

Síndrome de Wolff Parkinson White en paciente gestante

Wolff Parkinson White syndrome in pregnant patient

Md. Edwin Astudillo Taco*, Md. Carlos Aguayo Eldredge**, Md Cristian Ayala Casa***, Md. Willian Caguano Caza****, Md. Diana Cisneros Chaw*****, Md. Ricardo Pavón Burbano*****, Md. Jordy Pumarica Tipán*****

*Médico general, Universidad Central del Ecuador

**Médico general, Universidad Central del Ecuador

***Médico residente, Hospital Básico de Baeza

****Médico general, Universidad Central del Ecuador

*****Médico general, Universidad Central del Ecuador

*****Médico general, Universidad Central del Ecuador

*****Médico general, Universidad Central del Ecuador

edwinn-liga255@hotmail.es

Resumen.

Introducción: El embarazo es un estado fisiológico, de varios cambios anatómicos, hormonales, hemodinámicos y electrofisiológicos. El síndrome de Wolff-Parkinson-White, es una anomalía congénita en el sistema de conducción eléctrica del corazón, con cambios sugestivos de preexcitación en el electrocardiograma. objetivos de la OMS en reducir la morbimortalidad materno neonatal.

Objetivo: Describir el caso clínico de una paciente gestante con patología cardiaca compatible con Síndrome de Wolff Parkinson White en tratamiento con fármaco beta bloqueador.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados: Paciente sexo femenina de 17 años, con antecedente de Síndrome de Wolff Parkinson White (WPW) diagnosticado hace 2 años 7 meses en tratamiento con Carvedilol 6,25mg una vez al día con control periódico con cardiólogo. Asiste a control subsecuente de embarazo (24 semanas de gestación) con resultado de exámenes de laboratorio dentro de parámetros normales, refiere palpitaciones, acompañadas de sudoración, astenia y vértigo de una hora de evolución para lo cual se automedica 6,25 mg de carvedilol adicional a la dosis habitual sin mejoría. Al momento Score MAMA 3 a expensas de la frecuencia cardiaca (200-220 lpm) por lo que se la traslada con toda las medidas primarias a unidad de mayor capacidad resolutive para estabilización y valoración por cardiólogo, el cual suspende medicación habitual e inicia Atenolol 50 mg una vez al día hasta finalización del embarazo, explica posibles efectos adversos fetales y continuar con controles prenatales y por patología de base con cardiología.

Conclusiones: La evidencia científica sobre el uso de betabloqueantes y su seguridad durante el embarazo, continúa siendo motivo de estudio y controversia, por lo que en los próximos años se necesitará de nuevas investigaciones que permitan esclarecer más este aspecto.

Palabras clave: Síndrome de Wolff Parkinson White, Embarazo, Taquicardia paroxística

Abstract

Introduction: Pregnancy is a physiological state of several anatomical, hormonal, hemodynamic and electrophysiological changes. Wolff-Parkinson-White syndrome is a congenital abnormality in the electrical conduction system of the heart, with suggestive changes in pre-excitation in the electrocardiogram, WHO targets in reducing neonatal maternal morbidity.

Objective: Describe the clinical case of a pregnant patient with cardiac pathology compatible with Wolff Parkinson White Syndrome in treatment with beta blocker drug.

Material and methods: Retrospective descriptive study, clinical case presentation.

Results: 17-year-old female sex patient with a history of Wolff Parkinson White Syndrome (WPW) diagnosed 2 years ago 7 months ago in treatment with Carvedilol 6.25mg once daily with regular monitoring with cardiologist. Attends subsequent pregnancy control (24 weeks gestation) with laboratory test result within normal parameters, refers to palpitations, accompanied by sweating, asthenia and vertigo of an hour of evolution for which 6.25 mg of additional carvedilol at the usual dose without improvement. At the time Score MAMA 3 at the expense of the heart rate (200-220 lpm) so it is transferred with all primary measures to unit of greater resolution capacity for stabilization and evaluation by cardiologist, which suspends usual medication and starts Atenolol 50 mg once daily until end of pregnancy, explains possible fetal side effects and continues with prenatal and pathology-based checks with cardiology.

Conclusions: Scientific evidence on beta blockers and safety during pregnancy remains a source of study and controversy, so new research will be needed in the coming years to further clarify this aspect.

Keywords: Wolff Parkinson White syndrome, Pregnancy, Tachycardia Paroxysmal

Recibido: 01-03-2020

Revisado: 22-03-2020

Aceptado:25-03-2020

Introducción.

El embarazo es un estado fisiológico, en el cual suceden varios cambios anatómicos, hormonales, hemodinámicos y electrofisiológicos (1,2), la importancia de estos cambios, es conocer el rango de normalidad aceptable, para no confundirlo con una patología (3).

Los cambios cardiovasculares inician en la sexta u octava semana de gestación y son similares a una enfermedad cardíaca (4), estos cambios provocan la exacerbación o presentación de novo de arritmias en pacientes con o sin enfermedad cardíaca estructural (1,4). En una gestación avanzada los cambios más frecuentes son incremento de la frecuencia cardíaca, disminución del intervalo PR, QRS, QT, onda T invertida o aplanada, modificación del eje eléctrico hacia la izquierda, y disminución de presión arterial y resistencia periférica (1,3).

Las arritmias son las complicaciones más frecuentes durante el embarazo, y la más común es la taquicardia supraventricular paroxística (4,5). El síndrome de Wolff-Parkinson-White, es una anomalía congénita resultante de una vía anómala en el sistema de conducción eléctrica del corazón, que conecta las aurículas con los ventrículos sin pasar por el nódulo auriculoventricular; se caracteriza por una taquicardia paroxística, asociada con cambios sugestivos de preexcitación en el electrocardiograma como un intervalo PR corto y onda Delta al inicio del complejo QRS (2,5); más de la mitad de pacientes son asintomáticos, sin embargo los síntomas a presentar son palpitaciones, mareo, síncope, disnea. Su diagnóstico se confirma realizando un electrocardiograma (5).

El embarazo aumenta la gravedad de taquiarritmias en el síndrome de Wolff Parkinson White, aunque las razones no son claras, se argumenta que se debe por el aumento de la concentración de catecolaminas, sensibilidad del

receptor adrenérgico, estiramiento auricular y aumento de volúmenes diastólicos por expansión del volumen intravascular (5).

El tratamiento de las arritmias cardíacas durante la gestación, ha sido objeto de estudio respaldado por varias sociedades médicas, sin embargo siguen existiendo dudas por la preocupación del bienestar tanto de la madre como del feto; cabe recalcar que todos los fármacos deben considerarse tóxicos porque atraviesan la barrera hematoplacentaria o se excretan en la leche materna. El tratamiento de la taquicardia supraventricular paroxística en mujeres gestantes aprobado por la FDA son el verapamilo, adenosina, propranolol o metoprolol (1).

Objetivo

Describir el caso clínico de una paciente gestante con patología cardíaca compatible con Síndrome de Wolff Parkinson White en tratamiento con fármaco beta bloqueador.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

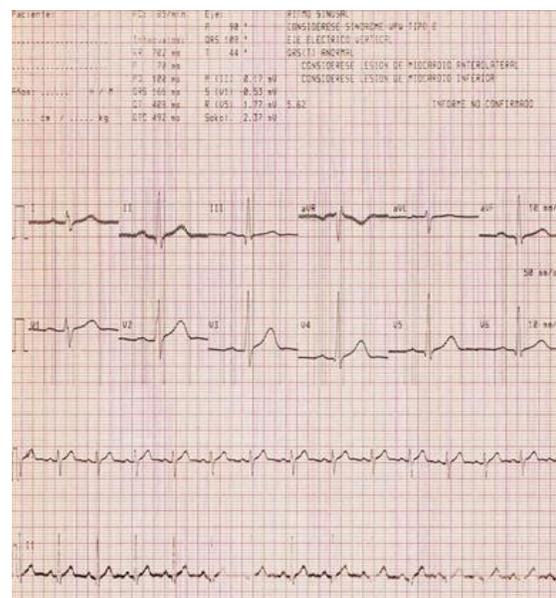
Resultados

Descripción del caso: Se trata de una paciente sexo femenino de 17 años, con antecedente de Síndrome de Wolff Parkinson White (WPW) diagnosticado hace 2 años 7 meses (figura 1), en tratamiento con Carvedilol 6,25mg una vez al día con control periódico con cardiólogo; con antecedentes de menarquia a los 14 años, ciclo menstruales irregulares, no dismenorrea, inicio de vida sexual a los 15 años, aborto previo, amenorrea de dos meses. Refiere que hace 15 días presentó palpitaciones de inicio aleatorio acompañadas de sudoración, astenia y vértigo periférico, mismo cuadro que cedió luego de 15 minutos de reposo en decúbito dorsal.

Al momento del examen físico de la primera consulta presenta signos vitales normales, se observa abdomen gestante con fondo uterino de 16 cm, se realiza doppler manual con captación de frecuencia cardíaca fetal de 142 latidos por minuto (lpm), resto de examen físico normal. Ante estos hallazgos se le envía a realizar exámenes de laboratorio para confirmar embarazo.

Paciente acude a control subsecuente de embarazo (24 semanas de gestación) con resultado de exámenes de laboratorio dentro de parámetros normales (tabla 1), refiere palpitaciones, acompañadas de sudoración, astenia y vértigo de una hora de evolución para lo cual se automedica 6,25 mg de carvedilol adicional a la dosis habitual sin mejoría. Al momento Score MAMA 3 a expensas de la frecuencia cardíaca (200-220 lpm) por lo que se la traslada con toda las medidas primarias a unidad de mayor capacidad resolutive para estabilización y valoración por cardiólogo, el cual suspende medicación habitual e inicia Atenolol 50 mg una vez al día hasta finalización del embarazo, explica posibles efectos adversos fetales y continuar con controles prenatales y por patología de base con cardiología.

Figura 1. Electrocardiograma con intervalo PR corto, taquicardia y onda delta sugerente de síndrome de Wolff Parkinson White



Fuente: Foto de informe original de Archivo Centro de Salud Chibunga

Tabla 1. Descripción de exámenes de laboratorio

Biometría Hemática y Química Sanguínea		Serología		Otros	
Leucocito	7,5 U/L	VIH	Negativo	Examen Elemental de Orina	Negativo
Neutrófilos	52%	VDRL	Negativo	Proteinuria en tirilla	Negativa
Basófilos	6,40%	Toxoplasma Ig M	Negativo		
Linfocitos	34,60%	Toxoplasma Ig G	Negativo		
Hemoglobina	12,4 mg/dl	Chagas	Negativo		
Hematocrito	38,2 %	Paludismo	Negativo		
Plaquetas	254000 U/dl				
Tipo sanguíneo	O +				
beta HCG	Positiva				
Cualitativa					
Creatinina	0,7				
Glucosa en ayur	72				

Fuente: Elaboración propia de los autotes

Discusión

El síndrome de Wolff-Parkinson-White es parte de los llamados síndromes de preexcitación, considerándose una anomalía congénita que en más de la mitad de los casos cursa sin sintomatología, se puede poner de manifiesto clínicamente por palpitaciones, mareo, síncope, disnea; lo que en el contexto de un embarazo podría representar un obstáculo para su diagnóstico específico, sin embargo en el caso expuesto se tiene un diagnóstico previo al periodo de gestación lo que podría facilitar la orientación del manejo en el caso de presentación de los síntomas descritos durante el embarazo. Para confirmar el diagnóstico es imprescindible el electrocardiograma en donde se observa un patrón característico conocido como patrón de Wolff-Parkinson-White (WPW), aunque también podríamos encontrar taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular paroxística e incluso fibrilación auricular o flutter auricular(5,6).

El patrón de Wolff-Parkinson-White (WPW) resulta de una vía accesoria, el haz de Kent, que une directamente las aurículas con los ventrículos, sin pasar por el nodo auriculoventricular (AV). El miocardio ventricular se activa temprano como resultado de esta vía de derivación, antes de la activación a través del nodo AV normal / vía de

His-Purkinje dando como resultado cambios característicos (intervalo PR corto, onda delta, QRS ancho) como los que se observan en el electrocardiograma de la figura 1(7).

Valiéndonos del electrocardiograma podemos además determinar el tipo de patrón QRS en los pacientes con WPW, mismo que depende de si la activación por la vía accesoria anómala proviene del lado izquierdo o derecho. En el caso presentado tenemos un patrón QRS tipo A observándose ondas delta ascendentes en las derivaciones de V1-V3 lo que nos indica que la vía de derivación proviene del lado izquierdo (7).

La incidencia del síndrome de WPW en el embarazo es de 1.2 por 1,000 personas. Durante el embarazo se produce un aumento de los signos clínicos de la enfermedad en donde presumiblemente tienen un papel importante los estrógenos ya que se ha postulado que estos pueden aumentar la excitabilidad cardíaca, a esto se le suman los cambios hemodinámicos, hormonales, autonómicos y emocionales asociados con el embarazo (5,6).

La arritmia más frecuente durante la edad reproductiva es la taquicardia supraventricular paroxística, y el síndrome de WPW representa la mayoría de estas taquicardias por lo que resulta importante hacer una revisión del manejo

adecuado de esta patología durante el embarazo para de esta manera reducir al máximo posibles complicaciones tanto maternas como fetales (5).

El tratamiento del WPW en una mujer grávida no difiere de otra paciente no embarazada (9), si bien se deben sopesar mucho más el riesgo-beneficio de tratamientos farmacológicos, además de considerar la realización de ablación por cateterismo como método resolutivo definitivo por posterior al parto.

El tratamiento del WPW en su etapa más aguda comprende tanto la realización de maniobras vagales, así como el uso de verapamilo y/o adenosina (8) bien tolerados durante el embarazo (9,19). Si cursara con fibrilación auricular (FA) e inestabilidad hemodinámica, es de elección la cardioversión eléctrica con inocuos efectos sobre el feto (20); o la administración de procainamida IV (8) en pacientes más estables, siendo seguros mientras no sean de uso crónico (9,19).

En pacientes no grávidas la resolución definitiva es la ablación con catéter, tiene una eficacia alrededor del 90% y una recurrencia menor del 5% (8); pero en las pacientes embarazadas este procedimiento se difiere hasta terminación del embarazo, exceptuando casos refractarios a tratamiento farmacológico que causen síntomas (20).

Por lo anteriormente explicado, el tratamiento farmacológico profiláctico cobra más importancia en aquellas pacientes con síntomas frecuentes y/o marcados, tema de difícil abordaje con múltiples aristas, sobre todo con respecto a la seguridad del producto en gestación que es el punto que más dudas despierta. Pocos son los estudios controlados que comparen fármacos profilácticos para WPW: se han descrito el uso de propafenona, flecainida, sotalol y amiodarona con eficacia superiores al 70%(9,11). En el embarazo, el uso de flecainida no ha sido asociada a casos de malformaciones congénitas, además de nulos o inexistentes efectos electro-cardiológicos o hemodinámicos en el producto, y es incluso usada para el tratamiento de arritmias fetales (9,10) aun cuando logra pasar a la placenta; la propafenona carece de estudios de seguridad en el embarazo y su uso es más bien limitado en este contexto, y por otro lado el sotalol es aparentemente seguro, pero

es de segunda opción por sus posibles efectos en la prolongación del intervalo QT (19). Es por tanto la flecainida el fármaco de elección en el embarazo, pero su uso es limitado en nuestro país al no estar incluidos en el cuadro básico de medicamentos hasta la última edición realizada en 2019, exceptuando la amiodarona que por sus efectos adversos lo hace poco elegible.

Dentro de nuestro caso, ya había sido tratada desde hace 2 años con carvedilol, cuyo uso dentro de WPW está poco descrito (aunque se intuye tiene un efecto similar a otros betabloqueantes) y desde la semana 24 con atenolol hasta el final de la gestación. Ambos actúan disminuyendo la conducción AV y el riesgo de taquicardias por reentrada, siempre y cuando no estén asociadas a FA y la vía accesoria no permita la conducción rápida anterógrada, lo que hace que algunas fuentes las contraindique para WPW por sus posibles complicaciones en estos casos(12).

Con respecto a la seguridad en el embarazo de los fármacos usados, la FDA cataloga como categoría C al carvedilol y como D al atenolol. Sus posibles efectos adversos son mejor descritos en su uso como antihipertensivos en el embarazo donde han sido mayormente estudiados: la información sobre su posible efecto teratogénico es limitada y la FDA ha catalogado en categoría B a la gran mayoría de beta bloqueantes basados en estudios experimentales en animales o estudios no concluyentes en humanos (13). En el caso particular del atenolol, se ha encontrado una asociación del uso de este fármaco con peso e índice ponderal bajo al nacimiento, parto prematuro (14), añadido a otros efectos reportados en otros beta bloqueadores como defectos cardíacos, labio leporino/paladar hendido e hipospadias con su uso en el primer trimestre (21) o el riesgo potencial de bradicardia e hipoglucemia neonatal al nacimiento (15), siendo usado durante el último trimestre, incluyendo labetalol (16). Sin embargo, existen varios estudios que muestran resultados benignos para el feto durante su uso en el primer trimestre (13,17), asociaciones entre defectos cardíacos que desaparecen al ser ajustados por la edad materna, el IMC y comorbilidades (18), aunque un estudio mostró una mayor probabilidad de displasia renal

multiquística con el uso de bloqueadores alfa y beta combinados (13). Finalmente, cabe recalcar que las categorías implementadas por la FDA son una clasificación simplificada, y que mientras el beneficio potencial de los fármacos supere los riesgos (exceptuando la categoría X) pueden administrarse individualizando el tratamiento, así como la necesidad o la situación lo requiera (15), que en nuestro país y nuestro medio cobra mayor importancia por las limitaciones a las que nos enfrentamos día a día y donde el profesional de salud tiene que buscar el mejor tratamiento para sus pacientes “con el mínimo daño, con el máximo beneficio”.

Conclusión

La evidencia científica sobre el uso de betabloqueantes y su seguridad durante el embarazo continúa siendo motivo de estudio debido a las contradicciones entre algunos estudios y nuevos descubrimientos que se han realizado en los últimos años, por lo que en los próximos años se necesitará de nuevas investigaciones que permitan esclarecer este punto.

Todo tratamiento, ya sea farmacológico o no farmacológico debe ser individualizado y evaluado en su riesgo-beneficio que permita obtener el mejor resultado tanto para la madre como para el feto.

La flecaínida es el mejor fármaco opcionado para el tratamiento de WPW en paciente gestantes de acuerdo a la evidencia citada.

Conflicto de interés: Ninguno

Referencias bibliográficas

1 Dieste-Pérez P, Arrieta-Bretón S, Hernández-Hernández J. Taquicardia supraventricular en gestante a término: a propósito de un caso. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2015 [Citado el 26 Feb 2020];83:561-568.

2 Luchinetti, D., Parma, G., Escardó, M. and Sotero, G. (2020). Síndrome de Wolff Parkinson White y embarazo. *Rev Med Urug*, [online] 27(4), pp.265-271. Available at: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v27n4/v27n4a07.pdf> [Accessed 27 Feb. 2020].

3 Sumalatha, B., Jyotsna, M. and Indrani, G. (2017). Electrocardiographic Changes during Normal Pregnancy. *Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women WINCARS*, [online] 02(03), pp.035-038. Available at: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0037-1606853.pdf> [Accessed 27 Feb. 2020].

4 Muñoz Ortiz, E., Fernando Agudelo, J., Velásquez, J., Arévalo, E. and Gándara Ricardo, J. (2018). Ablación de taquicardia supraventricular resistente a terapia médica y a cardioversión eléctrica en una gestante. *Revista Colombiana de Cardiología*, [online] 25(1), pp.83.e1-83.e6. Available at: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0120563317300621&r=203> [Accessed 27 Feb. 2020].

5 A Shora, S Gurkoo, A Farooqi, M Qazi, W Nisa. (2007). Anaesthetic management of Wolff Parkinson White syndrome for caesarean section. *The Internet Journal of Anesthesiology*, [online] 16(2), pp.1-4. Available at: <https://print.ispub.com/api/0/ispub-article/11681> [Accessed 27 Feb. 2020].

6 Ahmad A, Jamjute P, Bickerton N. Wolff-Parkinson syndrome in pregnancy: risks and management dilemmas—a review of literature. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* [Internet]. 2008 [Citado el 26 Feb 2020]; (3): 123-126. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11296-008-0075-3>

7 Prutkin JM, Goldberg AL, Saperia GM. ECG tutorial: Preexcitation síndromes. *UpToDate* [Internet]. 2020 [Citado el 26 Feb 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/ecg-tutorial-preexcitation-syndromes?search=SHORT%20PR%20INTERVAL%20PREGNANCY&source=search_result&selectedTitle=2~39&usage_type=default&display_rank=2#H2

8 Almendral Garrote J, González Torrecilla E, Atienza Fernández F, Vigil Escribano D, Arenal Maiz Á. Tratamiento de los pacientes con preexcitación ventricular. *Revista Española de*

- Cardiología [Internet]. 2004;57(9):859-868. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-tratamiento-los-pacientes-con-preexcitacion-articulo-13065654>.
- 9 Luchinetti Leticia, Parma Gabriel, Escardó Margarita, Sotero Gonzalo. Síndrome de Wolff Parkinson White y embarazo. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2011 Dic [citado 2020 Mar 01] ;27(4): 265-271. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902011000400007&lng=es.
- 10 Chauveau S, Le Vasseur O, Morel E, Dulac A, Chevalier P. Flecainide is a safe and effective treatment for pre-excited atrial fibrillation rapidly conducted to the ventricle in pregnant women: a case series. *European Heart Journal - Case Reports.* 2019;3(2):1-7.
- 11 Helton M. Diagnosis and Management of Common Types of Supraventricular Tachycardia. *Am Fam Physician* [Internet]. 2015;92(9):793-802. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2015/1101/p793.html>
- 12 Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos. *European Heart Journal* [Internet]. 2004;25(15):1341-1362. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-documento-consenso-expertos-sobre-bloqueadores-articulo-13070510>
- 13 Bergman J, Lutke L, Gans R, Addor M, Barisic I, Cavero-Carbonell C et al. Beta-Blocker Use in Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Case-Malformed Control Study. *Drug Safety* [Internet]. 2017;41(4):415-427. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5878198/>
- 14 Lydakis C, Lip G, Beevers M, Beevers G. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *American Journal of Hypertension* [Internet]. 1999;12(6):541-547. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371362>
- 15 Yaksh A, Does L, Lanters E, Groot N. Pharmacological Therapy of Tachyarrhythmias During Pregnancy. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* [Internet]. 2016;5(1):41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940191/>
- 16 Bateman B, Paterno E, Desai R, Seely E, Mogun H, Maeda A et al. Late Pregnancy Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *PEDIATRICS* [Internet]. 2016;138(3):e20160731-e20160731. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005024/>
- 17 Bateman B, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M et al. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2018;169(10):665. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854680/>
- 18 Duan L, Ng A, Chen W, Spencer H, Nguyen J, Shen A et al. β -Blocker Exposure in Pregnancy and Risk of Fetal Cardiac Anomalies. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2017;177(6):885. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818837/>
- 19 Alberca Vela T, Palma Amaro J, García-Cosío Mir F. Arritmias y embarazo. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 1997;50(11):749-759. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-X0300893297005418>
- 20 Muñoz Ortiz E, Agudelo J, Velásquez J, Arévalo E. Arritmias en la paciente embarazada. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2017;24(4):388-393. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563316302856>
- 21 Yakoob M, Bateman B, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin J, Goodman J et al. The Risk of Congenital Malformations Associated With Exposure to β -Blockers Early in Pregnancy. *Hypertension* [Internet]. 2013;62(2):375-381. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086784/>