

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Ensayo aleatorizado de ivabradina en pacientes con síndrome de taquicardia postural ortostática hiperadrenérgica



Pam R. Taub, MD,^{a,*} Adena Zadourian, BS,^{a,*} Hannah C. Lo, BS,^a Cameron K. Ormiston, BS,^a Shahrokh Golshan, PHD,^b Jonathan C. Hsu, MD, MAS^a

RESUMEN

ANTECEDENTES El síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO) es un trastorno complejo, con múltiples facetas, que causa un deterioro de la capacidad funcional y de la calidad de vida. Los tratamientos farmacológicos actualmente existentes son limitados.

OBJETIVOS En este estudio se investigó el efecto de la ivabradina (un bloqueante selectivo del canal I_{funny} en el nódulo senoauricular) sobre la frecuencia cardíaca, la calidad de vida (CdV) y las concentraciones de noradrenalina (NA) en plasma, en pacientes con un STPO hiperadrenérgico, definido por una NA en plasma > 600 pg/ml y un resultado anormal de la prueba realizada en la mesa basculante.

MÉTODOS Un total de 22 pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante completaron un ensayo clínico aleatorizado, de grupos cruzados, doble ciego y controlado con placebo de la ivabradina. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a tratamiento con ivabradina o con un placebo durante 1 mes, y luego se realizó un cruce del tratamiento para cambiar al otro grupo de tratamiento durante el mes siguiente. Se evaluó la frecuencia cardíaca, la CdV y las concentraciones de NA en plasma en la situación inicial y al final de cada mes de tratamiento.

RESULTADOS La edad media fue de $33,9 \pm 11,7$ años, el 95,5% de los pacientes fueron mujeres ($n = 21$) y el 86,4% fueron blancos ($n = 23$). Hubo una reducción significativa de la frecuencia cardíaca al comparar la ivabradina con el placebo ($p < 0,001$). Los pacientes refirieron mejoras significativas de la CdV evaluada con el cuestionario *RAND 36-Item Health Survey 1.0* en lo relativo a la función física ($p = 0,008$) y la función social ($p = 0,021$). Hubo una tendencia intensa a la reducción de las concentraciones de NA al ponerse de pie con el tratamiento de ivabradina ($p = 0,056$). Los pacientes no presentaron ningún efecto secundario significativo, como la bradicardia o la hipotensión, con el tratamiento con ivabradina.

CONCLUSIÓN La ivabradina es segura y eficaz para mejorar de forma significativa la frecuencia cardíaca y la CdV en los pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante. (*J Am Coll Cardiol* 2021;77:861-71) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDivision of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of California, San Diego, California, Estados Unidos; y ^bDepartment of Psychiatry, University of California, San Diego, California, Estados Unidos. *La Dra. Taub y la Sra. Zadourian contribuyeron por igual en este trabajo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 27 de julio de 2020; original revisado recibido el 7 de diciembre de 2020, aceptado el 14 de diciembre de 2020.

El síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO) es un trastorno clínico multisistémico complejo y mal conocido, que afecta predominantemente a las mujeres. En la mayoría de los casos se trata de mujeres caucásicas jóvenes (1,2) y se estima que la prevalencia actual del síndrome es de entre 500.000 y 3 millones de pacientes en el conjunto de Estados Unidos (2). Los pacientes con STPO presentan una amplia variedad de síntomas debilitantes (2-4). Al adoptar una posición de bipedestación tras estar en decúbito supino, muestran un aumento de la frecuencia cardiaca de 30 latidos/min. Esto se acompaña con frecuencia de aturdimiento, palpitaciones, disnea, cefaleas y casi-síncope (3-8). Este aumento postural de la frecuencia cardiaca causa una fatiga y debilidad extremas, que provocan un deterioro de la capacidad de los pacientes de permanecer de pie y realizar las tareas diarias. En última instancia, ello reduce la capacidad funcional y la calidad de vida (CdV) del paciente. Estos síntomas pueden mejorar cuando el paciente vuelve a adoptar una posición recostada (2). Lamentablemente, muchos pacientes llegan a quedar encamados a causa de la eficacia limitada de los tratamientos actuales.

Actualmente se considera que el STPO tiene 5 subtipos distintos: 1) hiperadrenérgico; 2) neuropático; 3) hipovolémico; 4) relacionado con la hiperomotilidad articular; y 5) relacionado con la inmunidad. Sin embargo, estos subtipos no son mutuamente excluyentes, puesto que los síntomas y los tratamientos a menudo se solapan. El subtipo hiperadrenérgico, que constituye hasta un 50% de los STPO (5), se caracteriza por una activación anormal del sistema nervioso simpático. El cuerpo se encuentra en un modo de "lucha o huida" constante, lo cual da lugar a respuestas anormales, como la elevación de la frecuencia cardiaca y la reducción de la perfusión de los órganos. En el subtipo hiperadrenérgico, las concentraciones de noradrenalina (NA) en plasma en decúbito supino y en bipedestación están notablemente elevadas, en comparación con las de los pacientes sanos. En las personas sanas se ha descrito que la NA plasmática en decúbito supino es de aproximadamente 200 pg/ml y aumenta al doble, llegando a entre 400 y 500 pg/ml, con la bipedestación (9-11). Sin embargo, en los pacientes con STPO, las concentraciones de NA pueden triplicarse o cuadruplicarse con la bipedestación (405 a 1207 pg/ml) (2,10,11).

En la actualidad no hay ninguna recomendación de clase I para el tratamiento del STPO (3,5,12). La ivabradina tiene un mecanismo de acción único y selectivo, que bloquea específicamente el canal I_{funny} en el nódulo senoauricular (SA), con la consiguiente reducción de la frecuencia cardiaca de forma directa, sin disminución de la presión arterial (PA). El estudio SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*) puso de manifiesto que la ivabradina reduce las hospitalizaciones

por insuficiencia cardiaca gracias a la reducción de la frecuencia cardiaca (13). Los investigadores del ensayo SHIFT plantearon la hipótesis de que la reducción aislada de la frecuencia cardiaca sin disminución de la PA que se obtiene con la ivabradina reduce la carga del ventrículo izquierdo y revierte el remodelado cardíaco adverso que contribuye a producir la insuficiencia cardiaca (14). En los Estados Unidos, la ivabradina ha sido autorizada por la *Food and Drug Administration* para los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica con una recomendación de clase IIa con objeto de reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (15,16). Aunque la ivabradina tiene una recomendación de clase IIa para el empleo en la taquicardia sinusal inapropiada, en la actualidad las guías no incluyen su uso para el STPO (5).

La ivabradina puede ser especialmente útil en los pacientes con un componente de STPO hiperadrenérgico al inhibir selectivamente el nódulo SA y reducir la frecuencia cardiaca. Múltiples estudios pequeños y presentaciones de casos (17-29) han mostrado ya anteriormente un potencial prometedor de la ivabradina para el STPO. Hemos llevado a cabo el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados, en el que pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante iniciaron un tratamiento con ivabradina en comparación con un placebo.

MÉTODOS

Este estudio clínico fue aprobado por el comité de ética de investigación de la *University of California*, San Diego y se registró en *ClinicalTrials.gov* (NCT03182725). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

DEFINICIONES. El STPO es un trastorno clínico que se clasifica por la presencia de: 1) síntomas aparecidos al ponerse de pie, consistentes en aturdimiento, palpitaciones, temblores, debilidad, visión borrosa y fatiga; 2) aumento de la frecuencia cardíaca ≥ 30 latidos/min tras el cambio postural para pasar de la posición recostada a la vertical, en un plazo de 10 minutos al permanecer de pie; y 3) ausencia de hipotensión ortostática (3,5,8,30). El STPO hiperadrenérgico, que es un subtipo de STPO, se define como una elevación de la NA > 600 pg/ml con la bipedestación y un aumento de la PA sistólica de > 10 mm Hg cuando se permanece de pie durante un período de 10 min (5). Nosotros no utilizamos el criterio de la PA sistólica, ya que observamos clínicamente que muchos pacientes presentaban subtipos solapados (por ejemplo, el subtipo hiperadrenérgico y el hipovolémico, lo cual da lugar a una ausencia de aumento de la PA sistólica). Para

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CdV = calidad de vida

HUTT = prueba de basculación en posición de Trendelenburg invertida

MCVO = monitorización de constantes vitales ortostática

NA = noradrenalina

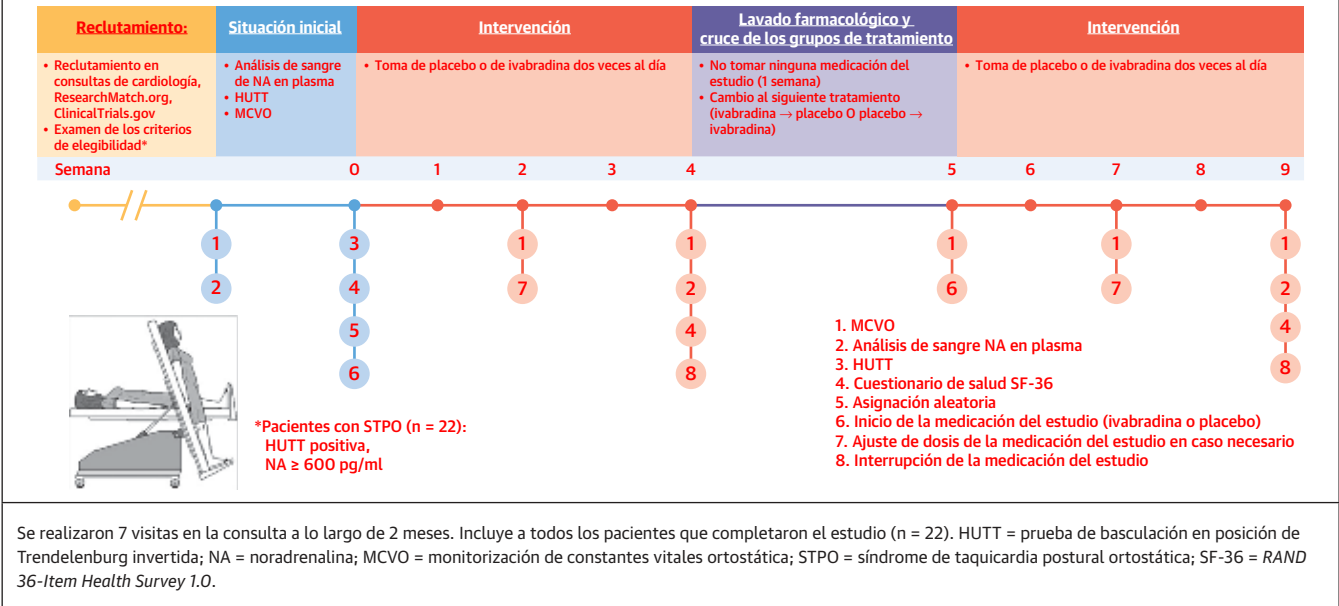
PA = presión arterial

SA = nódulo senoauricular

SF-36 = RAND 36-Item Health Survey 1.0

STPO = síndrome de taquicardia postural ortostática

FIGURA 1. Resumen del diseño del estudio



la inclusión en el estudio se exigió la existencia de una prueba de basculación en posición de Trendelenburg invertida (HUTT) con resultado positivo (aumento de frecuencia cardiaca ≥ 30 latidos/min) y de una determinación de la NA (≥ 600 pg/ml).

DISEÑO DEL ESTUDIO. El diseño del estudio se presenta en la **figura 1**. Se utilizó un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados, según el cual los pacientes con un STPO hiperadrenérgico aptos para la inclusión en el estudio iniciaron un tratamiento con ivabradina o con placebo durante 1 mes, pasaron luego a un período de lavado farmacológico de 1 semana, y luego cambiaron al otro grupo de tratamiento también durante 1 mes (**figura 1**). La participación en el estudio tuvo una duración de aproximadamente 2,5 meses, con 7 visitas en la consulta.

ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO. Todos los pacientes que completaron el estudio tomaron tanto ivabradina como placebo, pero en momentos diferentes. El orden en el que recibieron el tratamiento, es decir, en primer lugar ivabradina o en primer lugar placebo, se asignó de forma aleatoria mediante una tabla de aleatorización a través de Internet que proporcionó el estadístico del estudio (S.G.). Se ocultó la identificación del tratamiento y el orden de empleo tanto al equipo de investigación como a los pacientes. Tras haber completado el estudio o haberlo abandonado prematuramente, se retiró el enmascaramiento aplicado a los pacientes.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES. El examen de selección y el reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo en

las consultas de cardiología de la *University of California*, San Diego, entre los años 2018 y 2020. Se incluyó a pacientes de entre 18 y 65 años de edad con un diagnóstico de STPO hiperadrenérgico, definido por una concentración de NA en bipedestación en la situación inicial > 600 pg/ml (5) y un aumento de la frecuencia cardiaca > 30 latidos/min en la HUTT. Se excluyó a los pacientes con una frecuencia cardiaca en reposo < 60 latidos/min, fibrilación auricular o taquicardia supraventricular. Se excluyó también a las mujeres embarazadas o en período de lactancia. Las mujeres en edad fértil debían utilizar un método anticonceptivo durante el estudio. Los pacientes que estaban siendo tratados con medicaciones como moduladores de la frecuencia cardiaca (betabloqueantes, calcioantagonistas), inhibidores de colinesterasa (piridostigmina), vasoconstrictores (midodrina, octreótida, droxidopa, estimulantes), simpaticolíticos (clonidina, metildopa) o fármacos que aumentaban el volumen sanguíneo (fludrocortisona, desmopresina, suplementos de sal) para los síntomas del STPO debían pasar un periodo de lavado farmacológico de 1 semana antes de la visita del examen de selección inicial para el estudio. Aunque los pacientes presentaron síntomas de intolerancia ortostática, ninguno de ellos tenía hipotensión ortostática en el momento de la inclusión.

PRUEBA DE BASCULACIÓN EN POSICIÓN DE TRENDELENBURG INVERTIDA. La HUTT se llevó a cabo por las mañanas tras 8 horas en ayunas y la realizaron médicos del estudio (J.C.H. y P.R.T.) en la visita inicial. Se llevó a cabo una monitorización continua de la frecuencia cardiaca y la PA. Se indicó a los pacientes que notificaran

TABLA 1. Parámetros demográficos y características de los pacientes en la situación inicial

	Aleatorizados a placebo primero (n = 16)	Aleatorizados a ivabradina primero (n = 6)
Edad, años	35,6 ± 10,6	29,3 ± 14,4
Peso, libras	142,7 ± 38,6	142,8 ± 32,4
Índice de masa corporal, kg/m ²	24,1 ± 7,1	22,3 ± 4,7
Sexo		
Mujeres	15	6
Hombres	1	0
Raza		
Blancos	13	6
Mixtos	2	0
Desconocida	1	0
Origen étnico		
Caucásicos	1	0
Europeos, no hispanos	5	6
Hispanos	1	0
No hispanos	3	0
Otros, no hispanos	4	0
Desconocido	1	0
Desconocido, no hispano	1	0
Noradrenalina, pg/ml		
Decúbito supino	513,6 ± 149,4	328,8 ± 96,0
Bipedestación	1143,4 ± 351,7	842,3 ± 221,7
Frecuencia cardiaca, latidos/min		
Decúbito supino	77,4 ± 13,4	74,8 ± 14,9
Bipedestación	101,1 ± 19,0	111,2 ± 14,2
Presión arterial sistólica, mmHg		
Decúbito supino	121,8 ± 17,2	115,8 ± 11,8
Bipedestación	122,9 ± 24,7	117,3 ± 12,5
Presión arterial diastólica, mmHg		
Decúbito supino	78,8 ± 13,8	76,2 ± 14,5
Bipedestación	82,3 ± 16,9	78,8 ± 9,9

Los valores corresponden a media ± DE o n. n = 22 pacientes que completaron el estudio.

cualquier síntoma que presentaran. El resultado de la HUTT era anormal si los pacientes presentaban un aumento de la frecuencia cardiaca de como mínimo 30 puntos respecto al valor inicial y experimentaban síntomas de intolerancia ortostática (5,31).

DETERMINACIÓN DE LA NORADRENALINA. Para determinar las concentraciones plasmáticas de NA, los pacientes permanecían en una sala oscura y en silencio, en posición de decúbito supino, durante 15 minutos. Al final de este periodo de 15 minutos se realizaba la extracción de sangre. A continuación se indicaba a los pacientes que permanecieran de pie durante otros 15 minutos, y se repetía entonces la extracción de sangre (4,6). Las muestras de sangre se recogieron en tubos de vacío con heparina y litio enfriadas, para la batería de análisis de catecolaminas. Se separó el plasma mediante centrifugación refrigerada y se congeló en un plazo de una hora tras la obtención. Las muestras se analizaron con el empleo de cromatografía líquida de alta resolución cuantitativa. Se determinaron las concentraciones de NA en plasma en la situación inicial, después de un mes de administración de ivabradina y después de un mes de administración de placebo.

INTERVENCIÓN. Después de la asignación aleatoria, los pacientes iniciaron el tratamiento con una dosis de 5 mg

de ivabradina o de placebo dos veces al día. En 6 casos, se inició un tratamiento con una dosis inferior, modificada, de 2,5 mg dos veces al día, como consecuencia de la evaluación de la monitorización de constantes vitales ortostática (MCVO) del paciente realizada por el investigador principal (P.R.T.). Se indicó a los pacientes que tomaran la medicación con las comidas, con una dosis por la mañana y una dosis por la noche. Al cabo de 2 semanas, los pacientes regresaron para una MCVO, con objeto de que el investigador principal (P.R.T.) pudiera determinar si eran necesarios ajustes de la dosis. Para la realización de la MCVO, los pacientes permanecían primero en decúbito supino durante un mínimo de 3 minutos para establecer unos valores iniciales. Al final del período de 3 minutos, se determinaba la frecuencia cardiaca y la PA. A continuación, los pacientes permanecían de pie durante como mínimo 3 min, y se determinaba su frecuencia cardiaca y su PA en bipedestación.

La dosis de la medicación se modificó en función de la respuesta de la frecuencia cardiaca del paciente y de la tolerabilidad de la dosis que estaban tomando. Si la frecuencia cardiaca en reposo en decúbito supino era > 70 latidos/min, se aumentaba la dosis a 7,5 mg dos veces al día (o a 5 mg dos veces al día en el caso de los pacientes que habían iniciado el tratamiento con una dosis de 2,5 mg). Si la frecuencia cardiaca en reposo en

TABLA 2. Efecto de la ivabradina sobre la frecuencia cardíaca

	Situación inicial	Ivabradina	Placebo	Valor de p	D de Cohen	IC del 95%
Frecuencia cardíaca en decúbito supino, latidos/min	73,6 ± 11,7	64,9 ± 6,5	77,5 ± 12,8	0,001*	1,26	0,706-1,820
Frecuencia cardíaca en bipedestación, latidos/min	95,1 ± 16,8	77,9 ± 9,3	94,2 ± 16,2	0,001*	1,05	0,544-1,58
Cambio de la frecuencia cardíaca (bipedestación frente a decúbito supino), latidos/min	21,4 ± 15,3	13,1 ± 8,6	17,0 ± 10,4	0,001*	0,753	0,300-1,250

La ivabradina reduce significativamente la frecuencia cardíaca en comparación con el placebo ($p < 0,001$). La ivabradina reduce también significativamente la elevación de la frecuencia cardíaca al ponerse de pie ($p = 0,001$) en comparación con el valor inicial, con una interacción bidireccional del tratamiento y la posición corporal. Los parámetros se presentan en forma de media ± DE. Valores de p para la comparación de los valores medios de los parámetros con placebo frente a ivabradina. $n = 22$. *Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

IC = intervalo de confianza.

decúbito supino era < 70 latidos/min, no se aumentaba la dosis. Todos los ajustes de dosis los llevó a cabo el investigador principal del estudio (P.R.T.). A las 2 semanas de la visita de ajuste de dosis inicial, los pacientes regresaron a la consulta para una nueva determinación de la NA en sangre y para repetir la MCVO. En esa visita, los pacientes interrumpieron la medicación e iniciaron un período de lavado farmacológico de 1 semana. Al finalizar este período de lavado farmacológico, regresaron a la consulta para iniciar el segundo mes de tratamiento. Como parte del diseño de grupos cruzados, los pacientes tratados con el placebo pasaron a un tratamiento con ivabradina, mientras que los pacientes tratados con ivabradina pasaron a ser tratados con placebo. Se siguió el mismo protocolo que se ha descrito para la visita de ajuste de dosis a las 2 semanas y para la visita final al completar el mes de tratamiento.

La CdV se evaluó con el cuestionario *RAND 36-Item Health Survey 1.0* (SF-36) en el momento de la inclusión en el estudio (evaluación inicial), al final del mes de tratamiento con placebo y al final del mes de tratamiento con ivabradina. Las preguntas del SF-36 se subdividieron en 8 categorías distintas: función física, salud física, problemas emocionales, vitalidad, bienestar emocional, función social, dolor y salud general.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El criterio de valoración principal fue el cambio de la frecuencia cardíaca después

de 1 mes de tratamiento con ivabradina. El criterio de valoración secundario fue el cambio de la CdV notificada por el propio paciente tras evaluarla con el cuestionario SF-36 después de 1 mes de tratamiento con ivabradina. Como criterio de valoración exploratorio, se evaluaron también los cambios de la concentración de NA en plasma después de 1 mes de tratamiento con ivabradina. Se evaluó la frecuencia cardíaca, la CdV y la concentración de NA en 3 puntos temporales de valoración: situación inicial, final del mes de tratamiento con placebo y final del mes de tratamiento con ivabradina.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS. Se utilizó una estadística descriptiva junto con gráficos exploratorios, con los valores de frecuencias, medias, DE, gráficos de cajas y bigotes (*box and whisker plots*), diagramas de tallos y hojas (*stem and leaf diagrams*) y diagramas de dispersión de puntos, para evaluar la distribución normal de los datos en función de la presencia de asimetrías y/o valores atípicos. Se calculó asimismo la puntuación z para la asimetría y la curtosis en todos los parámetros de valoración. Se observó la presencia de asimetría en las siguientes variables: fase previa (cambio de frecuencia cardíaca), situación inicial (salud física, índice de masa corporal), fase de placebo (NA en decúbito supino), fase de lavado farmacológico (presión arterial sistólica en bipedestación), fase de ajuste de dosis de tratamiento activo (presión arterial sistólica en bipedestación) y fase de tratamiento activo

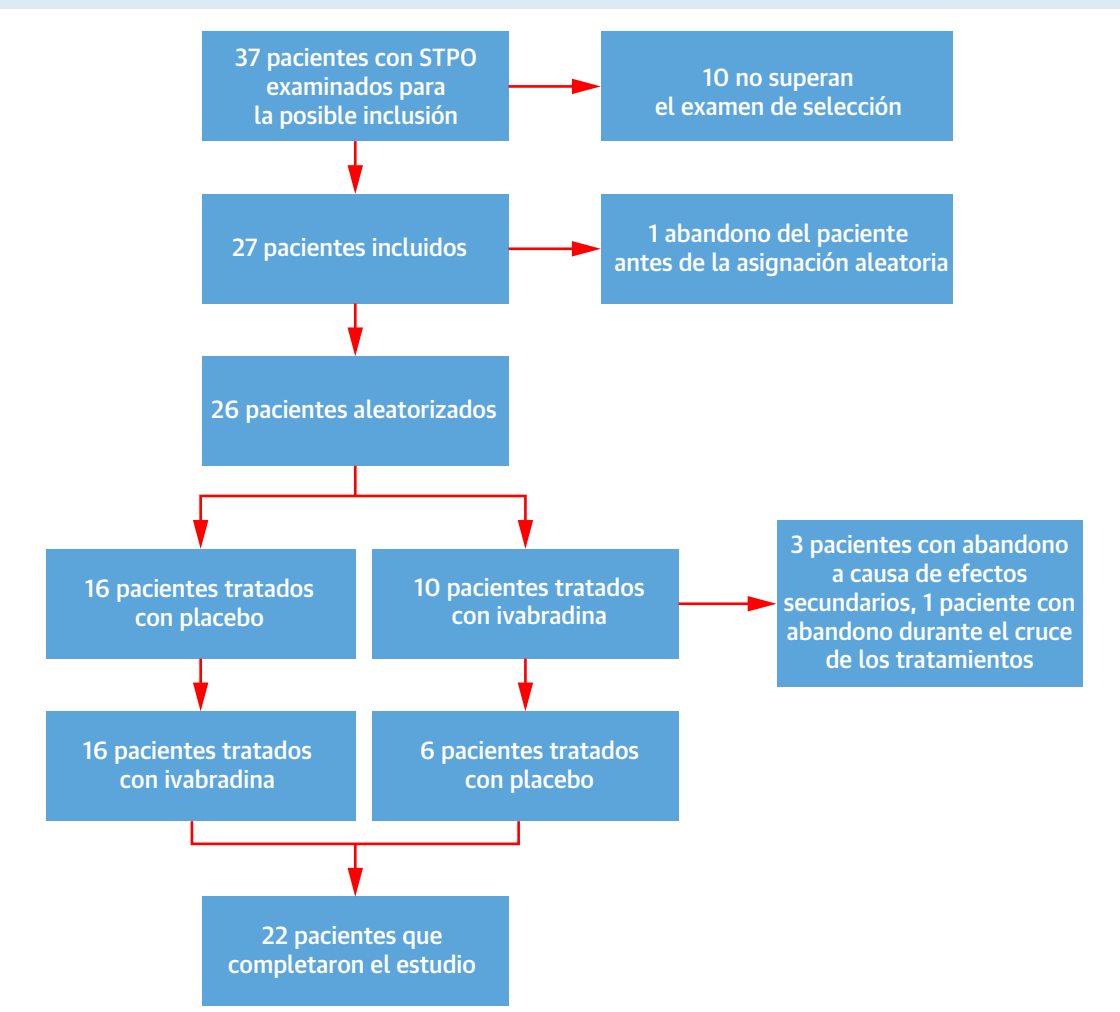
TABLA 3. Efecto de la ivabradina en la calidad de vida (SF-36)

	Situación inicial	Ivabradina	Placebo	Valor de p	D de Cohen	IC del 95%
Función física	41,6 ± 21,9	53,4 ± 27,0	44,1 ± 22,4	0,008*	0,570	0,308-0,894
Salud física	13,1 ± 23,5	38,9 ± 40,0	26,1 ± 34,3	0,159	0,223	0,000-0,575
Problemas emocionales	53,4 ± 45,0	62,1 ± 43,2	57,2 ± 44,7	0,567	0,000	0,000-0,378
Vitalidad	19,0 ± 16,9	30,8 ± 24,4	23,8 ± 20,5	0,102	0,289	0,000-0,628
Bienestar emocional	61,9 ± 16,5	63,9 ± 17,4	60,0 ± 18,8	0,104	0,286	0,000-0,626
Función social	43,2 ± 28,7	56,6 ± 31,1	43,8 ± 27,3	0,021*	0,477	0,228-0,800
Dolor	48,7 ± 33,2	53,4 ± 30,9	49,2 ± 30,7	0,232	0,146	0,000-0,525
Salud general	33,5 ± 18,5	33,1 ± 19,3	32,7 ± 18,2	0,897	0,000	0,000-0,046

Los valores corresponden a media ± DE. Durante el tratamiento con ivabradina se observaron mejoras significativas de la función física ($p = 0,008$) y la función social ($p = 0,021$) en comparación con el placebo. Los valores de p corresponden a la comparación de los valores medios de los parámetros con placebo y con ivabradina. $n = 22$. *Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

IC = intervalo de confianza; SF-36 = *RAND 36-Item Health Survey 1.0*.

FIGURA 2. Diagrama de flujo con la distribución general de los pacientes desde el examen de selección inicial hasta la finalización del estudio



Se examinó para su posible inclusión a 37 pacientes, de los que 26 fueron incluidos en la asignación aleatoria y 22 completaron el estudio. STPO = síndrome de taquicardia postural ortostática.

(presión arterial sistólica en decúbito supino, presión arterial sistólica en bipedestación). Se aplicó una transformación logarítmica para normalizar la distribución de las siguientes variables: fase de lavado farmacológico (presión arterial sistólica en bipedestación), fase de tratamiento activo (presión arterial sistólica en decúbito supino, presión arterial sistólica en bipedestación) y situación inicial (salud física, índice de masa corporal). Los análisis finales de la frecuencia cardíaca y de la calidad de vida se repitieron utilizando los datos originales (sin transformación logarítmica) y utilizando métodos no paramétricos, con resultados similares. Todos los análisis que se presentan se llevaron a cabo con el formato original de los datos sin transformación logarítmica. Se evaluó la comparabilidad de los valores iniciales y del orden de los tratamientos mediante análisis de la varianza (ANOVA) para las variables continuas o mediante análisis

de χ^2 para las variables dicotómicas. Se examinaron los datos para detectar un posible sesgo debido a los abandonos, los datos no disponibles y el orden de los tratamientos. Se evaluó la posible existencia de un efecto residual/efecto del orden de los tratamientos con 2 métodos. En el primer método, se añadió el orden de los tratamientos como factor independiente al modelo de ANOVA de medidas repetidas (MR) y se evaluaron todas las interacciones. En el segundo método, se utilizó el enfoque de Wellek y Blettner (32). Ninguna de las interacciones o valores de la prueba de t de Student fue significativo, lo cual indicaba una ausencia de efecto residual o efecto del orden de los tratamientos. Las hipótesis se evaluaron con el empleo de un ANOVA-MR. Se utilizó un ANOVA-MR con 2 factores internos: 1) tratamiento con 2 niveles: placebo e ivabradina; y 2) posición corporal con 2 niveles: decúbito supino y bipedestación. El fac-

TABLA 4. Efecto de la ivabradina en las concentraciones de NA

	Situación inicial	Ivabradina	Placebo	Valor de p	D de Cohen	IC del 95%
NA en decúbito supino, pg/ml	459,43 ± 161,7	472,0 ± 219,3	523,4 ± 223,0	0,316	0,0493	0,000-0,625
NA en bipedestación, pg/ml	1046,0 ± 346,5	914,3 ± 358,5	1055,4 ± 371,2	0,076	0,337	0,000-0,829
Cambio de NA (bipedestación frente a decúbito supino), pg/ml	598,1 ± 316,2	442,3 ± 232,6	532,1 ± 259,0	0,056 0,030*	0,377	0,000-0,866

Los valores corresponden a media ± DE. Hubo una tendencia intensa a la reducción de la NA en plasma al ponerse de pie con el tratamiento de ivabradina en comparación con el de placebo (p = 0,056). La ivabradina redujo significativamente el cambio de la NA al pasar del decúbito supino a la bipedestación (p = 0,030) en comparación con el valor inicial, con una interacción bidireccional del tratamiento y la posición corporal. Los valores de p corresponden a la comparación de los valores medios de los parámetros con placebo y con ivabradina. n = 22 para la NA en decúbito supino; n = 21 para la NA en bipedestación y para el cambio de NA a causa de un error de laboratorio. *Estadísticamente significativo (p < 0,05).

IC = intervalo de confianza; NA = noradrenalina.

tor de posición corporal se anidó dentro del factor de tratamiento. Los modelos de ANOVA-MR con 1 factor interno de tratamiento se utilizaron cuando se comparaba tan solo 1 posición en los distintos tratamientos. Se estratificó también a los pacientes en función de los valores de NA en posición de bipedestación en la situación inicial, estableciendo 2 grupos, NA alta (600 a 1000 pg/ml) y NA muy alta (≥ 1000 pg/ml), y se repitió el ANOVA-MR con la adición del factor de agrupación de NA en la situación inicial, comparando el placebo con la ivabradina en las 2 posiciones. Las estimaciones del efecto del tratamiento con los correspondientes valores de p se basaron en las comparaciones de cada paciente consigo mismo. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales. En los análisis se utilizaron todos los datos disponibles y no se excluyó a ningún paciente a causa de la falta de datos. La puntuación del SF-36 se basó en las instrucciones de RAND (33). Las diferencias observadas se consideraron estadísticamente significativas si se obtenía un valor de p de 0,05 o inferior con el empleo del programa SPSS versión 26 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos) (34).

RESULTADOS

PACIENTES. En la **tabla 1** se muestran los parámetros demográficos y las características de todos los pacientes en la situación inicial. En total, se examinó para la posible

inclusión a 37 pacientes (media de edad de $32,5 \pm 11,4$ años; n = 35 mujeres), de los cuales 10 no superaron el examen de selección inicial (7 no cumplían los criterios de NA y 3 no cumplían los criterios del STPO en la HUTT) y 1 se retiró antes de que se llevara a cabo la asignación aleatoria. De los 26 pacientes aleatorizados, 22 completaron el estudio y fueron incluidos en el análisis final de los datos (**figura 2**). De los 4 pacientes que abandonaron el estudio después de la aleatorización, 1 se retiró durante el tratamiento con placebo a causa de otras preocupaciones en cuanto a su salud y 3 abandonaron el estudio durante el tratamiento con ivabradina a causa de náuseas y somnolencia después de 3 días, fatiga después de 21 días y fosfenos después de 4 días. Estos efectos secundarios correspondían a algunos de los efectos secundarios característicos asociados a la ivabradina, como son los fosfenos, el cansancio y las palpitaciones (12,35,36). Ninguno de nuestros pacientes presentó empeoramiento alguno de los síntomas de STPO. Los investigadores del estudio no suspendieron la administración de ivabradina a causa de eventos adversos en ninguno de los pacientes. No hubo diferencias significativas entre los pacientes que abandonaron prematuramente el estudio y los que lo completaron por lo que respecta a las características demográficas.

De los 26 pacientes incluidos en la asignación aleatoria, la mayor parte habían presentado síntomas durante

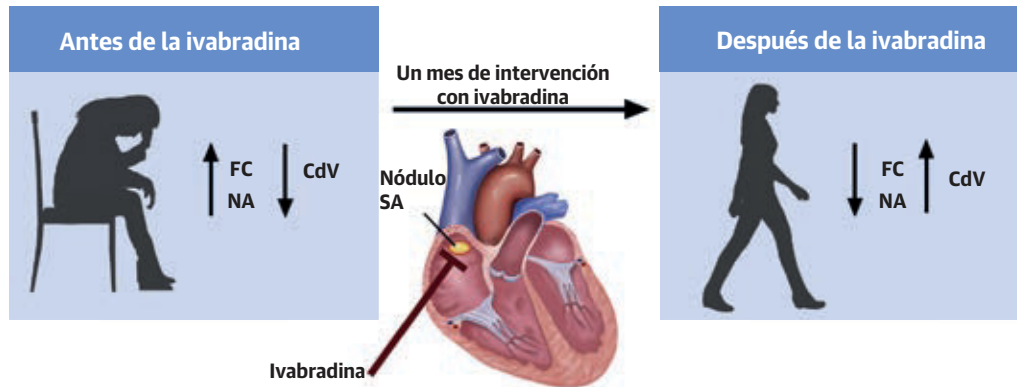
TABLA 5. Estratificación según las concentraciones de noradrenalina en bipedestación en la situación inicial (pg/ml)

	Placebo	Ivabradina	Valor de p	D de Cohen	IC del 95%
NA alta en decúbito supino, pg/ml	503,5 ± 299,3	433,7 ± 240,1	0,740	0,000	0,000-0,403
NA muy alta en decúbito supino, pg/ml	545,3 ± 100,0	514,1 ± 197,6			
NA alta en bipedestación, pg/ml	872,0 ± 352,4	803,6 ± 373,7	0,325	0,032	0,000-0,581
NA muy alta en bipedestación, pg/ml	1257,2 ± 286,0	1036,1 ± 314,7			
Cambio (bipedestación frente a decúbito) de la NA alta, pg/ml	368,5 ± 171,2	369,9 ± 188,9	0,026*	0,477	0,127-0,904
Cambio (bipedestación frente a decúbito) de la NA muy alta, pg/ml	711,9 ± 218,9	522,0 ± 259,0			

Los valores corresponden a media ± DE. Tras la estratificación de las concentraciones de NA según los valores de NA en bipedestación antes de la inclusión en el estudio, los pacientes del grupo de NA muy alta (≥ 1000 pg/ml) presentaron una reducción de la NA en bipedestación con ivabradina superior a la de los pacientes del grupo de NA alta (600 a 1000 pg/ml) (p = 0,026). Los valores de p corresponden a la comparación de los valores medios de los parámetros con placebo y con ivabradina. n = 11 para la NA alta, n = 10 para la NA muy alta. *Estadísticamente significativo (p < 0,05).

IC = intervalo de confianza; NA = noradrenalina.

ILUSTRACIÓN CENTRAL La ivabradina mejora la frecuencia cardiaca, la calidad de vida y las concentraciones de noradrenalina en los pacientes con un síndrome de taquicardia postural ortostática hiperadrenérgico



Frecuencia cardíaca (FC)	Calidad de vida (CdV)	Noradrenalina (NA)
<p>La ivabradina redujo significativamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La FC en comparación con el placebo • Cambio de la FC al pasar de decúbito a bipedestación 	<p>En comparación con un placebo, la ivabradina mejoró significativamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La función física • La función social 	<p>Ivabradina redujo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El cambio de la NA al pasar de decúbito a bipedestación

Taub, P.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):861-71.

Los pacientes con un síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO) hiperadrenérgico presentan una taquicardia intensa con síntomas de intolerancia ortostática al adoptar la bipedestación y sufren una reducción de su CdV. Después de 1 mes de tratamiento con ivabradina, los pacientes presentaron mejoras significativas de la frecuencia cardiaca y la CdV. Nuestros resultados ilustran los efectos clínicos de la ivabradina como opción de tratamiento segura y eficaz para los pacientes con un STPO hiperadrenérgico.

un período de 1 a 3 años antes del diagnóstico del STPO. Un 30% de los pacientes tenían antecedentes de síncope inexplicados. Asimismo, a 5 pacientes se les había diagnosticado un trastorno de ansiedad/crisis de angustia (ataques de pánico): 3 pacientes presentaban tanto ansiedad como depresión y 1 tenía depresión.

POSOLÓGIA. Un total de 7 pacientes iniciaron el tratamiento con 2,5 mg dos veces al día, 16 lo iniciaron con 5 mg dos veces al día y 1 paciente lo inició con 5 mg por la mañana y 2,5 mg por la noche. En la visita de ajuste de la dosis de ivabradina, 1 paciente redujo la dosis de 5 a 2,5 mg dos veces al día a causa de una bradicardia notificada por el propio paciente, y en 2 pacientes se aumentó la dosis a 7,5 mg dos veces al día debido a la frecuencia cardiaca elevada en decúbito supino y en bipedestación.

CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL: FRECUENCIA CARDÍACA. En la **tabla 2** se muestra el efecto de la ivabradina en la frecuencia cardiaca. La ivabradina redujo significativamente la frecuencia cardíaca al adoptar la postura de bipedestación en comparación con el placebo ($p < 0,001$). Observamos también que la elevación postural característica de la frecuencia cardiaca al pasar del

decúbito a la bipedestación mostraba una amortiguación significativa con ivabradina en comparación con la situación inicial ($p = 0,001$). Ninguno de los pacientes presentó una bradicardia sintomática durante el tratamiento con ivabradina.

PRESIÓN ARTERIAL. No se observó una hipotensión clínicamente significativa en los pacientes tratados con ivabradina (**Suplemento tabla 1**). Tampoco observamos diferencias estadísticas significativas de trascendencia clínica en los valores de la PA sistólica o diastólica entre el placebo y la ivabradina, ni entre los cambios posturales.

CRITERIO DE VALORACIÓN SECUNDARIO: CALIDAD DE VIDA. En comparación con el placebo, se observaron mejoras significativas de los parámetros de CdV de función física ($p = 0,008$) y de función social ($p = 0,021$) (**tabla 3**). Tal como se preveía, no hubo diferencias significativas entre la situación inicial y el tratamiento con placebo.

CRITERIOS DE VALORACIÓN EXPLORATORIOS. Concentraciones de noradrenalina. La ivabradina no redujo la concentración de NA en decúbito supino ($p = 0,316$) ni la concentración de NA en bipedestación ($p = 0,076$)

(**tabla 4**). Hubo una tendencia intensa a la disminución de las concentraciones de NA al pasar de la posición de decúbito supino a la de bipedestación con el tratamiento de ivabradina en comparación con el de placebo ($p = 0,056$). En cambio, sí observamos una reducción significativa ($p = 0,030$) de las concentraciones de NA al pasar de la posición de decúbito supino a la de bipedestación con el tratamiento de ivabradina ($442,3 \pm 232,6$ pg/ml) en comparación con el valor inicial ($598,1 \pm 316,2$ pg/ml).

Influencia de la estratificación según la concentración de NA en el efecto de la ivabradina. Al estratificar a los pacientes según la concentración de NA en bipedestación en la situación inicial (antes de la inclusión en el estudio) estableciendo los grupos de NA alta (600 a 1000 pg/ml) y de NA muy alta (≥ 1000 pg/ml), hubo 11 pacientes con una concentración de NA alta y 10 pacientes con una concentración de NA muy alta (**tabla 5**). Los pacientes del grupo de NA muy alta presentaron una reducción de la NA en bipedestación con la ivabradina de una magnitud superior a la observada en los pacientes del grupo de NA alta ($p = 0,026$) (**ilustración central**).

Efecto del orden de los tratamientos/efecto residual. Se utilizaron dos métodos distintos para examinar el efecto del orden de los tratamientos/efecto residual (véase el apartado de Métodos estadísticos). Al añadir el orden de los tratamientos al modelo de ANOVA-MR como factor independiente, ninguna de las interacciones del orden de los tratamientos fue significativa (**Suplemento tabla 2**). De igual modo, ninguno de los valores de la prueba de t de Student fue significativo. Estos análisis indicaron una ausencia de efecto residual o efecto del orden de los tratamientos.

DISCUSIÓN

Hasta donde nosotros sabemos, este es hasta la fecha el primer estudio de este tipo en el que se han investigado los efectos de la ivabradina en pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados. En él mostramos que la ivabradina es segura y eficaz para reducir la frecuencia cardiaca en los pacientes con un STPO hiperadrenérgico y mejora la CdV.

En la actualidad no hay ninguna recomendación farmacológica de clase I para el STPO, y las recomendaciones actuales para este síndrome, como el empleo de midodrina y de fludrocortisona, son recomendaciones de clase IIb (5,12). Además, los medicamentos empleados para reducir la frecuencia cardiaca, como betabloqueantes y calcioantagonistas reducen al mismo tiempo la PA y ello puede limitar su uso. La ivabradina es un fármaco cardioselectivo específico que inhibe el canal $I_{f, funny}$ del nódulo SA y reduce la frecuencia cardiaca de un modo di-

recto, sin reducir la PA. De manera similar a lo observado en el ensayo SHIFT, en el que se produjo una reducción media de la frecuencia cardiaca de 15 puntos con la ivabradina en pacientes con insuficiencia cardiaca (13), en nuestro estudio observamos una reducción media de la frecuencia cardiaca de 13 puntos en pacientes con un STPO hiperadrenérgico.

Este estudio puso de manifiesto que los pacientes tratados con ivabradina presentaban una frecuencia cardiaca inferior durante el tratamiento, en comparación con lo observado cuando recibían tratamiento con placebo ($p < 0,001$). Además, la elevación característica de la frecuencia cardiaca que se produce en los pacientes con un STPO al adoptar la postura de bipedestación mostró también una atenuación significativa con la ivabradina en comparación con lo observado en la situación inicial ($p = 0,001$). Por otra parte, estas disminuciones significativas de la frecuencia cardiaca con el tratamiento de ivabradina se asociaron también a una mejora de la CdV y de las concentraciones de NA, que no se había puesto de relieve en estudios anteriores.

Tal como indicó el ensayo SHIFT en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, la magnitud de la reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina dependía del valor de la frecuencia cardiaca en la situación inicial (13). Los pacientes con STPO de este estudio presentaron una frecuencia cardiaca en bipedestación inferior durante el tratamiento con ivabradina ($77,9 \pm 9,3$ latidos/min) en comparación con lo observado durante la administración del placebo ($94,2 \pm 16,2$ latidos/min). Al examinar el cambio de la frecuencia cardiaca que se produce al pasar de la posición de decúbito supino a la de bipedestación, los pacientes que estaban siendo tratados con ivabradina presentaron una elevación de la frecuencia cardiaca inferior ($13,1 \pm 8,6$ latidos/min). Estas reducciones de la frecuencia cardiaca tanto en bipedestación como al cambiar de postura están dentro de los límites descritos con anterioridad (11 a 17 latidos/min) (26,28,29,35). La mejora de la frecuencia cardiaca con un rango de dosis terapéuticas de entre 5 y 15 mg/día es también similar a lo indicado por estudios previos (26-29,35). Tan solo 1 (4,5%) paciente de nuestro estudio refirió fosfenos, y ello es también similar al rango de incidencia descrito de un 4,5% a 18% (27-29). Tal como se preveía, no hubo diferencias de trascendencia clínica en la PA durante el tratamiento con ivabradina en comparación con la situación inicial ni en comparación con lo observado durante el tratamiento con placebo.

En los estudios previos en los que se ha examinado el efecto de la ivabradina en pacientes con STPO no se utilizó una asignación aleatoria y no hubo una inclusión selectiva de pacientes con un STPO del subtipo hiperadrenérgico. Ruzieh et al. (29) mostraron reducciones significativas de la frecuencia cardiaca en bipedestación con un tratamien-

to de ivabradina ($95,1 \pm 13,7$ latidos/min) en comparación con el valor inicial ($107,4 \pm 14,1$ latidos/min) en 49 pacientes con STPO. Sin embargo, se trató de un estudio de cohorte retrospectivo realizado a lo largo de un periodo de 3 a 12 meses y sin evaluación de la CdV (29,35). De igual modo, Delle Donne *et al.* (28) observaron reducciones significativas de la frecuencia cardiaca en reposo con la ivabradina ($71,3 \pm 16,5$ latidos/min) en comparación con el valor inicial ($82,5 \pm 13,6$ latidos/min) en un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en 22 pacientes con STPO a lo largo de 1 a 17 meses, aunque sin evaluar la CdV (28,35). En un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo por McDonald *et al.* (27) a lo largo de 2 a 29 meses en 20 pacientes con STPO, se observó una mejoría sintomática con el empleo de ivabradina (utilizando un instrumento de evaluación específico para el estudio), pero no se cuantificó la magnitud de la reducción de la frecuencia cardiaca (27,35). Aunque Barzilay y Jacob (26) mostraron el beneficio aportado por la ivabradina en 8 pacientes con STPO, se trató de un estudio prospectivo abierto, con la administración de tan solo una dosis única de ivabradina (26,35).

El criterio de valoración secundario de este estudio fue el efecto de la ivabradina en la CdV. Los pacientes con un STPO que presentan una taquicardia intensa tienen limitaciones en su capacidad funcional, ya que no pueden permanecer de pie o caminar durante períodos de tiempo prolongados. Se ha descrito que más del 25% de los pacientes con STPO no pueden trabajar (6,37). Además de la reducción de la CdV, muchos pacientes presentan al mismo tiempo depresión y ansiedad (37-43). Los pacientes con un STPO padecen a menudo otras muchas comorbilidades y reciben tratamiento con múltiples medicaciones con numerosos efectos secundarios, lo cual puede reducir aún más su CdV. En nuestro estudio realizado en 22 pacientes con STPO, hubo mejoras estadísticamente significativas de los parámetros de CdV. En comparación con el placebo, los pacientes refirieron mejoras significativas de la función física ($p = 0,008$) y de la función social ($p = 0,021$) con el tratamiento de ivabradina. Esta mejora de la CdV es un resultado notable, ya que se alcanzó con el empleo de ivabradina sola, cuando los pacientes no recibían ninguna otra medicación para el STPO. A pesar de que en estudios previos llevados a cabo con la ivabradina no se evaluó la CdV, Moon *et al.* (44) sí mostraron una mejora de la CdV con el empleo de betabloqueantes. Sin embargo, los betabloqueantes solos mostraron una mejora de los componentes físicos del cuestionario SF-36, y fue necesaria la adición de piridostigmina para mejorar el componente mental del SF-36 (44). En nuestro estudio realizado con ivabradina sola, observamos mejoras tanto del componente físico como del componente mental del cuestionario SF-36. Esto refuerza en mayor medida la mejora de la CdV que experimentaron los pacientes con el tratamiento de ivabradina.

Además, según lo indicado por nuestro examen de los datos publicados con anterioridad, en los estudios previos de ivabradina no se examinaron las concentraciones de NA en plasma (17-29). Aunque se describió una disminución de los niveles de NA en plasma con la administración de clonidina en pacientes con disautonomía, la diferencia no alcanzó significación estadística (45). Este es el primer estudio en el que se ha demostrado una mejora estadísticamente significativa con los cambios posturales de la frecuencia cardiaca y una tendencia clara a la mejora de las concentraciones de NA en plasma al adoptar la postura de bipedestación con el empleo de ivabradina en pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante. La reducción de las concentraciones de NA en plasma con la administración de ivabradina entre las posiciones de decúbito supino y bipedestación casi alcanzó la significación estadística en comparación con el placebo ($p = 0,056$). Clínicamente, los pacientes presentan la máxima sintomatología cuando cambian de posición, y hemos mostrado reducciones significativas de las concentraciones de NA al adoptar la postura de bipedestación con el tratamiento de ivabradina ($p = 0,030$). Además, este estudio pone de manifiesto que los pacientes con unas concentraciones de NA en plasma en bipedestación de ≥ 1000 pg/ml en la situación inicial presentaron una magnitud de la reducción de las concentraciones de NA con ivabradina muy superior a la de los pacientes con concentraciones de NA en bipedestación en la situación inicial de entre 600 y 1000 pg/ml ($p = 0,026$). Dado que el STPO es un trastorno heterogéneo con diversos subtipos solapados, la estratificación según las concentraciones de NA en plasma podría ser una herramienta clínicamente útil para determinar qué pacientes obtendrán un mayor beneficio con el empleo de ivabradina.

Dada la reducción que causa en la frecuencia cardiaca sin que disminuya la PA, y dada la posible regulación negativa del sistema nervioso simpático que evidencian las concentraciones inferiores de NA, la ivabradina aporta un beneficio clínico en los pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante. La ivabradina puede proporcionar también un beneficio adicional si se combina con otros productos farmacológicos. Serán necesarias nuevas investigaciones para el uso de la ivabradina en otros subtipos del STPO.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Una posible limitación de este estudio es el pequeño tamaño muestral; sin embargo, una muestra de estudio pequeña podría verse afectada por un error de falsos negativos (tipo II), mientras que en nuestro análisis observamos varios resultados estadísticamente significativos. Otra limitación es que, si bien se aplicó un diseño ciego respecto a la intervención tanto a los investigadores del estudio como a los

pacientes, muchos de los pacientes apreciaron diferencias significativas y sospecharon que estaban recibiendo el tratamiento de ivabradina. Además, los pacientes fueron tratados tan solo durante 1 mes con ivabradina, y es posible que sea necesaria una mayor duración del estudio para evaluar posibles efectos a largo plazo.

CONCLUSIONES

El STPO es un trastorno clínico multifactorial y debilitante, con una fisiopatología compleja, que causa un deterioro importante de la CdV de los pacientes. Este estudio muestra que la ivabradina proporciona mejoras notables de la frecuencia cardiaca, la CdV y la NA en los pacientes con un STPO hiperadrenérgico.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Se dispuso de una subvención de Amgen para la realización de este ensayo clínico iniciado por los investigadores. No se dispuso de ninguna ayuda de financiación para la redacción de este artículo. La Dra. Taub ha sido consultora de Amgen, Bayer, Esperion, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk y Sanofi; posee acciones de Epirium Bio; y ha recibido subvenciones de investigación de los NIH (R01 DK118278-01 y R01 HL136407), la American Heart Association (SDG #15SDG2233005) y el Departamento de Seguridad Nacional/FEMA (EMW-2016-FP-00788). El Dr. Hsu ha sido consultor de Medtronic, Abbott, Boston Scientific, Biotronik, Biosense Webster, Zoll Medical, Pfizer, Bristol Myers Squibb y Janssen Pharmaceuticals; ha recibido subvenciones de investigación de Biosense Webster y Biotronik; y posee acciones de Acutus Medical y

Vektor Medical. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Pam R. Taub, Division of Cardiovascular Medicine, University of California-San Diego, 9300 Campus Point Drive, Mail Code #7414, La Jolla, California 92037, Estados Unidos. Correo electrónico: ptaub@health.ucsd.edu. Twitter: @PamTaubMD, @AdenaZadourian, @JonHsuMD.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: La ivabradina inhibe de forma selectiva la automaticidad del nódulo senoauricular, reduciendo la frecuencia cardiaca sin una disminución de la PA. En los pacientes con un STPO hiperadrenérgico, este efecto alivia los síntomas y mejora la CdV.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios estudios de mayor tamaño y a más largo plazo para identificar las causas subyacentes del STPO hiperadrenérgico; evaluar la durabilidad del efecto del tratamiento con ivabradina; y definir las características óptimas de momento de aplicación, intensidad y duración del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, et al. The face of postural tachycardia syndrome—insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J Intern Med* 2019;286:438-48.
- Mar PL, Raj SR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: mechanisms and new therapies. *Annu Rev Med* 2020;71:235-48.
- Zadourian A, Doherty TA, Swiatkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs* 2018;78:983-94.
- Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation* 2013;127:2336-42.
- Sheldon RS, Grubb BP 2nd., Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015;12:e41-63.
- Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:60.
- Ross AJ, Medow MS, Rowe PC, Stewart JM. What is brain fog? An evaluation of the symptom in postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2013;23:305-11.
- Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1207-28.
- Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM, Robertson D. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998;84:914-21.
- Mustafa HI, Garland EM, Biaggioni I, et al. Abnormalities of angiotensin regulation in postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* 2011;8:422-8.
- Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2005;111:1574-82.
- Miller AJ, Raj SR. Pharmacotherapy for postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2018;215:28-36.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
- Komajda M. Prognostic and symptomatic benefits with ivabradine: lessons from the SHIFT trial. *Eur Heart J Suppl* 2015;17:G30-6.
- Sattar Y, Neisani Samani E, Zafrullah F, Latchana S, Patel NB. Ivabradine in congestive heart failure: patient selection and perspectives. *Cureus* 2019;11:e4448.
- Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777-84.
- Oztunc F, Ugan Atik S, Dedeoglu R, Erbek Alp F, Gokalp S. Cooccurrence of postural orthostatic tachycardia syndrome with two different clinical entities. *Case Rep Pediatr* 2016;2016: 8542158.
- Ewan V, Norton M, Newton JL. Symptom improvement in postural orthostatic tachycardia syndrome with the sinus node blocker ivabradine. *Europace* 2007;9:1202.
- Khan S, Hamid S, Rinaldi C. Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine in a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome and a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:131-3.
- Dv N, Nagarajan DV, Jamil-Copley S, Baig MK. Use of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Atr Fibrillation* 2010;3:273.
- Nakatani Y, Mizumaki K, Nishida K, Inoue H. Atrioventricular node ablation and pacemaker implantation for recurrent syncope in a patient

- with postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1284-7.
22. Aliyev F, Celiker C, Türkoğlu C, Uzunhasan I. Successful use of ivabradine in a case of exaggerated autonomic dysfunction. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:285-9.
23. Cheema MA, Zain MA, Ullah W, Cheema K. Is ivabradine a wonder drug for atypical POTS? *BMJ Case Rep* 2019;12:e227789.
24. Hersi AS. Potentially new indication of ivabradine: treatment of a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:166-7.
25. Meyer C, Mühlsteff J, Drexel T, et al. POTS following traumatic stress: interacting central and intracardiac neural control? *J Diabetes Complications* 2015;29:459-61.
26. Barzilai M, Jacob G. The effect of ivabradine on the heart rate and sympathovagal balance in postural tachycardia syndrome patients. *Rambam Maimonides Med J* 2015;6:e0028.
27. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13:427-30.
28. Delle Donne G, Rosés Noguera F, Till J, Salukhe T, Prasad SK, Daubeney PEF. Ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome: preliminary experience in children. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:59-63.
29. Ruzieh M, Sirianni N, Ammari Z, et al. Ivabradine in the treatment of postural tachycardia syndrome (POTS), a single center experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:1242-5.
30. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2011;161:46-8.
31. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during headup tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2205-12.
32. Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:276-81.
33. 36-Item Short Form Survey (SF-36) scoring instructions. Available at: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html. Accessed June 21, 2020.
34. George D, Mallery P. IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.
35. Gee ME, Watkins AK, Brown JN, Young EJA. Ivabradine for the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome: a systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18: 195-204.
36. U.S. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Corlanor. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206143Orig1s000lbl.pdf. Accessed June 26, 2020.
37. Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2008;117:2814-7.
38. Raj V, Opie M, Arnold AC. Cognitive and psychological issues in postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2018;215:46-55.
39. Anderson JW, Lambert EA, Sari CI, et al. Cognitive function, health-related quality of life, and symptoms of depression and anxiety sensitivity are impaired in patients with the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Front Physiol* 2014;5:230.
40. Arnold AC, Haman K, Garland EM, et al. Cognitive dysfunction in postural tachycardia syndrome. *Clin Sci* 2015;128:39-45.
41. Moon J, Kim D-Y, Byun J-I, et al. Orthostatic intolerance symptoms are associated with depression and diminished quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:144.
42. Raj V, Haman KL, Raj SR, et al. Psychiatric profile and attention deficits in postural tachycardia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:339-44.
43. Agarwal AK, Garg R, Ritch A, Sarkar P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83:478-80.
44. Moon J, Kim D-Y, Lee W-J, et al. Efficacy of propranolol, bisoprolol, and pyridostigmine for postural tachycardia syndrome: a randomized clinical trial. *Neurotherapeutics* 2018;15:785-95.
45. Gaffney FA, Lane LB, Pettinger W, Blomqvist CG. Effects of long-term clonidine administration on the hemodynamic and neuroendocrine postural responses of patients with dysautonomia. *Chest* 1983;83: 436-8.

PALABRAS CLAVE hiperadrenérgico, ivabradina, síndrome de taquicardia postural ortostática, ensayo aleatorizado de grupos cruzados, taquicardia

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.