

## COMENTARIO EDITORIAL

# Ivabradina en el tratamiento del síndrome de taquicardia ortostática postural: Nuevas evidencias



Carmen de Pablo Zarzosa

Carmen de Pablo Zarzosa<sup>a</sup>, Miguel Cayetano Amores Luque<sup>b</sup>, Fernando Domínguez Benito<sup>c</sup>

El síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) es un síndrome clínico poco conocido. Los síntomas que provoca conllevan un importante deterioro de la calidad de vida, no existiendo hasta el momento ningún tratamiento totalmente efectivo, con recomendación IA. Los pacientes con POTS presentan un aumento de la frecuencia cardíaca igual o superior a 30 latidos por minuto (lpm), al pasar del decúbito a una posición supina, acompañado de mareos, palpitaciones, sensación de debilidad, fatiga, visión borrosa, cefalea o intolerancia al ejercicio.

Se han propuesto múltiples mecanismos fisiopatológicos, que a su vez dan lugar a distintos subtipos de POTS: hiperadrenérgico, hipovolémico, neuropático, un subtipo relacionado con hipermovilidad articular y otro con el sistema inmunitario.

Taub y cols en el presente ensayo clínico (1), evalúan la eficacia del uso de ivabradina en un subtipo concreto de POTS, el hiperadrenérgico. Este se caracteriza por una activación anormal del sistema nervioso simpático, con elevación de los niveles de noradrenalina en reposo, y especialmente con la bipedestación. Sin embargo, existe un amplio solapamiento entre los mecanismos y la sintomatología de las diferentes subcategorías de este síndrome.

El POTS neuropático se caracteriza por una afectación de las pequeñas fibras autonómicas sudomotoras postganglionares de predominio en miembros inferiores (2). La afectación también ocurre a nivel esplácnico, produciendo un defecto en la venoconstricción y un acúmulo de la volemia en el sistema venoso. Esta reducción del retorno venoso da lugar a una disminución de la precarga y requiere un aumento de la frecuencia cardíaca para mantener la perfusión periférica, causando la característica taquicardia refleja. Algunos grupos incluyen en esta categoría el POTS asociado a hiperlaxitud articular y conecti-

vopatías y el POTS inmunomediado, por sus mecanismo fisiopatológicos compartidos (2). Publicaciones recientes han descrito tanto disfunción de fibras autonómicas sudomotoras como variantes de POTS en pacientes tras infección por COVID-19 (3, 4). Los pacientes con POTS hipovolémico tienen un volumen plasmático menor que controles sanos, con niveles paradójicamente bajos de aldosterona y actividad de renina plasmática normal (5).

Según la Heart Rhythm Society (2) y la Sociedad Cardiovascular canadiense (6) in the absence of another recognized disease. Conventional POTS criteria require an excessive orthostatic tachycardia in the absence of substantial orthostatic hypotension, and predominant symptoms of orthostatic intolerance, worse with upright posture and better with recumbence. POTS is a heterogeneous syndrome with likely several underlying pathophysiological processes, and not a specific disease. The primary panel for this Canadian Cardiovascular Society position statement sought to provide a contemporary update of the best evidence for the evaluation and treatment of POTS. We performed a systemic review of evidence for the evaluation of treatment of POTS using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE, el tratamiento actual del POTS debe iniciarse con medidas no farmacológicas, como el entrenamiento físico y la expansión de volumen, a través de una mayor ingesta de sal y líquidos. Los programas de entrenamiento deben priorizar el ejercicio en posición horizontal, por ejemplo bicicleta reclinada, natación, etc., y añadir gradualmente el ejercicio en posición vertical, según tolerancia. Otras medidas serían el uso de prendas de compresión abdominal, o posiciones que aumenten la precarga (7).

En caso de persistencia de síntomas, estaría indicado el inicio de medicación. Se han utilizado agonistas alfa

<sup>a</sup>Unidad Rehabilitación Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España; <sup>b</sup> Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España; <sup>c</sup>Hospital Universitari Joan XIII. Tarragona, España

adrenérgicos (midodrina, clonidina), análogos de aldosterona (fludrocortisona), anticolinesterásicos (piridostigmina), inhibidores de la recaptación de serotonina... todos ellos sin una clara eficacia contrastada en ensayos clínicos y con potenciales efectos adversos importantes (8). Los betabloqueantes son probablemente el grupo farmacológico más empleado, destacando los no cardioselectivos por su bloqueo sobre la vasodilatación  $\beta$ -2 dependiente de adrenalina. Propranolol demostró una disminución en la frecuencia cardíaca y mejoría de los síntomas, en comparación con placebo (9), pero en un ensayo posterior, la realización de ejercicio físico fue superior a la toma de propranolol, en la mejoría de la calidad de vida (10). Los betabloqueantes reducen también la tensión arterial, lo que limitaría en ocasiones su uso.

Ivabradina disminuye de forma intrínseca la frecuencia cardíaca mediante la inhibición de los canales  $I_f$  del nodo sinusal, y ya se había propuesto su potencial papel en el control sintomático y de la frecuencia cardíaca en POTS, en pequeños ensayos clínicos abiertos y en estudios retrospectivos, con resultados prometedores y un buen perfil de tolerancia (11,12).

Taub y cols (1) dirigen el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con diseño cruzado en pacientes con POTS hiperadrenérgico. En él, 26 pacientes son aleatorizados a recibir ivabradina o placebo durante un mes, seguido de una semana de lavado y un segundo mes bajo el otro tratamiento. Se realizaron evaluaciones de parámetros ortostáticos (frecuencia cardíaca, tensión arterial) a las 2 semanas del inicio de cada grupo, pudiendo titularse el fármaco hasta una dosis máxima de 7,5mg/12 horas en base a dichos parámetros y a la tolerancia al fármaco. Cada paciente respondía un cuestionario genérico de calidad de vida (SF-36) al inicio del ensayo, y tras completar cada grupo de tratamiento. Se realizó una extracción sanguínea en decúbito supino y en bipedestación para evaluar los niveles de noradrenalina. En este estudio, ivabradina demostró ser superior a placebo en la disminución de la frecuencia cardíaca en decúbito y bipedestación, y consiguió una mejoría de la función física y social evaluada con SF-36. Así mismo se produjo una tendencia a la disminución de los niveles de noradrenalina en bipedestación, bajo tratamiento con ivabradina frente a placebo. Los autores sugieren una posible regulación a la baja del sistema nervioso simpático implicado en la fisiopatología del POTS hiperadrenérgico. No se registró ningún efecto adverso grave o no descrito previamente con la toma del fármaco durante el estudio. Todo ello posiciona a la ivabradina como un agente tremendamente prometedor en el POTS, al menos en el subtipo hiperadrenérgico.

Sin embargo, existen algunas áreas a clarificar tras el análisis del estudio. Como los mismos autores refieren es un tamaño muestral pequeño y el tiempo de segui-

miento corto. Con respecto a los criterios de inclusión y al diagnóstico de POTS en los pacientes reclutados, la frecuencia cardíaca basal era de 94 latidos por minuto, sugiriendo una afectación leve de estos pacientes. De hecho, atendiendo a los niveles de frecuencia cardíaca en decúbito y bipedestación del grupo placebo, es probable que gran parte de los pacientes no cumplieren los criterios diagnósticos de POTS durante el transcurso del estudio.

Resulta también llamativo que de los diez pacientes que son inicialmente aleatorizados al grupo de ivabradina, tres abandonan el ensayo por efectos adversos (nauseas y somnolencia, fatiga y fosfenos) antes de completar el primer mes. Aunque la tasa de abandono no es tan alta en los que toman ivabradina en el segundo mes, esto podría estar motivado por el hecho de la proximidad al final del ensayo, y genera dudas acerca de la tolerancia y porcentaje de abandono del tratamiento, con un tamaño muestral mayor.

No queda claro por qué sólo se ha incluido a los pacientes con POTS hiperadrenérgico.

La existencia de varios subtipos de POTS nos obliga a preguntarnos si el beneficio del tratamiento con ivabradina sería aplicable al resto. El mecanismo fisiopatológico del POTS no hiperadrenérgico no sugiere a priori un beneficio sintomático con ivabradina. En otros subgrupos el mecanismo desencadenante común es una precarga baja que condiciona un volumen sistólico menor y por consiguiente una taquicardia refleja exagerada. Reducir esta taquicardia refleja podría teóricamente disminuir transitoriamente el gasto cardíaco y causar presíncope o síncope al paciente. Sin embargo, en un pequeño estudio prospectivo en pacientes con POTS y síncope vasovagal, la ivabradina no produjo ningún efecto sobre la tensión arterial ni aumentó la incidencia de síncope (13). No sabemos realmente el efecto real de la ivabradina sobre otros subtipos de POTS y podría tener beneficios por mecanismos no conocidos. Como se ha mencionado las diferentes subcategorías de POTS frecuentemente se solapan. Los autores contemplan esta posibilidad y por ello omiten como criterio de inclusión el aumento de TA sistólica  $> 10$  mmHg requerido para el diagnóstico de POTS hiperadrenérgico. Es posible que otras categorías de POTS estén parcialmente representadas en la muestra reclutada, sin embargo deberían diseñarse otros ensayos para estudiar el efecto específico de ivabradina en dichos subtipos.

Sería también importante un estudio comparativo entre betabloqueantes e ivabradina en estos pacientes con POTS, para determinar su efectividad en controlar la sintomatología y la calidad de vida.

No queda claro al papel que tendría la determinación de los niveles de noradrenalina, previos o durante el seguimiento, para decidir el inicio o continuación del trata-

miento. Hubo una fuerte tendencia a la disminución de noradrenalina de la posición supina a la bipedestación con ivabradina frente a placebo, aunque sin significación. Pero sí parece existir una mayor disminución de noradrenalina con este fármaco, en aquellos pacientes que presentaban cifras más elevadas en bipedestación. Esto podría ser explorado en un ensayo con mayor tamaño muestral, para confirmar estos hallazgos, lo que permiti-

ría seleccionar a los pacientes que tendrían un mayor beneficio terapéutico con ivabradina.

El estudio de Taub y cols (1) es importante al aportar beneficios de ivabradina en pacientes con una patología como el POTS, sin tratamiento realmente efectivo. Los resultados invitan a continuar la investigación con estudios de mayor tamaño y seguimiento, que incluyan otros subtipos de POTS, para confirmar estos hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 861-71.
2. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shenn WK, Calkins H, Brignole M, 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.
3. Hinduja A, Moutairou A, Calvet JH. Sudomotor dysfunction in patients recovered from Covid-19. *Neurophysiol Clin* 2021; 51: 193-196.
4. Johansson M, Stahlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B et al. Long-Haul post-Covid-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish Experience. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2021; 3: 573-580.
5. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrme DW et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2005; 111: 1574-82.
6. Raj SR, Guzman JC, Harvey P, Richer L, Schondorf R, Seifer C, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Can J Cardiol* 2020; 36: 357-372.
7. Fu Q, Levine BD. Exercise and non-pharmacological treatment of POTS. *Auton Neurosci Basic Clin* 2018; 215: 20-7.
8. 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.
9. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Paranjape SY, Ramirez M, Dupont WD, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*. 2009;120:725-34.
10. Fu Q, Vangundy TB, Shibata S, Auchus RJ, Williams GH, Levine BD. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension* 2011;58:167-75.
11. 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.
12. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13:427-30.
13. Sutton R, Salukhe TV, Franzen-McManus AC, Collins A, Lim PB, Francis DP. Ivabradine in treatment of sinus tachycardia mediated vasovagal syncope. *Europace* 2014, 16:284-288.