



Figura 2. Coronariografía y ecocardiograma realizados durante el procedimiento. Las flechas señalan, respectivamente, la arteria del nódulo auriculoventricular (NAV) y la porción del septo contrastada. A: mapa electroanatómico (Ensite Precision, Abbott) que muestra las diversas aplicaciones de radiofrecuencia realizadas desde la aurícula derecha, el seno coronario, el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo en proyección anteroposterior. B: coronaria derecha en proyección oblicua anterior izquierda (OAI). C: coronaria izquierda (proyección OAI); la flecha señala la arteria del NAV. D: la flecha señala la guía de angioplastia y el catéter balón coaxial en la arteria del NAV (proyección OAI). E: ecocardiograma (plano apical) durante la inyección selectiva de eco-contraste; la flecha señala el área del tabique teñida por el eco-contraste. F: coronaria izquierda tras la inyección selectiva de etanol; la flecha muestra la arteria del NAV amputada (proyección OAI).

(el 97% de éxito en series largas)¹. En casos fallidos, la ablación de la arteria del NAV con alcohol sigue siendo una alternativa válida. Esta arteria se origina, en la mayoría de los casos, de la coronaria derecha, pero en algunos como el nuestro se puede originar en la coronaria izquierda, y en ocasiones es difícil de identificar. No obstante, un análisis detallado en varias proyecciones habitualmente permite distinguir la rama que se dirige hacia el centro de la silueta cardíaca, que corresponde a la arteria del NAV. Al utilizar el ecocardiograma como guía y ayuda para localizar el área de miocardio que se va a ablacinar, se refina la técnica con respecto a la descrita en las primeras publicaciones y obtiene más seguridad y eficacia.

En conclusión, la ablación de la arteria del NAV con alcohol es una técnica clásica que se debe considerar actualmente para los casos en que fracasa la ablación con radiofrecuencia.

Agustín Albarrán González-Trevilla^{a,*}, Adolfo Fontenla Cerezuela^b, Carmen Jiménez López-Guarch^c, Maité Velázquez Martín^a, Sergio Huertas Nieto^a y María López Gil^b

^aUnidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^bUnidad de Electrofisiología, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cUnidad de Imagen, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: Agustin.albarrang@hotmail.com
(A. Albarrán González-Trevilla).

On-line el 19 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE. Prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1020-1028.
2. Brugada P, de Swart H, Smeets J, et al. Transcoronary chemical ablation of atrio-ventricular conduction. *Circulation.* 1990;81:757-761.
3. Brugada P, de Swart H, Smeets JL, et al. Termination of tachycardias by interrupting blood flow to the arrhythmogenic area. *Am J Cardiol.* 1988;62:387-392.
4. Strickberger SA, Foster PR, Wang PJ, et al. Intracoronary infusion of dilute ethanol for control of ventricular rate in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16:1984-1993.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.05.021>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tres casos de psicosis tras la toma de sacubitrilo-valsartán



Three cases of psychosis after use of sacubitril/valsartan

Sr. Editor:

Durante los últimos años, el sacubitrilo-valsartán se ha convertido en un tratamiento cada vez más frecuente para los

pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. Sus excelentes resultados en disminución de la mortalidad, mejoría de los síntomas y prevención de los reingresos respaldan su uso, que ha supuesto una revolución en el tratamiento de estos pacientes¹.

El sacubitrilo es un profármaco cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la neprilisina, enzima metabolizadora de los péptidos natriuréticos (auricular y cerebral). Esta inhibición se produce mediante un metabolito activo del sacubitrilo (sacubitrilato).

Tabla 1

Características basales de los pacientes y resumen de los eventos adversos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	56	55	33
Sexo	Varón	Varón	Varón
Tipo de miocardiopatía	Arritmogénica	Isquémica	Dilatada idiopática
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	15%	29%	33%
Clase funcional de la <i>New York Heart Association</i>	III	II	II
Antecedentes en salud mental	No	No	Psicosis anfetamínica
Tipo de modificación del tratamiento	Inicio	Inicio	Aumento de dosis
Inicio de los síntomas tras la modificación del tratamiento (días)	2	6	5
Dosis de sacubitrilo-valsartán con la que se inicia la clínica (mg)	24+26	49+51	24+26
Duración de la clínica (días)	7	25	15
Retirada/reducción del sacubitrilo-valsartán	Retirada	Retirada	Reducción a 12+13 mg/12 h
Tiempo desde la retirada/reducción hasta la remisión de los síntomas (días)	7	5	15
Tratamiento antipsicótico	Sí	No	Sí
Ingreso hospitalario por el evento	Sí	No	No
Seguimiento tras el evento adverso (meses)	24	7	3
Recidiva de la clínica psiquiátrica	No	No	No

La neprilisina también interviene en la degradación de la proteína beta amiloide (implicada en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas). Este hecho ha llevado a que algunos autores hayan mostrado preocupación sobre sus posibles efectos cerebrales y la posible asociación entre el sacubitrilo y el deterioro cognitivo. Aunque al respecto hay algunos ensayos clínicos en proceso, la toma de sacubitrilo no se ha asociado de manera concordante con efectos adversos de tipo cognitivo^{2,3}. Al pensar en su interferencia en el funcionamiento cerebral, se podría postular como potencial implicado en la aparición de clínica psiquiátrica. No obstante, existen muy pocos casos publicados⁴.

Se presenta una serie de 3 casos de clínica psiquiátrica tras el inicio o el aumento de dosis de sacubitrilo-valsartán. En los 3 casos hubo asociación temporal clara entre el inicio o el aumento de la dosis del fármaco y la aparición de la clínica, así como una mejoría tras la retirada o la reducción de las dosis. Las características de cada paciente y la cronología del efecto adverso pueden consultarse en la *tabla 1*. A continuación, se detalla la clínica psiquiátrica de cada caso.

El caso 1 es un varón de 56 años, sin antecedentes psiquiátricos. Dos días después de iniciar el tratamiento con sacubitrilo-valsartán (dosis, 24+26 mg/12 h), aparecieron síntomas consistentes en verborrea, disforia e irritabilidad, acompañadas de ideación delirante mixta (megalomaniaca y mística) con suspicacia, auto-referencia y paranoia difusa. Presentaba inquietud psicomotriz e insomnio resistente. No mostraba clínica alucinatoria. Requirió ingreso en el servicio de psiquiatría, se retiró el sacubitrilo-valsartán y se inició tratamiento con haloperidol. Se produjo una remisión de los síntomas tras 7 días, y se le dio el alta. Sufrió amnesia parcial del cuadro. Se mantuvo el tratamiento con haloperidol, que después se cambió a aripiprazol durante 4 meses. Finalmente se lo sometió a trasplante cardíaco y se retiró la medicación antipsicótica. Actualmente continúa en seguimiento por cardiología y psiquiatría, y no se ha presentado recidiva de la clínica psiquiátrica.

El caso 2 es un varón de 56 años, sin antecedentes psiquiátricos. A los 6 días de iniciar el sacubitrilo-valsartán (dosis, 49+51 mg/12 h), apareció un cuadro caracterizado por irascibilidad contra el medio familiar, motivada por ideación delirante de perjuicio con repercusión conductual grave (heteroagresividad contra familiares y abandono temporal del domicilio). Este cuadro se acompañaba de inquietud psicomotriz e insomnio general pertinaz. No mostraba

clínica alucinatoria. Los síntomas tuvieron una duración total de unos 25 días, en los que el paciente no consultó. Los familiares alertaron de los síntomas a su cardiólogo, que decidió retirar el fármaco. Transcurridos 5 días tras la retirada, se produjo una remisión progresiva de los síntomas, con amnesia parcial del cuadro. El paciente no recibió tratamiento antipsicótico. Se realizó una evaluación del estado mental 2 meses después de la retirada del fármaco, y se ratificó la remisión completa de los síntomas descritos. Actualmente se encuentra en seguimiento por cardiología y psiquiatría y está estable.

El caso 3 es un varón de 33 años, con antecedente de psicosis anfetamínica 10 años antes, que requirió tratamiento transitorio con amisulpirida; actualmente no hay consumo de tóxicos. El paciente se encontraba en tratamiento con sacubitrilo-valsartán a dosis infraterapéutica de 12+13 mg/12 h (debido a hipotensión arterial) desde 4 meses antes. Se aumentó la dosis a 24+26 mg/12 h y 5 días después el paciente inició una ideación delirante de perjuicio similar a la de su primer episodio, con inquietud e insomnio. Comunicado a su cardiólogo, se decidió regresar a la dosis de 12+13 mg/12 h (dosis que se ha mantenido en el seguimiento). El paciente fue valorado por su psiquiatra habitual y se reinició el tratamiento antipsicótico con amisulpirida. Tras ello mejoraron significativamente los síntomas.

En los 3 casos expuestos, se encuentran síntomas psicóticos (fundamentalmente delirios) aparecidos poco después de la exposición o el aumento de la dosis de un fármaco: el sacubitrilo-valsartán. Atendiendo a esta clínica, podrían corresponderse con el diagnóstico de «trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos» (DSM 5 292.9; CIE 10 F19.959)⁵. En los 3 casos se ha tratado de efectos adversos graves con gran repercusión clínica en el paciente y su ambiente familiar.

Pese a la limitación que supone la extracción de conclusiones a partir de series de casos, consideramos que no puede ignorarse la secuencia entre la introducción o el aumento de dosis del fármaco y la aparición de los síntomas, así como su desaparición tras la retirada o la reducción de sus dosis (en uno de los casos espontáneamente, sin tratamiento antipsicótico). Esto podría representar que el sacubitrilo-valsartán puede tener como efecto adverso infrecuente la aparición de clínica psicótica. Al revisar nuestra cohorte de pacientes en tratamiento con sacubitrilo-valsartán, no se han encontrado más casos con una relación tan directa entre la toma del fármaco y la afección psiquiátrica.

Los mecanismos por los cuales la inhibición de la neprilisina puede producir clínica psiquiátrica, así como su incidencia real, permanecen inciertos. La hipotética acumulación de proteína beta amiloide, tratándose de una clínica de inicio y final tan agudos, parece un mecanismo poco probable. Dada la poca evidencia disponible, convendría realizar más estudios.

Víctor Pérez-Roselló^{a,*}, María Batalla-Monedero^b
Ignacio Sánchez-Lázaro^a, Raquel López-Vilella^a,
Pilar Sierra-San Miguel^b y Luis Almenar Bonet^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitari i Politènic La Fe, Valencia, España

^bServicio de Psiquiatría, Hospital Universitari i Politènic La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: perez_vicrosa@gva.es (V. Pérez-Roselló).

On-line el 18 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
2. Perlman A, Hirsh Raccach B, Matok I, Muszkat M. Cognition and dementia related adverse effects with sacubitril-valsartan: analysis of the FDA Adverse Event Report System Database. 2018. *J Card Fail*. 2018;24:533–536.
3. Patel N, Gluck J. Is Entresto good for the brain? *World J Cardiol*. 2017;9:594.
4. Wooster J, Cook EA, Shipman D. Psychiatric manifestations with sacubitril/valsartan: a case report. *J Pharm Pract*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1177/0897190019842700>.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5.ª ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013. p. 110-115.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.05.019>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Asociación entre el daño miocárdico y el pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19, con y sin cardiopatía. Registro CARDIOVID



Association between myocardial injury and prognosis of COVID-19 hospitalized patients, with or without heart disease. CARDIOVID registry

Sr. Editor:

En diciembre de 2019, se informó por primera vez de una serie de casos de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en Wuhan (China). Se aisló un nuevo coronavirus y se lo denominó SARS-CoV-2¹. El 1 de abril de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró pandemia mundial² la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, conocida como enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19).

Aunque la principal manifestación clínica de este nuevo virus tiene lugar en el sistema respiratorio, también pueden afectarse otros órganos como el corazón. Hay varios mecanismos por medio de los cuales el SARS-CoV-2 podría causar daño miocárdico. La presencia de receptores de la enzima de conversión de la angiotensina 2 (que este virus utiliza para invadir el neumocito) en los cardiomiocitos podría estar relacionada con la aparición de miocarditis, que puede causar disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca (IC)³. Otro mecanismo de daño cardíaco podría ser la gran actividad inflamatoria. La COVID-19 precipita una tormenta de citocinas con aumento de la concentración de interleucinas (principalmente IL-2, IL-7 e IL-10) y otras citocinas proinflamatorias, tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos y el factor de necrosis tumoral, entre otros mediadores de la respuesta sistémica y la respuesta inflamatoria local. Esta tormenta proinflamatoria puede reducir el flujo a las arterias coronarias, así como desestabilizar las placas de aterosclerosis coronaria, en relación con el estado de hipercoagulabilidad que precipita la trombosis microvascular causante del daño miocárdico y el consiguiente aumento de troponinas (Tn)^{4,5}.

En situaciones de hipoxemia o hipotensión prolongada, también puede tener lugar un infarto agudo de miocardio de tipo 2. Por último, la miocardiopatía causada por estrés o las taquicardias debidas a descarga adrenérgica, tanto endógena como exógena, son otras formas de daño miocárdico relacionadas con este virus⁶.

Este estudio se realizó para evaluar el impacto en la mortalidad, la IC y la combinación de ambas con elevación de la TnI en la

COVID-19 de pacientes con y sin cardiopatía previa, determinada por antecedentes de cardiopatía isquémica, al menos valvulopatía moderada o disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%).

Entre el 10 de marzo y el 6 de abril del 2020, se incluyó a todos los pacientes de nuestra área de salud con infección por SARS-CoV-2 confirmada que ingresaron en el hospital (n = 245). De estos, 33 (14,1%) requirieron cuidados intensivos. Se registró un total de 27 defunciones (11%), y 35 pacientes (14,3%) sufrieron IC. Un total de 42 pacientes sufrieron cardiopatía (17,1%) y, de estos, 15 tenían aumentadas las Tn (el 35,7 frente al 13,3% de los pacientes sin cardiopatía).

La **tabla 1** resume las características iniciales de los pacientes con COVID-19 y compara las cohortes con valores normales y elevados de TnI, así como los resultados del análisis univariante para ver la relación existente entre la mortalidad y la IC en todos los pacientes hospitalizados.

La **figura 1A** representa las complicaciones clínicas observadas en pacientes con TnI elevada o normal, en función de la presencia previa de cardiopatía. En todos los grupos, la elevación de la TnI sirvió para identificar a un grupo de pacientes con un peor pronóstico, pero la frecuencia de eventos en los pacientes con la TnI elevada, comparados con aquellos con la TnI normal, fue mayor en los pacientes sin cardiopatía alguna.

En los análisis ajustados y sin ajustar sobre la relación entre la TnI y las complicaciones observadas durante la hospitalización, la elevación de la TnI se relacionó con mayor mortalidad (*odds ratio* [OR] = 3,34; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 4,91-2.285,10; p = 0,025), pero no con un mayor riesgo de sufrir IC (OR = 3,12; IC95%, 0,72-13,63; p = 0,130). El resultado combinado de mortalidad e IC fue más frecuente en el grupo con la TnI elevada (OR = 5,58; IC95%, 1,24-25-12; p = 0,025).

En el análisis multivariante sobre la relación entre la TnI y las complicaciones clínicas en pacientes con y sin cardiopatías previas, la elevación de TnI se relacionó con mayor mortalidad (OR = 4,93; IC95%, 1,24-19,52; p = 0,023), IC (OR = 4,28; IC95%, 1,30-14,07; p = 0,017) y el resultado combinado de mortalidad o IC (OR = 7,09; IC95%, 2,28-22,03; p = 0,001) en pacientes sin cardiopatía, pero no en aquellos con cardiopatía previa (p = 0,561, p = 0,337 y p = 0,992 respectivamente).

La **figura 1B** explica la relación entre la TnI y la probabilidad predicha de mortalidad o IC. A medida que la Tn aumentaba, tenía lugar un aumento del riesgo de resultados adversos. Esta relación era más sólida en los pacientes sin cardiopatía previa.