecográfico gestacional (1,10,18). Con la ecografía bidimensional se puede evaluar la frecuencia y ritmo cardíacos, el sincronismo entre las cámaras y la anatomía estructural de las mismas (18).

Debido a la clara dificultad en realizar un electrocardiograma (ECG) al feto, la continuación del estudio de la taquiarritmia identificada en el control gestacional se realiza ecográficamente, en particular con el modo-M y el Doppler pulsado con el objetivo de medir el intervalo de tiempo entre las sístoles auricular y ventricular (1,6–9,18). Los fenómenos eléctricos se pueden deducir a partir de los fenómenos mecánicos observados de manera a identificar el mecanismo electrofisiológico inherente a la taquicardia (1,7,11). Las correspondencias de la clasificación prenatal a través de datos ecográficos con el mecanismo subyacente se basan en estudios electrofisiológicos de neonatos afectados (11).

El intervalo AV, entre el inicio de las contracciones auricular y ventricular, se corresponde con el segmento PR del ECG (9,18). El principio de la sístole auricular se interpreta como el principio de la onda P y el principio de la sístole ventricular como el principio del complejo QRS (10).

3.1 ECOGRAFÍA MODO-M

La ecografía modo-M es una representación lineal del movimiento de dos estructuras cardíacas contiguas en función del tiempo (9). En casos de arritmia es muy útil para determinar la relación temporal entre las contracciones auricular y ventricular (9,10,18).

Esta técnica presenta limitaciones cuando el feto no está en una posición favorable a la exploración o la madre es obesa (9).

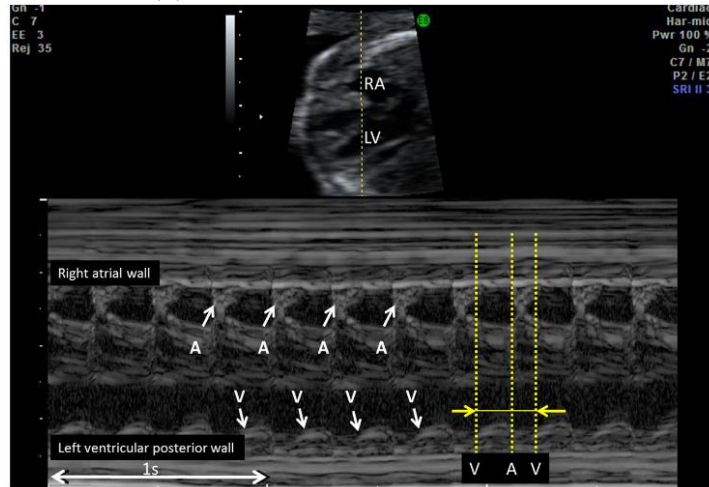


Figura 2. Exploración ecográfica modo-M de una taquicardia supraventricular fetal de VA largo. Se observa que el intervalo VA es mayor que el intervalo AV. RA, aurícula derecha; LV, ventrículo izquierdo; V, contracción ventricular; A, contracción auricular. Imagen adaptada de Sridharan *et al*(11).

3.2 ECO-DOPPLER PULSADO

El Doppler pulsado es un método de medición del intervalo AV a través de los flujos sanguíneos. En ciclos normales, a través de las mediciones de los flujos en la válvula mitral y aórtica, se obtienen tres ondas: La E durante la diástole ventricular (llenado pasivo), la A que se corresponde con la sístole auricular (llenado activo) y la V que se corresponde con el flujo por la válvula aórtica (9). El inicio de la contracción auricular se define como el inicio de la onda A y el inicio de la contracción ventricular como el inicio de la onda V (8).

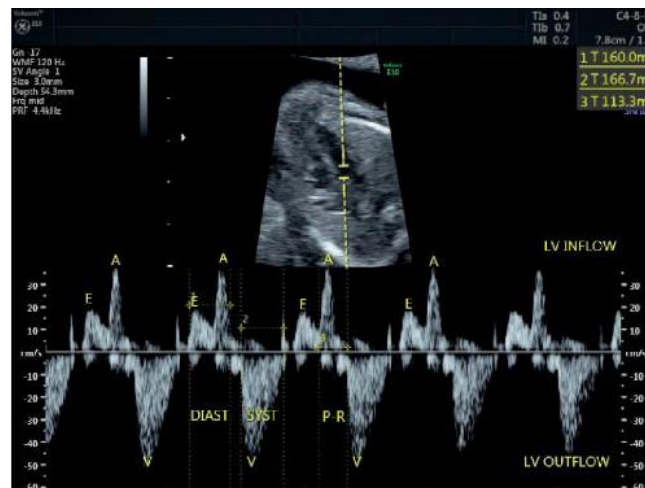


Figura 3. Exploración ecográfica modo Doppler de corazón fetal en ritmo sinusal. Se observan las ondas E y A de llenado ventricular y la onda V correspondiente a la contracción ventricular. El segmento PR del ECG se corresponde con el intervalo entre el inicio de las ondas A y V. Imagen adaptada de Stott *et al*(18).

En la taquicardia, las ondas E y A se pueden solapar y no se distinguen (10) por eso, en estos casos, muchas veces son medidos los flujos generados en la vena cava superior (flujo retrógrado se corresponde a la contracción auricular, onda A) y en la aorta ascendente (onda V) (10,18) o en la vena (onda A) y tronco (onda V) pulmonares (1).

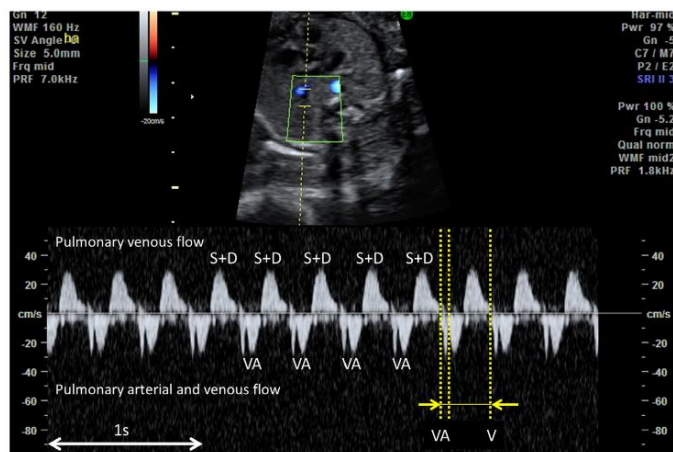


Figura 4. Exploración ecográfica modo Doppler de los flujos en la vena y tronco pulmonares desde corazón fetal en taquicardia de intervalo ventriculoauricular (VA) corto. La onda V correspondiente al inicio de la contracción ventricular, se origina a partir del flujo anterógrado a partir de la arteria pulmonar y se aleja del transductor mientras la onda A se corresponde con el flujo retrógrado en la vena pulmonar provocado por la contracción auricular por lo que también se aleja del transductor. S+D resultan del flujo anterógrado en la vena pulmonar durante la sístole y el inicio de la diástole ventriculares. Se observa como el intervalo VA es significativamente más corto que el intervalo auriculoventricular (AV). Imagen adaptada de Sridharan *et al*(11).

4 COMPLICACIONES FETALES DE LA TSVF

La tasa de complicaciones aumenta en la taquicardia mantenida, sin embargo, también hay registros en casos de taquicardia intermitente (12,17).

El aumento de la frecuencia cardíaca se asocia a un aumento de la presión venosa central y reducido gasto cardíaco que resultan en el fallo circulatorio congestivo que determina la hidropesía y, consecuentemente, la muerte fetal (1,4,8,11,17). Se debe sospechar de insuficiencia cardíaca fetal si se identifica, mediante ecografía, la existencia de regurgitación de las válvulas AV, cardiomegalia, edema placentario, polihidramnios o hidropesía fetal asociados a la taquicardia (1,8).

La hidropesía fetal se define como la colección de fluido en, por lo menos, dos cavidades del cuerpo fetal en la forma de ascitis, edema cutáneo, derrames pleurales o pericárdicos (7,8,11–13,15,17). Esta complicación está asociada a una tasa de mortalidad cerca del 35% frente a 0-4% en fetos no hidrópicos (1,17,16,3) por lo tanto el tiempo en que el feto se mantiene en taquicardia aumenta la probabilidad de desarrollar hidropesía y consecuentemente, aumenta la mortalidad (12). La conversión para el ritmo sinusal y la resolución del *hydrops* son las claves para disminuir la mortalidad fetal (12). Además de la muerte fetal, la hidropesía está asociada a graves repercusiones neurológicas, con lo que es importante actuar antes de su instauración (1).

Los factores de riesgo para el desarrollo de *hydrops* son la presentación antes de las 32 semanas de gestación, muy altas frecuencias cardíacas y la taquicardia de carácter persistente (7,15,17).

5 TRATAMIENTO MÉDICO DE LA TSVF

La mayoría de las alteraciones del ritmo o frecuencia cardíacos, sin alteraciones estructurales, son benignas y se resuelven espontáneamente (1,4,6,20). Si la taquicardia se manifiesta como un signo de otro proceso patológico como, por ejemplo, el AF en la presencia de anticuerpos SS-A, el tratamiento debe de ser dirigido al proceso de base (6).

Tres opciones de manejo son consideradas tras el diagnóstico de la taquicardia supraventricular: la observación sin tratamiento, la terapéutica antiarrítmica transplacentaria y la inducción del parto y tratamiento del neonato (1,9). El tratamiento antiarrítmico transplacentario (TATP) tiene como objetivo cardioverter el feto para ritmo sinusal de forma a prevenir las complicaciones hemodinámicas inherentes (2).

El TATP de la taquicardia fetal fue reportado por primera vez en 1980 (3,4) y desde entonces varios estudios retrospectivos, revisiones bibliográficas y meta-análisis han sido publicados referentes al tratamiento exitoso de la TSVF con digoxina, flecainida, sotalol y amiodarona (2,4,11–13,17). A pesar de esto, todavía no existe un protocolo consensual por la falta de estudios multicéntricos, aleatorizados y con un tamaño de muestra significativo (3,4,7,11,12).

La digoxina es el fármaco más utilizado como primera línea de tratamiento aunque varios estudios refieren que su eficacia en el control de la TSVF es cuestionable, principalmente en casos de fetos hidrópicos, dando preferencia a la flecainida y al sotalol que atraviesan la barrera placentaria en estas condiciones asegurando una buena biodisponibilidad fetal (12,15,17). No obstante, raros informes de muertes fetales inexplicadas utilizando estos dos fármacos sugieren que sus efectos proarrítmico e inotrópico negativo pueden ser contraindicaciones a su administración en estos casos (12,17).

La amiodarona presenta resultados satisfactorios en cuanto a la cardioversión, pero tiene graves efectos secundarios incluyendo hipotiroidismo fetal y solo se pondera como tratamiento de última línea (15).

Con respecto al control de la seguridad materna, la digoxina y la flecainida obligan a determinaciones serológicas para identificar dosis tóxicas, por su estrecha ventana terapéutica, además del control electrocardiográfico en cambio, el sotalol solo obliga a la vigilancia mediante ECG por la posibilidad de prolongación del intervalo QT (13,15).

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es estudiar la eficacia de la digoxina, que es el fármaco de elección empleado en el tratamiento transplacentario de la taquicardia paroxística supraventricular fetal (TPSVF), frente a la flecainida y el sotalol.

Como objetivos secundarios interesa comparar el tiempo hasta la cardioversión y el perfil de seguridad materna y fetal de cada uno de estos tratamientos farmacológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1 METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de la literatura de los últimos 15 años disponible en las bases de datos *PubMed*, *Cochrane*, *Scopus* y *Web of Science*.

Los criterios PICO utilizados en esta revisión fueron los presentados en la Tabla 2 y se ha planteado la siguiente pregunta *¿Es la digoxina el fármaco de primera línea más eficaz en el tratamiento transplacentario de la TPSV fetal?*

Tabla 2. Criterios PICO.

Parámetros	Criterios
Populación	Fetos con TPSVF
Intervención	Tratamiento antiarrítmico transplacentario con flecainida o sotalol
Comparación	Tratamiento antiarrítmico transplacentario con digoxina
Resultado (Outcome)	Eficacia en la cardioversión fetal

TPSVF, taquicardia paroxística supraventricular fetal.

1.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda por término libre con las siguientes palabras clave: “*Transplacental [AND] Treatment [AND] Supraventricular [AND] Tachycardia*” en las bases de datos supracitadas. Tras eliminar los duplicados se obtienen un total de 72 artículos mediante la búsqueda realizada en las bases de datos supracitadas el 15 de marzo de 2023.

Dos son *clinical trials* en curso y no se incluyen.

Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión descritos en la Tabla 3 con base en el título y en el *abstract*, se descartan 49.

Tabla 3. Criterios de inclusión y de exclusión.

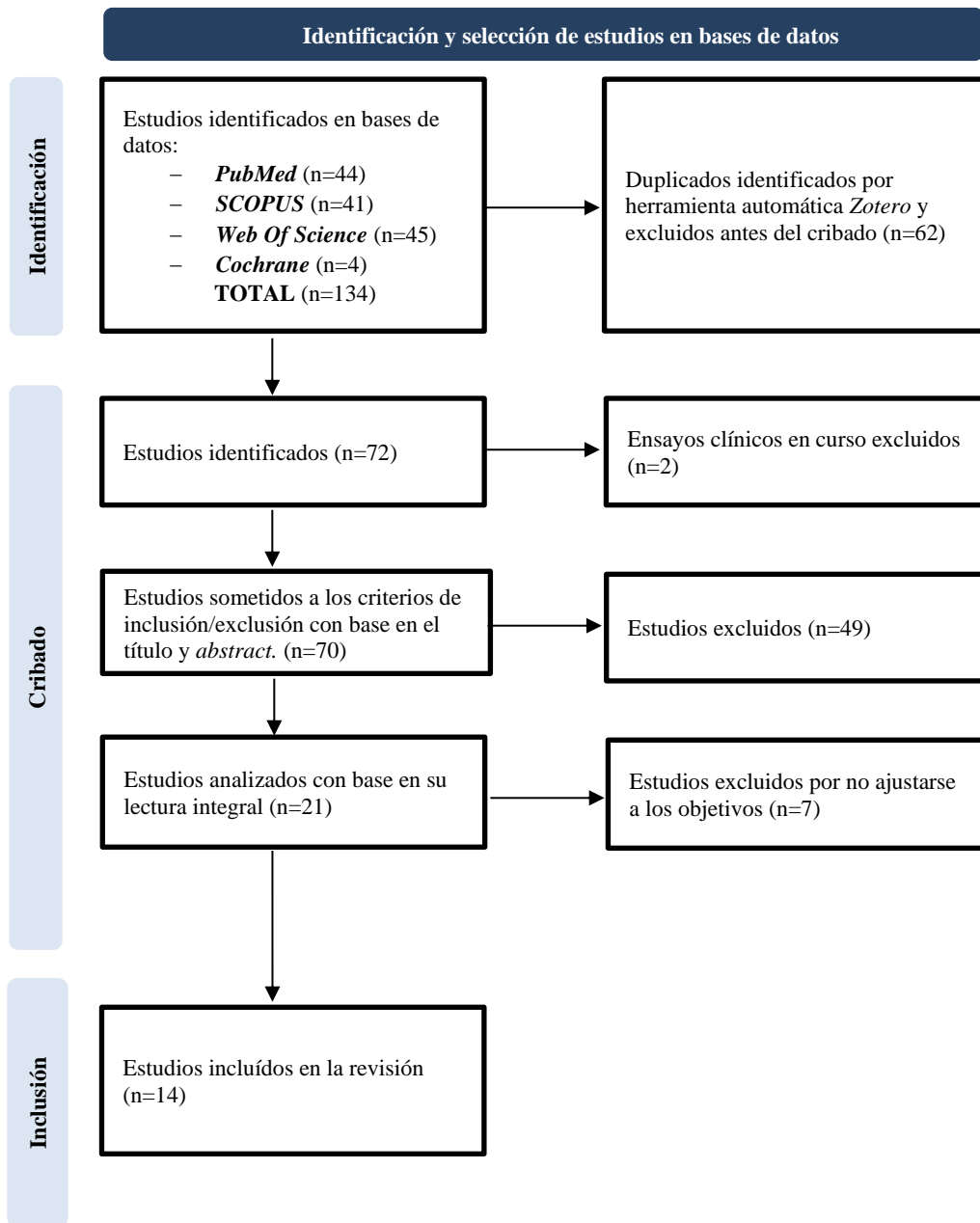
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">– Artículos centrados en pacientes fetales humanos.– Artículos publicados desde el año 2008 hasta la fecha de realización de la búsqueda bibliográfica.– Artículos que sean estudios retrospectivos, revisiones sistemáticas, metaanálisis o ensayos clínicos.– Artículos que comparen la eficacia de diferentes fármacos antiarrítmicos en la cardioversión de la TSVF administrados por vía transplacentaria.	<ul style="list-style-type: none">– Artículos en un idioma diferente del inglés.– Estudios que se centren en efectos de los antiarrítmicos diferentes de la cardioversión fetal.– Estudios que se centren en resultados posnatales.– Estudios que se centren en TSVF provocadas por defectos congénitos.– Estudios que se centren en arritmias diferentes de la taquicardia supraventricular.

- Estudios sobre el tratamiento de la TSV neonatal.
- Estudios sobre el tratamiento de la TSV en mujeres embarazadas.
- Estudios sobre la monitorización y seguridad de la madre durante los tratamientos antiarrítmicos dirigidos al feto.
- Estudios sobre el tratamiento de la TSV en embarazos multifetales.
- Estudios sobre la farmacocinética de los antiarrítmicos al pasar por la placenta.
- Estudios sobre tratamientos que no sean farmacológicos transplacentarios de la TSV fetal.
- Protocolos para estudios y estudios con menos de 5 pacientes.

TSVF, taquicardia supraventricular fetal; TSV taquicardia supraventricular.

Tras la lectura integral de los restantes, se seleccionaron 14 estudios por su mayor robustez científica y concordancia con los criterios y pregunta *PICO*.

2 FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS



RESULTADOS

En este apartado se incluyeron los resultados de los 14 estudios elegidos a través de la metodología descrita en el capítulo anterior. Dado que la TSVF es una enfermedad rara, la búsqueda se amplió a los últimos 15 años con la intención de comparar el mayor número de conclusiones.

Son relevantes para este trabajo los resultados referentes a las tasas de cardioversión fetal obtenidas con digoxina, flecainida y sotalol administrados transplacentariamente, en monoterapia y en primera línea en fetos con taquiarritmia supraventricular primaria, por lo que no se da relevancia a los resultados relativos a asociaciones de fármacos, a tratamientos de segunda y tercera línea ni a resultados en fetos con anomalías cardíacas estructurales o síndromes. Con respecto a los efectos adversos (EA) maternos y fetales no se ha dado importancia a los que no estaban claramente asociados al tratamiento.

Los resultados están sistematizados en tablas, empezando por la Tabla 4 en que se describieron las cohortes sometidas a tratamiento transplacentario con digoxina, flecainida y sotalol en los estudios retrospectivos con la finalidad de obtener subgrupos correspondientes a los diferentes mecanismos de taquiarritmia, sus características en relación a la edad gestacional (EG) de presentación y frecuencias cardíacas (FC) al diagnóstico y a la presencia o ausencia de *hydrops*. El objetivo es entender si la eficacia de los diferentes fármacos está afectada por los tipos de taquicardia y la presentación de hidropesía. Las tasas de cardioversión fetal y control de la frecuencia ventricular de cada fármaco en cada subgrupo se presentaron en la Tabla 5 junto con la mortalidad en los grupos con hidropesía y sin hidropesía. La muerte fetal, los cambios para fármacos de segunda línea, las recurrencias no resueltas intrauterinamente o la inducción del parto para posterior tratamiento en fetos inicialmente tratados transplacentariamente fueron considerados en el grupo de fetos no cardiovertidos. De acuerdo con los objetivos secundarios de este trabajo, en la Tabla 6 y 7 se sintetizaron los resultados relativos al tiempo hasta la cardioversión fetal y a los EA fetales y maternos respectivamente. El tiempo que el fármaco tarda en cardioverter el feto para ritmo sinusal cuando utilizado en monoterapia sin otro fármaco de rescate se considera el tiempo hasta la cardioversión, si la cardioversión se obtiene con la asociación de otro fármaco, no se considera el resultado.

Se definen los EA *minor* como los efectos que no necesitan la discontinuación del tratamiento ni amenazan la vida materna, por el contrario los EA *major* sí que presentan un riesgo para la vida de la madre y conllevan a una interrupción del tratamiento.

Los resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis relativos a la cardioversión según el mecanismo de taquicardia, la presencia o ausencia de hidropesía y la incidencia de EA fetales y maternos se describieron en las Tablas 8, 9 y 10 respectivamente.

Tabla 4. Características de las cohortes a tratamiento transplacentario con digoxina, flecainida y sotalol de estudios retrospectivos.

Estudio	N	Mecanismo		EG al diagnóstico (semanas)		FC (lpm)		Hydrops	Paroxismo
		TSV	AF	TSV	AF	TSV	AF		
Jurjevic et al., 2009 (1)	17/28 (60%)	14/17 (82%): 14/14 (100%) conducción AV 1:1	3/17 (18%)	32	35	244	210	6/17 (35%): 6/6 (100%) conducción AV 1:1	En general: 6/28 (21%) sin H* Solo en TSV.
Hahurij et al., 2011 (2)	19/35 (54%)	16/19 (84%): 16/16 (100%) AVRT	3/19 (16%)	29	30	247	237	9/19 (47%): 11/11 (100%) AVRT	En la cohorte tratada: 12/19 (63%): 10/12 (83%) AVRT en que 4/10 (40%) H 2/12 AF (17%) y todos NH
Jaeggi et al., 2011 (17)	111/159 (70%)	75/111 (68%) sin especificar mecanismos en la cohorte tratada.	36/111 (32%)	27.7±5.2	32.4±3.3	248±29	225±27	33/111 (30%): 28/33 (85%) TSV 5/33 (15%) AF	En la cohorte tratada: 26/111 (23%): 22/26 (85%) TSV 4/26 (15%) AF

Shah <i>et al.</i> , 2012 (15)	21/29 (72%)	16/21 (76%): 2/16 (13%) VA corto 7/16 (44%) VA largo 4/16 (25%) intervalos equivalentes 3/16 (19%) intervalo indeterminado	5/21 (24%)	25, sin especificar mecanismos		No especifica		8/21 (38%), sin especificar mecanismos	No especificado.
	28/30 (93%)	18/28 (64%): 18/18 (100%) conducción AV 1:1	10/28 (36%)	30.4±5	34.1±2.5	253±28	205±25	6/28 (21%): 5/6 (83%) TSV 1/6 (17%) AF	No especificado.
Van der Heijden <i>et al.</i> , 2013 (13)									
Ekman-Joelsson <i>et al.</i> , 2015 (7)	93/147 (63%)	67/93 (72%): 62/67 (93%) AVRT 5/67 (7%) PJRT/AET	26/93 (28%)	30.4±4.5 AVRT 29.6±5.8 PJRT/AET	32.3±3.6	241±25 AVRT 203±24 PJRT/AET	221±23	39/93 (42%): 31/39 (79%) AVRT 3/39 (8%) PJRT/AET 5/39 (13%) AF	En la cohorte tratada: 10/93 (11%): 8/10 (80%) AVRT 1/10 (10%) PJRT/AET 1/10 (10%) AF
	84/158 (53%)	84/84 (100%): 67/84 (80%) VA corto 17/84 (20%) VA largo	No AF	No especificado.	No AF	No especificado.	No AF	28/84 (33%), sin especificar mecanismos	No especificado.
Sridharan <i>et al.</i> , 2016 (11)									

Strizek <i>et al.</i> , 2016 (12)	42/48 (88%)	No especificado en la cohorte tratada. En general: 46/48 (96%): 43/46 (93%) AVRT 3/46 (7%) PJRT	No especificado en la cohorte tratada. En general: 2/48 (4%)	29, sin especificar mecanismos.		245 AVRT 190 PJRT	210	No especificado en la cohorte tratada. En general: 22/48 (46%): 21/22 (95%) AVRT 1/22 (5%) AF	En general: 4/48 (8%) sin H*: 2/4 (50%) AVRT 2/4 (50%) PJRT
		21/49 (43%): 17/21 (81%) VA corto 4/21 (19%) VA largo	28/49 (57%)	27 VA corto 32.5 VA largo	32	245 VA corto 230 VA largo		224.5	
Miyoshi <i>et al.</i> , 2019 (16)	49/49 (100%)							No especificado en la cohorte tratada. En general: 13/65 (20%): 8/41 (20%) AVRT 3/16 (19%) AF 2/6 (33%) PJRT 0 (0%) AET	Solo persistente.
O'Leary <i>et al.</i> , 2020 (5)	57/65 (88%)	46/57 (81%): 39/46 (85%) AVRT 6/46 (13%) PJRT 1/46 (2%) AET	11/57 (19%)	No especificado en la cohorte tratada. En general: 29 AVRT 28.5 PJRT 31.5 AET	No especificado en la cohorte tratada. En general: 31	No especificado en la cohorte tratada. En general: 250 AVRT 210 PJRT 255 AET	No especificado en la cohorte tratada. En general: 220		Solo persistente.

Demirci <i>et al.</i> , 2022 (8)	19/24 (79%)	18/19 (95%):	1/19 (5%)	27.63±5.4 (sin especificar por mecanismos)	232.04±29.96 (sin especificar mecanismos)	6/19 (32%):	En general: 5/24 (21%):**:	
		9/18 (50%) VA corto				4/6 (66%) VA largo		3/5 (60%) VA corto
		9/18 (50%) VA largo				1/6 (17%) VA corto		2/5 (40%) VA largo
						1/6 (17%) AF		No <i>hydrops</i> .

N, muestra a tratamiento transplacentario entre fetos diagnosticados con TSVF; EG, edad gestacional media; FC, frecuencia cardíaca media al diagnóstico; TSV, taquicardias supraventriculares por mecanismos de AVRT, PJRT o AET; AF, *flutter* auricular; AV, auriculoventricular; AVRT, taquicardia de reentrada auriculoventricular; NH, no hidrópico; VA, intervalo ventriculoauricular; PJRT, taquicardia recíproca de la unión auriculoventricular; AET, taquicardia ectópica auricular; *no tratados transplacentariamente; **solo tratado un caso de taquicardia paroxística supraventricular fetal de VA largo.

La Tabla 4 sintetiza los resultados observados en cada estudio para la caracterización del grupo sometido a TATP en monoterapia o asociación farmacológica dentro de todas las taquicardias supraventriculares diagnosticadas. Jurjevic *et al.* (1) y Hahurij *et al.* (2) además de la TSVF presentaron casos de taquicardia ventricular y bloqueo auriculoventricular que fueron obviados como casos diagnosticados en esta revisión. En el caso de Miyoshi *et al.* (16) el porcentaje de fetos tratados fue del 100% y es importante referir que al contrario de los demás estudios retrospectivos de cohortes, este fue un ensayo multicentrico de brazo único con un protocolo de tratamiento, por lo que todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento.

Se sintetizan los casos de taquicardia supraventricular (TSV) y AF tratados caracterizando los tipos de TSV cuando esa información fue reportada. Esto solo no fue posible en la cohorte de TSV tratada de Jaeggi *et al.* (17) y en Strizek *et al.* (12) pero en este último fue posible incluir las características verificadas dentro del grupo de todas las TSVF diagnosticadas.

Las edades gestacionales medias al diagnóstico tal como las frecuencias cardíacas también fueron descritas de acuerdo con el tipo de taquicardia siempre que posible. En los estudios de Jurjevic *et al.* (1), Hahurij *et al.* (2), Jaeggi *et al.* (17) y Shah *et al.* (15) la edad gestacional fue un parámetro de decisión para iniciar el tratamiento transplacentario, una vez que en EG mayores de 35-36 semanas, se optó por inducción del parto y tratamiento del neonato.

Las tasas de hidropesía fetal con la respectiva prevalencia de los mecanismos fue posible para todos los estudios a excepción de Shah *et al.* (15) y de Sridharan *et al.* (11) en que únicamente se presentó el número de fetos hidróticos.

En la mayoría de los estudios se decidió no tratar las TPSVF si estas no presentaban signos de compromiso circulatorio a excepción de Jaeggi *et al.* (17), Ekman-Joelsson *et al.* (7) y un caso de intervalo VA largo en Demirci *et al.* (8). No obstante, se incluyó la información sobre los casos vigilados de Jurjevic *et al.* (1), Strizek *et al.* (12) y Demirci *et al.* (8). Los artículos de Shah *et al.* (15), Van der Heijden *et al.*

(13) y Sridharan *et al.* (11) no especificaron si observaron casos de TPSVF ni si existían casos con compromiso circulatorio en que se administró tratamiento.

Tabla 5. Tasas de cardioversión, mortalidad y control de la frecuencia ventricular en estudios retrospectivos sobre el tratamiento antiarrítmico transplacentario con digoxina, flecainida y sotalol.

Estudio	Fármaco	Cardioversión y mortalidad en fetos no hidrópicos	Cardioversión y mortalidad en fetos hidrópicos	Control de la frecuencia ventricular
Jurjevic <i>et al.</i> , 2009 (1)	Digoxina, flecainida y sotalol	En TSV con conducción AV 1:1 el protocolo de tratamiento fue digoxina con una tasa de cardioversión de 2/8 (25%).	En TSV conducción AV 1:1 el protocolo de tratamiento fue flecainida con una tasa de cardioversión de 3/6 (50%) Mortalidad 3/6 (50%)	No especificado.
		En AF el protocolo de tratamiento fue sotalol con una tasa de cardioversión de 2/3 (67%). No mortalidad.		
Hahurij <i>et al.</i> , 2011 (2)	Digoxina, flecainida y sotalol	Cardioversión con digoxina en monoterapia según el mecanismo de taquicardia: – 4/6 (67%) AVRT – 0/1 (0%) AF	Todos con mecanismo AVRT. Cardioversión con digoxina en monoterapia 0/1 (0%) AVRT	No especificado.
		Cardioversión con flecainida en monoterapia según el mecanismo de taquicardia: – 1/1 (100%) AVRT – 0/1 (0%) AF Cardioversión con sotalol en monoterapia según el mecanismo de taquicardia: – 2/2 (100%) AVRT – 0/1 (0%) AF No mortalidad.	Cardioversión con fleicainida en monoterapia 0/2 (0%) AVRT Cardioversión con sotalol en monoterapia 1/3 (33%) AVRT No mortalidad.	

Jaeggi <i>et al.</i> , 2011 (17)	Digoxina, flecainida y sotalol	De acuerdo con los mecanismos de taquicardia:		TSV y AF no cardiovertidas al quinto día de tratamiento, la frecuencia ventricular bajó más significativamente con la digoxina y flecainida que con sotalol: D (13%), F (22%), S (5%) $P < 0.001$.
		<ul style="list-style-type: none"> - TSV: Digoxina (HR=2.9, $P=0.01$) y flecainida (HR=2.1, $P=0.02$) se asociaron a una mayor tasa de cardioversión que el sotalol. - AF: Sotalol se asoció a una mayor tasa de cardioversión que digoxina (HR=5.4, $P=0.05$) y flecainida (HR=7.4, $P=0.03$). - La TSV fue mejor controlada con tratamiento transplacentario que el AF. 		
Shah <i>et al.</i> , 2012 (15)	Sotalol	De acuerdo con las complicaciones fetales:		No especificado.
		<ul style="list-style-type: none"> - La tasa de cardioversión en fetos H disminuyó, principalmente cuando tratados con digoxina. - La mortalidad de fetos H fue del 17% frente a 0% en 		
Van der Heijden <i>et al.</i> , 2013 (13)	Sotalol	Los autores unen en los resultados los fetos en monoterapia con sotalol y con asociación sotalol/digoxina y no fue posible aislar los resultados de la monoterapia. Sin embargo, todos los fetos AF con algún de estos tratamientos resolvieron la taquicardia en menos de 5 días.		No especificado.
		La mortalidad en fetos H fue 3/8 (38%) en terapia de asociación sotalol/digoxina.		
Ekman-Joelsson <i>et al.</i> , 2015 (7)	Digoxina y sotalol	Cardioversión con sotalol en monoterapia según el mecanismo de taquicardia:	Cardioversión con sotalol en monoterapia:	No especificado.
		<ul style="list-style-type: none"> - 9/11 (82%) TSV - 6/7 (88%) AF 	<ul style="list-style-type: none"> - 4/6 (67%) - No mortalidad. 	
Ekman-Joelsson <i>et al.</i> , 2015 (7)	Digoxina y sotalol	Cardioversión con digoxina en monoterapia según el mecanismo de taquicardia:	Cardioversión con digoxina en monoterapia según el mecanismo de taquicardia:	No especificado.
		<ul style="list-style-type: none"> - 7/16 (44%) AVRT - 8/13 (62%) AF 	<ul style="list-style-type: none"> - 3/14 (21%) AVRT - 1/3 (33%) PJRT/AET - 1/3 (33%) AF 	
Ekman-Joelsson <i>et al.</i> , 2015 (7)	Digoxina y sotalol	Cardioversión con sotalol en monoterapia según el mecanismo de taquicardia:	Cardioversión con sotalol en monoterapia según el mecanismo de taquicardia:	No especificado.
		<ul style="list-style-type: none"> - 10/13 (77%) AVRT - 1/2 (50%) PJRT/AET - 3/5 (60%) AF 	<ul style="list-style-type: none"> - 5/12 (42%) AVRT - 1/2 (50%) AF 	
Ekman-Joelsson <i>et al.</i> , 2015 (7)	Digoxina y sotalol	No mortalidad.	Mortalidad de 7/39 (18%)*	No especificado.

Sridharan <i>et al.</i> , 2016 (11)	Digoxina y flecainida	<p>Cardioversión con digoxina o flecainida en monoterapia según el mecanismo de taquicardia independientemente de las complicaciones hemodinámicas fetales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - D: 29/42 (69%) vs F: 24/25 (96%) TSV de VA corto ($P=0.01$) - D: 4/8 (50%) vs F: 8/9 (89%) TSV de VA largo ($P=0.13$) <p>Cardioversión con digoxina o flecainida en monoterapia según la existencia de complicaciones hemodinámicas fetales independientemente del mecanismo de taquicardia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - D: 9/21 (38%) vs F: 7/7 (100%) en H ($P=0.06$) - D: 23/29 (79%) vs F: 26/27 (96%) en NH ($P=0.1$) <p>Mortalidad de 9/28 (32%)** en fetos H.</p>		No especificado.
	Strizek <i>et al.</i> , 2016 (12)	Digoxina y flecainida	<p>Cardioversión con digoxina en monoterapia: 2/10 (20%) sin especificar mecanismos de taquicardia.</p> <p>Cardioversión con flecainida en monoterapia: 9/10 (90%) sin especificar mecanismos de taquicardia.</p> <p>No mortalidad.</p>	<p>Cardioversión con flecainida en monoterapia: 13/18 (72.2%)</p> <p>No se trataron fetos H con digoxina.</p> <p>No mortalidad.</p>
Miyoshi <i>et al.</i> , 2019 (16)	Digoxina y sotalol	<p>En TSV de intervalo VA corto el protocolo de tratamiento fue digoxina con una tasa de cardioversión de 7/15 (47%)</p> <p>En AF el protocolo de tratamiento fue digoxina con una tasa de cardioversión de 16/27 (59%)</p> <p>En TSV de intervalo VA largo el protocolo de tratamiento fue sotalol con una tasa de cardioversión de 3/3 (100%)</p> <p>No mortalidad.</p>	<p>En TSV de intervalo VA corto o AF el protocolo de tratamiento fue asociación de fármacos.</p> <p>En TSV de intervalo VA largo el protocolo de tratamiento fue el sotalol con una tasa de cardioversión 1/1 (100%)</p> <p>Mortalidad 2/22 (9%) en que un feto con síndrome de Costello.</p>	No especificado.
	O'Leary <i>et al.</i> , 2020 (5)	Digoxina, flecainida y sotalol	<p>Cardioversión con digoxina en monoterapia según el mecanismo de taquicardia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TSV: 0/5 (0%) PJRT; 16/35 (46%) AVRT; 0/1 (0%) AET - AF: 0/6 (0%) <p>Cardioversión con flecainida en monoterapia según el mecanismo de taquicardia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TSV: 1/1 (100%) PJRT; 2/3 (67%) AVRT - AF: 3/3 (100%) <p>Cardioversión con sotalol en monoterapia según el mecanismo de taquicardia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TSV: 0/1 (0%) AVRT; 1/1 (100%) AET - AF: 2/2 (100%) <p>No fueron especificados resultados para fetos NH e H.</p> <p>No mortalidad.</p>	

Demirci *et al.*, 2022 (8)

Digoxina.
Flecainida y
sotalol

En TSV de intervalo VA corto el protocolo de tratamiento fue digoxina con una tasa de cardioversión de: 7/7 (100%)

En TSV de intervalo VA largo (incluyendo el único feto TPSVF tratado) el protocolo de tratamiento fue flecainida con una tasa de cardioversión de: 4/4 (100%) exceptuando en dos casos en que el tratamiento fue sotalol con una tasa de cardioversión de: 0/2 (0%)

Tratamiento con asociación de fármacos.

Mortalidad 1/6 (17%)

No especificado.

TSV, taquicardias supraventriculares por mecanismos de AVRT, PJRT o AET; AV, auriculoventricular; AF, *flutter* auricular; AVRT, taquicardia de reentrada auriculoventricular; HR, *hazard ratio*; P, *p-value*; H, hidrópico; NH: No hidrópico; D, digoxina; F, flecainida; S, sotalol; PJRT, taquicardia recíproca de la unión auriculoventricular; AET, taquicardia auricular ectópica; VA, intervalo ventriculoauricular; TPSVF, taquicardia supraventricular paroxística fetal.*todas las taquicardias por AVRT; **todos tratados con digoxina

Las tasas de cardioversión fetal en casos tratados en régimen de monoterapia de primera línea se dividieron según estado fetal hemodinámico y dentro de estos según el tipo de taquicardia. El control de la frecuencia ventricular fetal solamente fue reportado por Jaeggi *et al.* (17) y Strizek *et al.* (12) y en lo primero con los porcentajes de disminución de la frecuencia, respectivos a cada fármaco.

Solamente Jurjevic *et al.* (1), Shah *et al.* (15), Miyoshi *et al.* (16) y Demirci *et al.* (8) presentaron protocolos de tratamiento que están descritos en la tabla, los demás estudios revisaron resultados de los tratamientos optados por el médico que acompañó el caso.

Jaeggi *et al.* (17) determinó que la digoxina y la flecainida fueron superiores en mecanismos de TSV que el sotalol y que el último fue superior a los otros dos en casos de AF. Sin embargo, no especifica las tasas de conversión con cada fármaco para cada mecanismo y en la presencia y ausencia de *hydrops* aunque concluyeron que la respuesta farmacológica disminuyó en la presencia de hidropesía siendo esta disminución mayor en el caso de la digoxina.

En Shah *et al.* (15), de los 21 fetos con TATP, 9 fueron tratados con sotalol en monoterapia y 12 en asociación con digoxina sin embargo, los resultados no distinguen los fetos en monoterapia de los fetos sometidos a la asociación lo que imposibilita la presentación de los resultados en esta tabla.

El estudio retrospectivo de Sridharan *et al.* (11) comparó los resultados del tratamiento de TSV de intervalo VA largo y corto de dos centros donde en uno de los centros se utilizó la digoxina como primera línea y en el otro la flecainida. Los resultados fueron presentados en función del intervalo VA sin especificar la presencia de hidropesía y en función de la presencia de *hydrops* sin especificar el intervalo VA dentro de este grupo. Del mismo modo, los resultados de O'Leary *et al.* (5) también representan las tasas de cardioversión de cada fármaco según el tipo de taquicardia y según el estado fetal, sin especificar los mecanismos dentro de los fetos hidrópicos y no hidrópicos.

En ningún de los estudios se observaron muertes fetales en fetos no hidrópicos y todos asocian las muertes fetales observadas en fetos hidrópicos a fallo cardíaco avanzado refractario a la terapéutica.

Tabla 6. Resultados del tiempo hasta cardioversión en estudios retrospectivos sobre el tratamiento antiarrítmico transplacentario con digoxina, flecainida y sotalol.

Estudio	Fármaco	Tiempo medio para cardioversión			
		TSV	AF	NH	H
Jurjevic <i>et al.</i> , 2009 (1)	Digoxina, flecainida y sotalol	No especificado.			
Hahurij <i>et al.</i> , 2011 (2)	Digoxina Flecainida Sotalol	Cuatro fetos cardiovertidos: 66, 4, 16 días y un feto con tiempo desconocido. Un feto en 1 día. Dos fetos cardiovertidos: 7 y 19 días.	Ningún feto cardiovertido en monoterapia.	Los resultados de TSV corresponden a fetos NH a excepción de un feto tratado con sotalol.	Solo un feto H cardiovertido con sotalol en 7 días.
Jaeggi <i>et al.</i> , 2011 (17)	Digoxina	3 días	No cardioversión prenatal.	Independientemente del fármaco, la cardioversión de 50% de los fetos TSV tardó 4 días en fetos NH vs 9 días en fetos H.	
	Flecainida	4 días	No cardioversión prenatal.		
	Sotalol	12 días	12 días		
Shah <i>et al.</i> , 2012 (15)	Sotalol	Los autores incluyen en los resultados los fetos en monoterapia con sotalol y con asociación sotalol/digoxina y no fue posible aislar los resultados de la monoterapia. Sin embargo, todos los fetos AF con algún de estos tratamientos resolvieron la taquicardia en menos de 5 días.			
Van der Heijden <i>et al.</i> , 2013 (13)	Sotalol	5 días	4 días	3.5 días	7.5 días
Ekman-Joelsson <i>et al.</i> , 2015 (7)	Digoxina	No especificado.		5 días	7.5 días
	Sotalol	No especificado.		5.5 días	3.5 días
Sridharan <i>et al.</i> , 2016 (11)	Digoxina	8 días, sin especificar mecanismos de taquicardia ni complicaciones hemodinámicas.			
	Flecainida	3 días, sin especificar mecanismos de taquicardia ni complicaciones hemodinámicas.			
Strizek <i>et al.</i> , 2016 (12)	Digoxina	No especificado.		3.5 días	No utilizada en fetos H
	Flecainida	No especificado.		2 días	3 días
Miyoshi <i>et al.</i> , 2019 (16)	Digoxina y sotalol	No especificado.			
O'Leary <i>et al.</i> , 2020 (5)	Digoxina, flecainida y sotalol	No especificado.			
Demirci <i>et al.</i> , 2022 (8)	Digoxina	2.8 días (solo en VA corto)	Tratamiento AF con asociación de fármacos.	Tratamiento H con asociación de fármacos.	
	Flecainida	2.25 días (solo en VA largo)			
	Sotalol	No cardioversión prenatal.			

TSV, taquicardias supraventriculares por mecanismos de AVRT, PJRT o AET; AF, *flutter* auricular; NH, no hidrópico; H, hidrópico; VA, intervalo ventriculoauricular

Los resultados sobre el tiempo desde el inicio del TATP en monoterapia hasta la cardioversión fetal se organizaron según el tipo de taquicardia supraventricular y según la presencia de *hydrops*. Dentro de los artículos analizados, tres no presentaron estos resultados y solamente dos los han presentado para todos los grupos, Hahurij *et al.* (2) y Van der Heijden *et al.* (13). El primero trata muy pocos casos y por ese motivo se han descrito individualmente, con respecto al segundo es importante referir que los autores consideraron el tiempo hasta la cardioversión alcanzada por tratamiento de primera y segunda línea con lo cual los resultados no pueden ser estrictamente asociados al sotalol.

Los resultados de Shah *et al.* (15) tampoco se pueden asociar exclusivamente al sotalol una vez que, como se describió anteriormente, los autores unieron fetos tratados con sotalol en monoterapia y en asociación con digoxina en el mismo grupo.

Ekman-Joelsson *et al.* (7) y Strizek *et al.* (12) no consideraron el tiempo para los mecanismos de taquicardia pero si para la presencia o ausencia de hidropesía aunque en el caso de Strizek *et al.* (12) la digoxina no fue administrada en el caso de fetos hidróticos. Por el contrario Jaeggi *et al.* (17) determinó el tiempo en función del tipo de arritmia y, en los casos de *hydrops*, concluyó que en la TSV en general, independientemente del fármaco, los fetos hidróticos tardaron más tiempo en responder a la terapéutica.

Como los 24 casos revisados por Demirci *et al.* (8) están descritos en una tabla en el artículo, fue posible calcular una media de tiempo para cada tratamiento de un solo fármaco en que la se alcanzó la cardioversión de acuerdo con el protocolo de tratamiento en este centro, indicado anteriormente.

Tabla 7. Resultados de los efectos adversos fetales y maternos reportados en estudios retrospectivos sobre el tratamiento antiarrítmico transplacentario con digoxina, flecainida y sotalol.

Estudio	Fármaco	Efectos adversos fetales	Efectos adversos maternos	
			Minor	Mayor
Jurjevic <i>et al.</i> , 2009 (1)	Digoxina, flecainida, sotalol	No reportados.	No reportados.	
Hahurij <i>et al.</i> , 2011 (2)	Digoxina, flecainida, sotalol	No especificado.	No especificado.	
Jaeggi <i>et al.</i> , 2011 (17)	Digoxina, flecainida y sotalol	1/111 (<1%): bradicardia en combinación de flecainida/sotalol normalizada con disminución de la dosis de sotalol.	Digoxina: Náusea, mareo (38%) Flecainida: Náusea, mareo (20%), alteraciones visuales (14%) Sotalol: Náusea, mareo (10%)	1/111 (<1%): desequilibrio electrolítico (hipopotasemia e hipomagnesemia) en combinación digoxina/flecainida. 1/111 (<1%): bradicardia en monoterapia con sotalol.

Shah <i>et al.</i>, 2012 (15)	Sotalol	1/21 (5%): bradicardia fetal que obligó a cesárea urgente después de la primera dosis de sotalol.	4/21 (19%): náusea, mareo y astenia en combinación de sotalol/digoxina.	No reportados.
Van der Heijden <i>et al.</i>, 2013 (13)	Sotalol	No reportados.	Mareo 11/28 (39%) Astenia 4/28 (14%) Náusea 3/28 (11%) Dolor de cabeza 3/28 (11%) Disnea 1/28 (4%)	9/28 (32%) presentaron una prolongación del intervalo QT de más de 20 ms en que dos con QT>470ms.
Ekman-Joelsson <i>et al.</i>, 2015 (7)	Digoxina y sotalol	No reportados.	19/99 (19%): náusea, astenia, alteraciones visuales 8/19 (42%) digoxina 3/19 (16%) sotalol	Digoxina: 2/99 (2%) desarrollaron preeclampsia e intoxicación severa a las 24h de tratamiento.
Sridharan <i>et al.</i>, 2016 (11)	Digoxina y flecainida	No reportados.	8/19 (42%) combinación digoxina/sotalol: Flecainida: 7/34 (24%) con náusea, mareo, dolor de cabeza, alteraciones visuales 1/34 (3%): sensación de vigilancia aumentada. Digoxina: 2/50 (4%) intolerancia materna.	No reportados.
Strizek <i>et al.</i>, 2016 (12)	Digoxina y flecainida	No reportados.	Digoxina: 1/10 (10%) alteraciones visuales	Flecainida: 1/28 (4%) patrón de Brugada en el ECG de paciente con esclerosis tuberosa que desapareció después de interrumpir el tratamiento. Digoxina: 2/10 (20%) bloqueo AV de primer grado reversible con reducción de fármaco.
Miyoshi <i>et al.</i>, 2019 (16)	Digoxina y sotalol	Digoxina/sotalol: Un feto AF presentó bradicardia de 50 lpm con bloqueo AV 7:1.	Sin especificar fármacos 39/49 (80%): 27/39 (69%) náusea 19/39 (49%) anomalías ECG 25/39 (64%) aumento del BNP	Digoxina/Sotalol: 1/49 (2%) bloqueo AV Mobitz II que desapareció después de interrumpir tratamiento.

O'Leary <i>et al.</i> , 2020 (5)	Digoxina, flecainida y sotalol	Un feto AF a tratamiento con sotalol presentó bradicardia que obligó a cesárea urgente.		No especificado.
Demirci <i>et al.</i> , 2022 (8)	Digoxina, flecainida y sotalol	No reportados.	2/19 (11%): extrasístoles ventriculares que desaparecieron después de interrumpir sotalol.	1/19 (5%): prolongación de QT que desapareció después de sustituir la monoterapia de sotalol por flecainida.

ECG, electrocardiograma; AV, auriculoventricular; AF, *flutter* auricular; BNP, péptido natriurético cerebral.

La última tabla, con respecto a los estudios retrospectivos (Tabla 7), describe los efectos adversos fetales y maternos según el fármaco administrado, clasificando los EA maternos en *minor* y *major* de acuerdo con el riesgo que pueden representar para la vida de la madre. A excepción de Hahurij *et al.* (2), que no ha especificado la presencia o ausencia de EA fetales o maternos y de O'Leary *et al.* (5), que no especifica los EA maternos, todos los artículos hacen referencia a los efectos nocivos de los antiarrítmicos en la madre y en el feto.

Tabla 8. Resultados sobre la cardioversión con el tratamiento antiarrítmico transplacentario con digoxina, flecainida y sotalol según el mecanismo de taquicardia en revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Estudio	Tipo de estudio	Muestra			Digoxina versus Flecainida		Digoxina versus Sotalol		Flecainida versus Sotalol	
		D	F	S	TSV	AF	TSV	AF	TSV	AF
Hill <i>et al.</i> , 2017 (14)	RS+M	392	160	144	Flecainida superior (P=0.02) Solo AVRT	Flecainida superior.	No existe diferencia estadística.	No concluyente por limitado número de estudios.	Flecainida superior (P=0.01) Solo AVRT	No concluyente por limitado número de estudios.
Alsaied <i>et al.</i> , 2017 (4)	RS+M	291	137	102	Digoxina inferior (OR=0.773, 95% CI [0.605-0.987])	No existen datos suficientes.	No existe diferencia estadística.	Limitado número de estudios. No diferencia estadística entre los dos fármacos.	No existe diferencia estadística.	No existen datos suficientes.
Qin <i>et al.</i> , 2022 (3)	RS+M	No especifica.	No especifica.	No especifica.	No existe diferencia estadística.	Flecainida superior (OR=26.75, 95% CI [2.05-96.94])	No existe diferencia estadística.	No existe diferencia estadística.	No existe diferencia estadística.	No existe diferencia estadística.

D, digoxina; F, flecainida; S, sotalol; TSV, taquicardias supraventriculares por mecanismos de AVRT, PJRT o AET; AF, *flutter* auricular; RS, revisión sistemática; M, meta-análisis; P, *p-value*; OR, *Odds Ratio*; 95% CI, intervalo de confianza del 95%.

Tabla 9. Resultados sobre la cardioversión con el tratamiento antiarrítmico transplacentario con digoxina, flecainida y sotalol en la presencia y ausencia de hidropesía fetal en revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Estudio	Digoxina versus Flecainida		Digoxina versus Sotalol		Flecainida versus Sotalol	
	HYDROPS	NO HYDROPS	HYDROPS	NO HYDROPS	HYDROPS	NO HYDROPS
Hill <i>et al.</i> , 2017 (14)	Flecainida superior (OR=5.0, $P<0.001$)	Flecainida superior (OR=1.7, $P=0.03$)	Sotalol superior (OR=2.5, $P<0.001$)	No existe diferencia estadística (OR=2.6, $P=0.3$)	No existe diferencia estadística (OR=1.3, $P=0.3$)	No existe diferencia estadística (OR=1.1, $P=0.3$)
Alsaied <i>et al.</i> , 2017 (4)	Digoxina inferior (OR=0.412, 95% CI [0.268-0.632])	Digoxina inferior (OR=0.657, 95% CI [0.447-0.965])	No presenta resultados.	No existe diferencia estadística.	No presenta resultados.	No presenta resultados.
Qin <i>et al.</i> , 2022 (3)	No existe diferencia estadística.	No existe diferencia estadística.	No existe diferencia estadística.	No existe diferencia estadística.	No existe diferencia estadística.	No existe diferencia estadística.

OR, *Odds Ratio*; P , *p-value*; 95% CI, intervalo de confianza del 95%.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis compararon los diferentes fármacos individualmente con respecto a su eficacia en alcanzar la cardioversión fetal. Hill *et al.* (14) y Alsaied *et al.* (4) compararon el éxito de la digoxina, sotalol y flecainida en TSV y AF, así como en la presencia y ausencia de hidropesía a través de la revisión sistemática de 21 y 10 artículos respectivamente con el número total de fetos tratados con digoxina, flecainida o sotalol descritos en la Tabla 8. A diferencia de los primeros, Qin *et al.* (3), a través del análisis de 26 estudios comparó, además de las tres monoterapias enfocadas en esta revisión, asociaciones de digoxina y flecainida y digoxina y sotalol que no fueron tratadas en este trabajo por no adecuarse a los objetivos.

Tal como se puede observar, en muchos casos el número de estudios era limitado o no se ha podido determinar una diferencia estadística significativa para concluir sobre la superioridad o inferioridad de un fármaco sobre el otro.

Tabla 10. Resultados sobre la incidencia de los efectos adversos maternos y fetales de digoxina, flecainida y sotalol con el tratamiento antiarrítmico transplacentario en revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Estudio	Efectos adversos fetales			Efectos adversos maternos		
	D vs F	D vs S	F vs S	D vs F	D vs S	F vs S
Hill <i>et al.</i> , 2017 (14)	No estudiados.			No existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes fármacos.		
Alsaied <i>et al.</i> , 2017 (4)	No estudiados.			No existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes fármacos.		
Qin <i>et al.</i> , 2022 (3)	No existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes fármacos.			No estudiados		

D, digoxina; F, flecainida; S, sotalol.

Hill *et al.* (14) y Alsaied *et al.* (4) no estudiaron la seguridad fetal de los antiarrítmicos así como Qin *et al.* (3) no analizó la incidencia de EA maternos. Sin embargo, ningún de los artículos reportó diferencias estadísticamente significativas en ningún grupo.

DISCUSIÓN

La taquicardia supraventricular fetal no evaluada correctamente representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de insuficiencia cardíaca fetal que puede determinar la muerte fetal (1). En casos no persistentes es importante identificar signos de alteraciones hemodinámicas fetales de forma a actuar con el objetivo de cardioverter el feto o disminuir su FC (17).

Aunque normalmente los casos paroxísticos no presenten una elevada tasa de complicaciones, no significa que este no sea un grupo de riesgo para *hydrops* principalmente si la taquicardia se presenta a una EG temprana o a muy altas FC. Los resultados descritos indican que el paroxismo estuvo presente en una parte significativa de las taquicardias diagnosticadas.

De acuerdo con estudios realizados en neonatos, el pronóstico de la TPSVF es favorable y en la mayor parte de los casos la maduración de los mecanismos electrofisiológicos cardíacos condiciona una resolución espontánea (1). Por este motivo, la mayoría de los casos no complicados han sido abordados de forma expectante con control ecocardiográfico estrecho para determinar si y cuando es necesaria actuación. Cuando se optó por tratar, la TPSVF tuvo una mejor respuesta que las taquicardias persistentes (17).

Por tener el mismo mecanismo de origen que las taquicardias persistentes, el tratamiento de TSVF intermitentes se basa en los mismos fármacos aunque no exista un protocolo de consenso médico.

Varios estudios han cuestionado la eficacia de los diferentes fármacos antiarrítmicos utilizados en el restablecimiento del ritmo sinusal fetal en diferentes tipos de taquicardia supraventricular y en diferentes estados fetales de fallo cardíaco (2,4,12). La digoxina ha sido el fármaco de primera elección en la mayoría de los centros por su larga historia de uso en gestantes, su perfil relativamente seguro y su discreto efecto inotrópico positivo (6,11,16) aunque está documentado que cuando existe edema placentario su nivel sérico fetal es en torno a 20-50% del nivel materno en contraste a 80-100% en la ausencia de *hydrops* (11). Por consiguiente, los factores más importantes para la elección del fármaco que se deben de tener en cuenta son las complicaciones hemodinámicas junto con el mecanismo de la taquicardia (1). De todas formas, la TSVF tratada transplacentariamente en fetos con EG inferior a 35/36 semanas tiene un excelente pronóstico a largo plazo (1,2).

Es importante referir que la mortalidad fetal solo se observó en fetos hidrópicos, así que también parece ser importante el tiempo entre el inicio del tratamiento y la cardioversión ya que cuanto más tiempo el feto esté en este estado de compromiso hemodinámico su pronóstico empeora. Las muertes en fetos hidrópicos parecen tener relación con el fallo cardíaco por la persistencia del cuadro de base (7,17) aunque varios autores cuestionen si el efecto inotrópico negativo de la flecainida y del sotalol no es otro factor predisponente (7,12)

1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS COHORTES

La caracterización de las cohortes en este trabajo permite conocer mejor los subgrupos que normalmente requieren terapia *in utero* de manera a poder entender qué fetos tienen una mayor probabilidad de necesitar de intervención farmacológica y cuál es el tratamiento más indicado, según los resultados retrospectivos, para el perfil del paciente.

Los resultados sintetizados en la Tabla 4 nos indican que el porcentaje de taquicardias supraventriculares fetales tratadas transplacentariamente fue próximo al 70%. La proporción de TSV y AF fue de aproximadamente 70-80% y 20-30% respectivamente, siendo que en la TSV el mecanismo claramente dominante fue la reentrada auriculoventricular con intervalo VA corto, tal como en la literatura (5,7,8,14).

La EG media al diagnóstico varió entre las 27 y 30 semanas para la TSV y las 30 y 35 para el AF. Dentro de la TSV, la AVRT fue la que se presentó a la menor EG y las TSV de intervalo VA largo a una edad equiparable al AF.

También de acuerdo con lo descrito en la bibliografía, la FC media al diagnóstico fue superior en la TSV (232-253 lpm) que en el AF (205-237 lpm) tal como el porcentaje de fetos hidrópicos, fundamentalmente por AVRT (7). Sin embargo, en los pocos estudios en que se describieron TSV por mecanismos de intervalo VA largo se verificó que la FC en este subgrupo fue hasta más baja que en el AF. La tasa de *hydrops* más elevada en el grupo de AVRT se justifica por sus FC más altas que no permiten el adecuado llenado ventricular y su EG de presentación más temprana por lo que parece que la AVRT es el mecanismo más comprometedor para el pronóstico fetal (7).

La taquicardia de carácter paroxístico representó un porcentaje relevante de las TSVF diagnosticadas/tratadas aunque la mayoría de los centros decidieron vigilar el feto sin tratamiento si este no presentaba signos de *hydrops* o de insuficiencia cardíaca. Una vez más, las TSV fueron la parte más significativa de este subgrupo, especialmente las de reentrada auriculoventricular.

2 EFICACIA Y SEGURIDAD: DIGOXINA *VERSUS* FLECAINIDA

2.1 CARDIOVERSIÓN Y CONTROL DE LA FRECUENCIA VENTRICULAR FETAL

En general, la flecainida obtuvo mejores resultados en todos los tipos de taquicardias que la digoxina, principalmente en TSV y dentro de estas en las de intervalo VA largo.

Jaeggi *et al.* (17) reportó un mejor control de la frecuencia ventricular en fetos que no llegaron a cardioverter con la flecainida (22%) que con la digoxina (13%).

En cuanto a los casos de *hydrops*, se verificó que aunque la eficacia disminuyó en ambos, la flecainida no sufrió un descenso tan demarcado obteniendo resultados satisfactorios (11,12). La mayoría de las revisiones sistemáticas y metaanálisis también demostraron mejores resultados con la flecainida con una diferencia mayor que en los casos sin complicaciones hemodinámicas (4,14).

2.2 TIEMPO HASTA CARDIOVERSIÓN FETAL

La mayoría de los resultados sobre el tiempo hasta restablecer el ritmo sinusal indican una cardioversión más rápida con la flecainida en fetos no hidrópicos e hidrópicos (8,11) a excepción de Jaeggi *et al.*, 2011 (17).

2.3 EFECTOS ADVERSOS FETALES

Los efectos adversos fetales descritos con digoxina y flecainida fueron prácticamente nulos a excepción de dos fetos que presentaron bradicardia durante el tratamiento (16,17). Ambos estaban con tratamiento de asociación de fármacos, uno con flecainida/sotalol (17) con

resolución del cuadro con la disminución de la dosis de sotalol y otro con digoxina/sotalol (16), lo que parece indicar que son ambos fármacos bastante seguros para el feto.

2.4 EFECTOS ADVERSOS MATERNOS

Los EA *minor* más prevalentes fueron las náuseas y mareo y estuvieron más presentes en el tratamiento con digoxina aunque también tuvieron una incidencia relevante con la flecainida (12,17). Los EA *major* descritos corresponden a una madre con hipopotasemia e hipomagnesemia, dos gestantes con bloqueo AV de primer grado (12) y otras dos que desarrollaron preeclampsia e intoxicación severa con el tratamiento con digoxina (7). Con respecto a la flecainida se ha descrito un caso de patrón de Brugada en el ECG materno en una paciente con esclerosis tuberosa (12). Aunque prácticamente no se han documentado casos de efectos adversos graves, parece que la digoxina presenta un mayor riesgo materno que la flecainida.

3 EFICACIA Y SEGURIDAD: DIGOXINA *VERSUS* SOTALOL

3.1 CARDIOVERSIÓN Y CONTROL DE LA FRECUENCIA VENTRICULAR FETAL

El sotalol obtuvo resultados más favorables que la digoxina en la mayoría de los grupos de todos los estudios en que fue administrado (1,2,7,13,16) a excepción de Jaeggi *et al.* (17) en que demostró inferioridad tanto en la cardioversión del subgrupo de TSV como en el control de la frecuencia ventricular, presentando los peores resultados en la disminución de la FC en fetos no cardiovertidos en los grupos de TSV y AF. No obstante, en el mismo estudio, también se concluyó que el sotalol fue superior a la digoxina en el control del AF y que este tipo de taquicardia fue la más refractaria al tratamiento (17). Sin embargo, en Ekman-Joelsson *et al.* (7) los porcentajes de cesación de AF fueron bastante similares entre los dos tratamientos.

En fetos hidrópicos el sotalol fue superior tanto en los estudios retrospectivos como en Hill *et al.* 2017 (2,7,14).

3.2 TIEMPO HASTA CARDIOVERSIÓN FETAL

En el estudio de Jaeggi *et al.* (17) el sotalol fue el fármaco que más tardó en controlar la taquicardia en fetos con TSV, 12 días *vs* 3 días con la digoxina, sin embargo fue el único en alcanzar la cardioversión de AF *in utero* con la misma rapidez que en las taquicardias anteriores. En Ekman-Joelsson *et al.* (7) el tiempo hasta la cardioversión del sotalol y digoxina fue similar en fetos no hidrópicos aunque la taquiarritmia ha cedido más rápidamente con el sotalol en la presencia de *hydrops* que con lo clásico tardando 3.5 días y 7.5 días respectivamente.

3.3 EFECTOS ADVERSOS FETALES

Los cuatro casos de efectos adversos fetales reportados en todos los estudios están asociados a la administración de sotalol en monoterapia o en asociación siendo que en uno la asociación fue con digoxina (5,15–17). Todos resultaron en bradicardias en que dos necesitaron cesáreas urgentes (5,15) y otro feto normalizó el ritmo cardíaco con la disminución de la dosis de sotalol (17). A pesar del número pequeño de casos de bradicardia, esta es una arritmia grave

que puede condicionar la supervivencia fetal con lo que se tiene que considerar este efecto que parece estar condicionado por la utilización del sotalol.

3.4 EFECTOS ADVERSOS MATERNOS

Los EA *minor* como náuseas y mareos han afectado a menos madres tratadas con el sotalol que con la digoxina (7,17) sin embargo, EA *major* como prolongaciones de QT tuvieron una incidencia mayor con el sotalol que con la digoxina aunque no necesitaron de cuidados intensivos, a diferencia de los dos casos que desarrollaron preeclampsia e intoxicación severa con digoxina (7,8,13). Tanto la digoxina como el sotalol parecen representar alternativas de tratamiento que pueden tener efectos graves en la madre si no hay vigilancia estricta electrocardiográfica y de niveles digitálicos y electrolitos séricos.

4 EFICACIA Y SEGURIDAD: SOTALOL *VERSUS* FLECAINIDA

4.1 CARDIOVERSIÓN Y CONTROL DE LA FRECUENCIA VENTRICULAR FETAL

En una perspectiva general la flecainida fue superior al sotalol excepto en el subgrupo de AF en que el sotalol presentó mayor eficacia (5,8,17). En el grupo de Jaeggi *et al.* (17) el sotalol fue el fármaco que obtuvo una menor disminución de la frecuencia cardíaca en fetos en los que el tratamiento no alcanzó la cardioversión (5% del sotalol vs 22% de la flecainida). Las revisiones y metaanálisis concluyeron que no existe diferencia estadística entre ambos fármacos (3,4) aparte de Hill *et al.* (14) que determinó la superioridad de la flecainida en el mecanismo de AVRT.

4.2 TIEMPO HASTA CARDIOVERSIÓN FETAL

En los fetos que normalizaron el ritmo cardíaco la flecainida fue más rápida en alcanzar la conversión que el sotalol (2,8,17).

4.3 EFECTOS ADVERSOS FETALES

Como comentado en el apartado Digoxina *versus* Sotalol, los cuatro casos de efectos adversos fetales reportados en todos los estudios están asociados a la administración de sotalol en monoterapia o en asociación siendo que en uno la asociación fue con flecainida (5,15–17). Todos presentaron bradicardias y dos necesitaron cesáreas urgentes (5,15).

4.4 EFECTOS ADVERSOS MATERNOS

Con respecto a los EA *minor* habituales el sotalol fue mejor tolerado que la flecainida (17) sin embargo, los EA *major* como prolongaciones del QT tuvieron una incidencia claramente mayor con el sotalol (8,13). No fueron descritos casos de EA *major* con la flecainida a parte de un caso de hipopotasemia e hipomagnesemia en asociación con digoxina (17) y otro de una madre con esclerosis tuberosa que presentó patrón de Brugada en el ECG (12).

5 CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA TPSVF

Los estudios que reportaron el TATP de taquicardias intermitentes fueron una minoría, de todas formas en el artículo de Jaeggi *et al.* (17) las taquicardias paroxísticas no tratadas fueron las que se presentaron en menos de 1 o 2 minutos durante la exploración ecográfica y los autores concluyeron que las taquicardias sostenidas tuvieron peores tasas de cardioversión, así como las del AF en comparación con las de la TSV.

El grupo de O'Leary *et al.* (5) también verificó que la mayor tasa de fracaso de TATP se asoció a edades gestacionales más tardías, que suelen estar más asociadas al AF.

De este modo, aunque la taquicardia no mantenida tenga un buen pronóstico quizás sea beneficioso considerar iniciar la terapéutica farmacológica en estos casos, especialmente en edades gestacionales más avanzadas o cuando el mecanismo subyacente es el AF.

6 LIMITACIONES

A pesar de la existencia de varios estudios sobre el tratamiento antiarrítmico transplacentario de la TSVF, todos son retrospectivos y no aleatorizados y pocos son basados en un número significativo de casos. Cada centro definió su propio protocolo siendo que el tratamiento de primera línea variaba en función del perfil fetal con lo que los fetos tratados con fármacos diferentes no tienen las mismas características de taquicardia ni de compromiso circulatorio. Por ese motivo es difícil comparar la eficacia en monoterapia, en diferentes mecanismos y en la ausencia o presencia de hydrops.

Los mecanismos más raros fueron representados por un número diminuto de casos con lo que es imposible concluir sobre el tratamiento de la PJRT y de la AET.

CONCLUSIONES

- 1 El diagnóstico de la taquicardia debe de ser completado con la caracterización de su mecanismo de base y con la descripción de signos de alteraciones hemodinámicas o de insuficiencia cardíaca.
- 2 Si la TSVF tiene carácter paroxístico sin datos de compromiso circulatorio la observación puede ser una buena opción ya que esta se puede resolver espontáneamente.
- 3 El clínico debe de evaluar la iniciación oportuna del tratamiento transplacentario según la edad gestacional y la duración y características de la taquicardia paroxística.
- 4 Los casos hidrópicos o con signos de insuficiencia cardíaca deben de iniciar el tratamiento de inmediato.
- 5 Los efectos secundarios graves del tratamiento antiarrítmico transplacentario son infrecuentes pero se deben considerar en la toma de decisiones.

- 6 Antes de iniciar el TATP se debe evaluar la madurez fetal y la edad gestacional una vez que puede ser posible la inducción del parto y el manejo en cardiología neonatal.
- 7 El inicio del TATP debe de ser intrahospitalario con monitorización fetal ecocardiográfica y materna electrocardiográfica y de los niveles séricos de electrolitos y del fármaco, si procede.
- 8 Con respecto al mejor fármaco para el TATP, la escasez de estudios prospectivos, aleatorizados y con muestras significativas dificulta la implementación de protocolos basados en la evidencia.
- 9 Con respecto a los resultados de esta revisión, en los casos de TSV la flecainida parece ser el fármaco con mayor eficacia en terminar la taquicardia, incluso en la presencia de *hydrops*, y también el que presenta un mejor perfil de seguridad materna y fetal.
- 10 Si la taquicardia tiene características de AF, el sotalol debe ser considerado en primera línea tomando en cuenta la bradicardia fetal y la prolongación de QT materna que pueden derivar de este tratamiento.
- 11 La digoxina parece ser el fármaco menos eficaz por lo que no se debe considerar como monoterapia de primera línea, especialmente en fetos hidrópicos.
- 12 En la presencia de signos de fallo cardíaco sin *hydrops* puede ser beneficioso considerar la asociación de digoxina por su efecto inotrópico positivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jurjevic RL, Podnar T, Vesel S. Diagnosis, clinical features, management, and post-natal follow-up of fetal tachycardias. *Cardiol Young*. 2009; 19(5):486–93.
2. Hahurij ND, Blom NA, Lopriore E, Aziz MI, Nagel HT, Rozendaal L, et al. Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia. *Early Hum Dev*. 2011; 87(2):83–7.
3. Qin J, Deng Z, Tang C, Zhang Y, Hu R, Li J, et al. Efficacy and Safety of Various First-Line Therapeutic Strategies for Fetal Tachycardias: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022; 13:935455
4. Alsaied T, Baskar S, Fares M, Alahdab F, Czosek RJ, Murad MH, et al. First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(12):e007164
5. O’Leary ET, Alexander ME, Bezzerides VJ, Drogosz M, Economy KE, Friedman KG, et al. Low mortality in fetal supraventricular tachycardia: Outcomes in a 30-year single-institution experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020; 31(5):1105–13.
6. Gozar L, Gabor-Miklosi D, Toganel R, Fagarasan A, Gozar H, Toma D, et al. Fetal Tachyarrhythmia Management from Digoxin to Amiodarone-A Review. *J Clin Med*. 2022; 11(3):804-815.
7. Ekman-Joelsson BM, Mellander M, Lagnefeldt L, Sonesson SE. Foetal tachyarrhythmia treatment remains challenging even if the vast majority of cases have a favourable outcome. *Acta Paediatr*. 2015; 104(11):1090–7.
8. Demirci O, Tosun O, Bolat G. Prenatal diagnosis and management of fetal supraventricular tachyarrhythmia and postnatal outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022; 51(3):102323
9. Veduta A, Panaitescu AM, Ciobanu AM, Neculcea D, Popescu MR, Peltecu G, et al. Treatment of Fetal Arrhythmias. *J Clin Med*. 2021; 10(11):2510
10. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori D. Fetal arrhythmia: Prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35(4):623–9.
11. Sridharan S, Sullivan I, Tomek V, Wolfenden J, Skovranek J, Yates R, et al. Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: Comparison of two drug treatment protocols. *Heart Rhythm*. 2016; 13(9):1913–9.
12. Strizek B, Berg C, Gottschalk I, Herberg U, Geipel A, Gembruch U. High-dose flecainide is the most effective treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2016; (6):1283–8.

13. van der Heijden LB, Oudijk MA, Manten GTR, ter Heide H, Pistorius L, Freund MW. Sotalol as first-line treatment for fetal tachycardia and neonatal follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(3):285–93.
14. Hill GD, Kovach JR, Saudek DE, Singh AK, Wehrheim K, Frommelt MA. Transplacental treatment of fetal tachycardia: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017; 37(11):1076–83.
15. Shah A, Moon-Grady A, Bhogal N, Collins KK, Tacy T, Brook M, et al. Effectiveness of Sotalol as First-Line Therapy for Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 2012; 109(11):1614–8.
16. Miyoshi T, Maeno Y, Hamasaki T, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, et al. Antenatal Therapy for Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(7):874–85.
17. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SAB, Rammeloo L, et al. Comparison of Transplacental Treatment of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias With Digoxin, Flecainide, and Sotalol Results of a Nonrandomized Multicenter Study. *Circulation.* 2011; 124(16):1747–54.
18. Stott D, Pandya PP, Attilakos G, Lang J, Wolfenden J, Yates R. The diagnosis and management of fetal cardiac arrhythmias. *Obstet Gynaecol.* 2022; 24(2):119–30.
19. Ekici H, Okmen F, Imamoglu M, Imamoglu AG, Ergenoglu AM. Fetal arrhythmias: Ten years' experience and review of the literature. *Turk J Obstet Gynecol.* 2022; 19(4):302–7.
20. Carvalho JS. Fetal dysrhythmias. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 58(3):28–41.