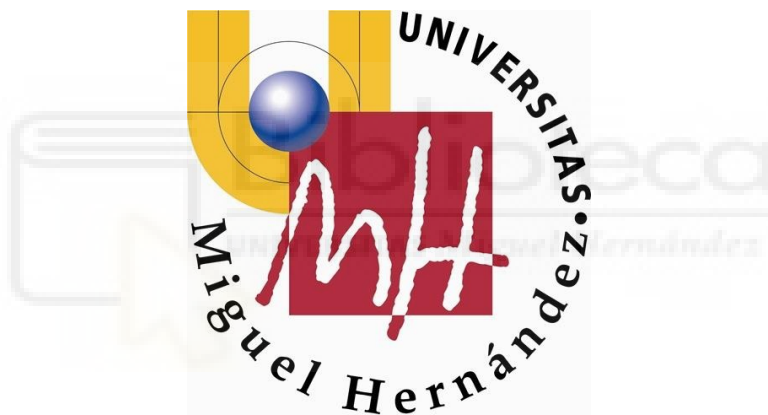


UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Taquicardia posCovid-19. Evidencia actual y recomendaciones en el seguimiento y tratamiento.

AUTORA: ANTOLINOS MARTÍNEZ, AITANA

TUTOR: Vicente Ignacio Arrarte Esteban **Departamento de Medicina Clínica, Área de Cardiología. Curso académico 2023- 2024**

Convocatoria de Febrero 2024

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. OBJETIVOS.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
5. RESULTADOS.....	10
a. Clínica y mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome de taquicardia posCOVID-19.....	10
b. Diagnóstico y seguimiento en pacientes con síndrome de taquicardia posCOVID-19.....	14
c. Tratamiento recomendado para el síndrome de taquicardia posCOVID-19.....	16
6. DISCUSIÓN.....	19
7. CONCLUSIÓN.....	23
8. BIBLIOGRAFÍA.....	24

1. RESUMEN Y ABSTRACT

Resumen: Cada vez son más los casos de pacientes que informan de secuelas a largo plazo tras haber superado la COVID-19. Entre ellas, cobra importancia la taquicardia posCOVID-19, que incluye síndromes disautonómicos como la taquicardia sinusal inapropiada (IST) o el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS). El objetivo de esta revisión es estudiar la evidencia actual sobre estos síndromes y los mecanismos fisiopatológicos que pueden llegar a desarrollarlos, así como la manera óptima de aproximarnos al diagnóstico y las líneas terapéuticas que se recomiendan seguir. Con esta finalidad, se utilizó la base de datos Pubmed y fuentes externas, reclutándose un total de 22 estudios que se estudiaron detenidamente. Según estos artículos y basándose en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), el síndrome de taquicardia posCOVID-19 podría producirse a causa de un daño del SNA por el virus SARS-CoV-2, a través de mecanismos tanto directos como indirectos, que en última instancia causarían un defecto de dicho sistema, predominantemente parasimpático, con un aumento de la actividad simpática de forma compensadora, lo cual explicaría en gran parte la sintomatología de estos pacientes. Con el fin disponer de la mejor calidad de vida posible, es importante detectar este síndrome de manera precoz, realizando una completa anamnesis y exploración física, prestando especial atención a síntomas ortostáticos o disautonómicos como cefalea, palpitaciones, inestabilidad o fatiga, y mediante valoración cardiológica. Todavía no existe un tratamiento aprobado para la taquicardia posCOVID-19. Los estudios publicados hasta hoy han utilizado medidas no farmacológicas (aumento de ingesta de líquidos y sal, medias de compresión) siendo mayoritariamente ineficaces, y medidas farmacológicas, que sí que parecen provocar un impacto positivo en los síntomas de los

pacientes. Entre estas últimas destacan fármacos como la ivabradina, los betabloqueantes y los mineralocorticoides. Dada la escasa información disponible, urge la necesidad de más investigación sobre el síndrome de taquicardia posCOVID-19 en relación con su epidemiología, fisiopatología y tratamiento.

Palabras clave: Taquicardia posCOVID-19, taquicardia sinusal inapropiada, síndrome de taquicardia postural ortostática, síndrome posCOVID-19, SARS-CoV-2, desregulación autonómica.

Abstract: There is a growing number of cases where patients report long-term consequences after overcoming COVID-19. Among them, post-COVID-19 tachycardia becomes significant, encompassing dysautonomic syndromes such as inappropriate sinus tachycardia (IST) or postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). The aim of this review is to examine the current evidence regarding these syndromes and the physiopathological mechanisms that may lead to their development, as well as the optimal approach to diagnosis and recommended therapeutic strategies. To achieve this goal, the PubMed database and external sources were utilized, recruiting a total of 22 studies that were carefully examined. According to these articles and based on heart rate variability (HRV), post-COVID-19 tachycardia syndrome could result from damage to the autonomic nervous system (ANS) by the SARS-CoV-2 virus, through both direct and indirect mechanisms, ultimately causing a defect in the predominantly parasympathetic

system, with compensatory sympathetic activity increase, which largely explains the symptoms in these patients. In order to ensure the best possible quality of life, it is important to detect this syndrome early through a comprehensive medical history and physical examination, paying special attention to orthostatic or dysautonomic symptoms such as headache, palpitations, instability, or fatigue, along with a cardiological evaluation. Currently, there is no approved treatment for post-COVID-19 tachycardia. Published studies have predominantly used non-pharmacological measures (increased fluid and salt intake, compression stockings), which have mostly proven ineffective, and pharmacological measures, showing a positive impact on patient symptoms. Among the latter, drugs such as ivabradine, beta-blockers, and mineralocorticoids stand out. Given the limited available information, there is an urgent need for more research on post-COVID-19 tachycardia syndrome regarding its epidemiology, physiopathology, and treatment.

Keywords: Post-COVID-19 tachycardia, inappropriate sinus tachycardia, postural orthostatic tachycardia syndrome, post-COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2, autonomic dysregulation.

2. INTRODUCCIÓN

Desde que se detectó el primer caso de SARS-CoV-2 en la ciudad de Wuhan (China), más de 700 millones de personas han sido contagiadas a nivel mundial y la COVID-19 ha supuesto casi 7 millones de fallecimientos (1), convirtiéndose la expansión de la enfermedad en un reto sin precedentes para la humanidad, tanto a nivel socioeconómico como sanitario.

El virus SARS-CoV2 se une, a través de su glicoproteína S, al receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2), que se encuentra en múltiples células del organismo, entre ellas, las células epiteliales alveolares del pulmón y los enterocitos del intestino delgado. Este hecho explica las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad, que incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales. No obstante, este receptor se encuentra también en las células arteriales del músculo liso de la mayoría de los órganos del cuerpo, siendo de esperar que el SARS-CoV-2 ataque al organismo a nivel multisistémico, incluyendo diferentes sistemas como el nervioso, el renal, el endocrino, el gastrointestinal, el respiratorio, y, por ende, el cardiovascular (2).

En un primer momento, la comunidad científica se volcó, sobre todo, en estudiar y paliar los síntomas desarrollados durante la fase aguda de la enfermedad, por la urgencia médica que conllevaban. Estos son la cefalea, la fiebre, la disnea, la tos no productiva, la anosmia y las mialgias; aunque en la mayoría de los casos la enfermedad cursa de manera asintomática (2).

No obstante, se ha observado que una gran parte significativa de pacientes permanecen con síntomas durante semanas o incluso meses después de superar la fase aguda (3). Por este motivo, el estudio de la enfermedad, una vez ha pasado la fase aguda, está ganando fuerza en los últimos meses. Esta fase se conoce como síndrome post-COVID (o PCS, por sus siglas en inglés, “post-COVID syndrome”) y se define como la persistencia de síntomas durante más de 12 semanas.

Las manifestaciones clínicas del PCS generalmente incluyen fatiga, disnea, síntomas gastrointestinales, mareos, fiebre, dolor de cabeza, trastorno neurocognitivos y mialgias, entre

otras. A nivel cardiovascular, la taquicardia sinusal es un síntoma comúnmente reportado (3). Diferentes estudios han publicado la relación del síndrome de taquicardia ortostática postural, una disautonomía asociada a taquicardia sinusal e intolerancia ortostática, y el desarrollo de síndrome posCOVID-19 (4) pero probablemente esta no sea la única explicación plausible a la taquicardia que permanece tras la fase aguda de la enfermedad. Existen otros mecanismos capaces de incrementar la frecuencia cardíaca, también disautonómicos, como la taquicardia sinusal inapropiada (5), o de causa cardiovascular, como la insuficiencia cardíaca o la miocarditis (3). No podemos obviar, además, la existencia de causas extracardíacas, como la falta de condición física, la ansiedad, la fiebre persistente, el feocromocitoma o enfermedades respiratorias (3,6).

Ante lo descrito decidimos profundizar en la evidencia publicada sobre las posibles causas subyacentes de lo que recientemente se ha acuñado como “síndrome de taquicardia posCOVID-19”, así como sus posibles mecanismos fisiopatológicos y clínica cardinal. Además, con los resultados se pretende discutir sobre su diagnóstico, seguimiento y posibles líneas terapéuticas de este síndrome en investigación.

3. OBJETIVOS

- Conocer la evidencia actual sobre la posible relación que existe entre el virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de síndromes disautonómicos, en especial la taquicardia posCOVID-19.
- Conocer las principales recomendaciones en la literatura sobre el diagnóstico y seguimiento del síndrome de taquicardia posCOVID-19.
- Plantear cual sería el tratamiento más recomendado basado en la evidencia actual para pacientes que padezcan el síndrome de taquicardia pos-COVID-19..



4. MATERIAL Y MÉTODOS

El proceso de búsqueda literaria para el desarrollo de la presente revisión se llevó a cabo en la base de datos online Pubmed. El hecho de ceñirme a una base de datos se explica por el tipo de estudios que pretendía revisar, con la máxima evidencia para aplicar en la práctica clínica habitual.

El primer paso fue escoger las palabras clave y los descriptores. La estrategia de búsqueda se basó en los operadores booleanos, tanto AND como OR, y en los descriptores Mesh (Medical Subject Headings), empleándose la siguiente ecuación:

"Autonomic Nervous System Diseases"[Mesh] OR "Tachycardia"[Mesh] AND ("Post-Acute COVID-19 Syndrome"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]).

No se hizo ningún tipo de restricción en cuanto a fecha de publicación, sexo ni edad, obteniéndose un total de 164 artículos. Se incluyeron estudios hasta diciembre del año 2023, quedando fuera los posteriores cambios en la evidencia.

Tras esta primera búsqueda, se hizo un análisis exploratorio preliminar mediante la lectura de título y abstract de los diferentes estudios, incluyéndose aquellos que se relacionaban con los objetivos principales de la revisión, obteniéndose un total de 39 artículos.

Criterios de selección:

Con el fin de ser incluidos, todos los estudios identificados inicialmente fueron sometidos a una revisión de título y abstract para corroborar si cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Estudios publicados en lengua inglesa o española.
2. Revisiones sistemáticas, estudios observacionales o ensayos clínicos.

3. Estudios que investigan la relación de la disautonomía y los síntomas cardiovasculares en el contexto del síndrome posCOVID-19.
4. Artículos que estudian el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) o taquicardia postural inadecuada (IST) en pacientes que han superado la enfermedad COVID-19.
5. Estudios destinados a investigar estrategias de manejo terapéutico y seguimiento en pacientes con taquicardia posCOVID-19.

Se excluyeron los siguientes artículos:

1. Artículos centrados en manifestaciones del síndrome posCOVID-19 o disautonomía de manera demasiado generalizada.
2. Artículos que estudian la disautonomía en el síndrome posCOVID-19 en sistemas diferentes al cardiovascular.
3. Artículos con objetivos no relevantes para la presente revisión.

Se procedió a una lectura más exhaustiva de texto completo seleccionando finalmente aquellos que se ceñían de manera más adecuada a los objetivos de este estudio, obteniendo un total de 15 estudios

Para realizar una revisión más completa y una discusión más sustancial se revisó también la bibliografía asociada a los artículos incluidos en esta revisión, añadiendo un total de 5 estudios mediante esta vía. Además, se consultaron 2 fuentes externas con información relevante sobre la temática a estudio.

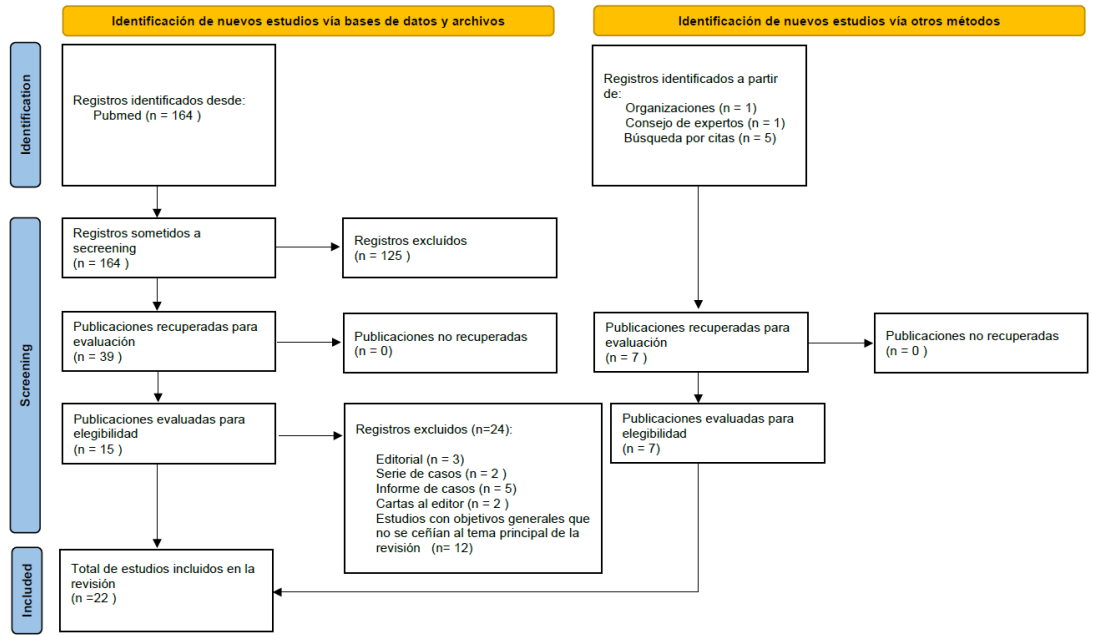


Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas



5. RESULTADOS

a) Clínica y mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome de taquicardia posCOVID-19.

El síndrome posCOVID-19 (PCS) es un síndrome todavía mal definido que incluye una gran variedad de síntomas, tanto cardiovasculares como autonómicos y neurológicos. Los síntomas disautonómicos cardiovasculares más informados han sido la disnea, el dolor de pecho y las palpitaciones (4).

El síndrome post-COVID-19 no debería considerarse como un síndrome único, sino como la convergencia de diferentes subsíndromes o fenotipos (7). Entre estos, uno de los más reportados ha sido el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), el cual se caracteriza por una combinación de taquicardia sinusal y síntomas de intolerancia ortostática (3). Este síndrome está definido por un aumento mantenido y desproporcionado de la frecuencia cardíaca de más de 30 lpm en adultos, o de más de 40 lpm en adolescentes (12 a 19 años), dentro de los 10 minutos posteriores al asumir una postura de bipedestación o al inclinar la cabeza hacia arriba, de más de 30 segundos de duración, sin evidencia de hipotensión ortostática (caída de más de 20 mm Hg en la presión arterial sistólica), y generalmente acompañada de síntomas como aturdimiento, palpitaciones, temblor, visión borrosa, fatiga e intolerancia al ejercicio (8).

La taquicardia sinusal inapropiada (IST) también se ha reportado como síntoma relacionado con el PCS y muchas veces puede solaparse con el POTS (5). Este síndrome se define como una frecuencia cardíaca sinusal en reposo de 100 lpm, con una frecuencia media de 24h superior a 90 lpm, descartando cualquier otra alteración que pueda producir taquicardia sinusal (8).

En la última revisión publicada destinada a investigar las manifestaciones autonómicas del síndrome posCOVID-19, realizada por Hira et al. (4) en Diciembre de 2023, encontraron que las

manifestaciones disautonómicas cardiovasculares más frecuentes fueron el síndrome de taquicardia postural ortostática (entre 15 y 30%), la taquicardia sinusal inadecuada (entre 4 y 20%), la hipotensión ortostática (entre el 4 y el 18%), la hipotensión ortostática inicial (entre 26% y 61%).

En la revisión sistemática de Reis et al. (9) en la que se incluyeron 154 casos de COVID-19, se estudiaron los síntomas de disfunción autonómica cardiovascular predominantes tanto en fase aguda como en el periodo posCOVID-19, siendo la disfunción predominante el síndrome de taquicardia postural ortostática (25% en COVID-19 agudo y 62% en posCOVID-19) seguida del síncope (28% en agudo y 9% en posCOVID-19).

Estos síntomas podrían explicarse por el daño causado al sistema nervioso por el virus SARS-CoV-2 a través de diferentes mecanismos, no mutuamente excluyentes. Uno de los mecanismos propuestos es el daño directo del virus por invasión del sistema nervioso autónomo mediante ruta neuronal (a través del nervio olfatorio, el nervio trigémino o el nervio ocular) o mediante ruta hematológica (a través de la barrera hematoencefálica). Una vez allí, el virus puede dañar centros implicados en la regulación autonómica, como el hipotálamo y el bulbo raquídeo, responsables de los síntomas de disautonomía (2, 10).

De forma alternativa, el virus podría provocar daño indirecto, mediante la instauración de un estado inflamatorio persistente que cause lesión celular y daño por hipoxia, que conduciría a la apoptosis neuronal causando deterioro de la función neurológica. Otras hipótesis incluyen la autoinmunidad, mediante la producción de autoanticuerpos contra diferentes receptores y glicoproteínas expresadas en membranas celulares; el desequilibrio del eje renina-angiotensina, por regulación negativa de la ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina II) y formación de autoanticuerpos contra la misma y contra el receptor de angiotensina tipo I (ATRI) (2,10).

De hecho, en un estudio realizado sobre 42 pacientes con PCS llevado a cabo por Mahdi et al (11), cuyo objetivo era caracterizar molecularmente a pacientes con POTS posCOVID-19, observaron disregulaciones en 200 de 700 proteínas analizadas en pacientes posCOVID-19, siendo la mayoría reguladas positivamente, así como alteraciones en esfingolípidos. Sus resultados sugieren un estado proinflamatorio y procoagulativo en pacientes posCOVID-19 con POTS en comparación con sujetos sanos (11).

Para caracterizar el tipo de daño del sistema nervioso autónomo se puede estudiar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) mediante Holter 24h, mediante medidas en el dominio del tiempo (SDNN, SDANN, ASDNN, rMSSD, pNN50) y medidas en el dominio de la frecuencia (VLF, LF, HF, LF/HF) . Las bandas de alta frecuencia (HF) y el pNN50 se consideran indicadores específicos de la función parasimpática y las bandas de muy baja frecuencia (VLF) y baja frecuencia (LF), se consideran tanto de función simpática como parasimpática.

El estudio de casos prospectivos llevado a cabo en 2022 por Julia Arayó et al. (5) detectó una prevalencia del desarrollo de taquicardia sinusal inapropiada (IST) del 20% en pacientes con PCS, siendo más relevante en mujeres jóvenes sin comorbilidades previas. En sus resultados se evidenció una frecuencia cardíaca media mayor entre los pacientes con IST, predominantemente durante el día. Además, todos los parámetros relacionados con la VFC disminuyeron de manera significativa, incluyendo VLF, LF y HF; así como el PNN50 diurno y en SDNN diurno.

El estudio realizado por Ancanfora et al. (12) sobre 50 pacientes (30 con PCS y 20 sanos) mostró una VFC menor en pacientes con PCS, tanto para la potencia total como para los valores de VLF y HF. Además, también se observó una disminución del SDNN y en la relación LF/HF.

Siguiendo esta misma línea de resultados, el estudio realizado entre mayo del 2021 y y abril de 2022 en la Clínica Königsfeld, centro de rehabilitación médica, identificó también diferencias significativas en la VFC en pacientes posCOVID-19, con una duración mayor de síntomas (250 días

de media) (13). En este estudio prospectivo de cohortes se incluyeron 103 pacientes con PCS que fueron comparado otros dos: 103 pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD) y un grupo control sanos. Se observó una alteración de la VFC en los pacientes con PCS en comparación al grupo control, ajustados por edad y sexo, siendo principalmente observado en las variables dependientes de frecuencia (disminución de LR y HR), las cuales fueron todavía mayores en pacientes con PCS e infección aguda por COVID-19 o con alteración en la capacidad para realizar ejercicio físico. En las variables dependientes de tiempo no se observaron diferencias significativas.



b) Diagnóstico y seguimiento en pacientes con síndrome de taquicardia Post-COVID-19.

La taquicardia posCovid-19 resulta relevante dentro del espectro del PCS por lo que sería recomendable realizar al menos una evaluación cardiovascular a aquellos pacientes con síntomas de COVID-19 persistente y clínica sugerente de disautonomía.

El estudio debería comenzar con una historia clínica y examen físico detallado, con especial atención hacia síntomas como mareos, fatiga, aturdimiento, disnea o confusión mental. Además, se recomienda incluir valoración cardíaca mediante ECG y un Holter 24h (3,10) para poder detectar arritmias, la frecuencia cardíaca media en reposo y otras alteraciones de pulso. Aquellos pacientes que muestren hallazgos compatibles con POTS o síntomas de intolerancia ortostática, deberían someterse a una prueba de inclinación corporal (Tilt test) o una prueba de bipedestación activa para confirmar el diagnóstico. En caso de aumento de 30lpm en la frecuencia cardíaca en los primeros 10 minutos tras cualquiera de las dos pruebas anteriormente mencionadas, sin disminución concomitante de la presión arterial y con reproducción de los síntomas, será diagnóstico de POTS. Por otro lado, aquellos que presenten una frecuencia cardíaca media en el Holter de 24h mayor a 90 lpm y una frecuencia cardíaca en reposo de más de 100 lpm en ausencia de otras causas que lo justifiquen, se diagnosticará de IST.

Sería interesante realizar, además, realizar un ecocardiograma transtorácico para descartar anomalías cardíacas estructurales (3).

En caso de dudas diagnósticas, el uso de la resonancia magnética cardiovascular sería útil para hacer el diagnóstico diferencial con la miocarditis, ya que esta también podría cursar con taquicardia en pacientes post-COVID-19. No obstante, esta prueba quedaría solo reservada para pacientes con clínica sugestiva, con dolor torácico, elevación de marcadores cardiacos,

cambios típicos en el ECG o cuando las pruebas de evaluación autonómica cardiovasculares no fueran concluyentes (3).

Dado que la taquicardia no es un síntoma específico del PCS, es importante hacer un diagnóstico diferencial con enfermedades que puedan cursar concomitantemente con ella, como podría ser el hipertiroidismo, la presencia de infección, la deshidratación o el feocromocitoma, entre otras. Para ello se recomienda la realización de pruebas como una analítica sanguínea que incluya hemograma completo, electrolitos, prueba de función renal, perfil tiroideo, ferritina y niveles de cortisol matutino (3,6). La patología pulmonar también puede causar elevación de la frecuencia cardíaca, por lo que su estudio mediante saturación de oxígeno, TAC o espirometría podría valorarse (6).



c) Tratamiento recomendado para el síndrome de taquicardia pos-COVID-19.

Actualmente no disponemos de tratamientos aprobados para el síndrome de taquicardia posCOVID-19.

Según la evidencia científica y principalmente las recomendaciones de expertos de la Heart Rythm Society (7), el tratamiento del síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) se recomienda empezar utilizando medidas no farmacológicas, siendo el aumento de la ingesta de líquidos (2 a 3L/día) y sal (10 a 12 g/día), evitar permanecer de pie excesivamente y usar medias de compresión, los tres pilares fundamentales.

Si con medidas higiénicas persisten los síntomas, estaría justificado el empleo de terapia farmacológica. No existe un tratamiento estandarizado para estos pacientes, por lo que este tiene que ser individualizado y dependerá de los síntomas predominantes y el fenotipo que presente cada paciente (10). En caso de predominar la taquicardia, podríamos emplear fármacos dirigidos a su control, como los β -bloqueantes a dosis bajas (bisoprolol o metoprolol), la ivabradina o los inhibidores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamilo). Aquellos pacientes en los que predomine la intolerancia ortostática, podrían beneficiarse de fármacos como los adrenalcorticoides (fludrocortisona), la midodrina, la droxidropa o el acetato de desmopresina. Otros tratamientos menos empleados son la clonidina y α -metildopa (útiles en estado hiperadrenérgico y taquicardia) y la piridostigmina (útil para la taquicardia y la debilidad muscular) (10,14).

Además, es importante tener en cuenta los fármacos que pueden exacerbar la intolerancia ortostática, aumentando la frecuencia cardíaca o disminuyendo la presión arterial, y tratar de evitarlos, como pueden ser los bloqueadores de receptores alfa, los IECAs, los diuréticos, los antidepresivos tricíclicos y los anticonceptivos orales, entre otros (10).

En el primer caso de POTS en una paciente con PCS, publicado por Miglis et al., se objetivó una mejoría sintomática tras utilizar medidas no farmacológicas como medias de compresión y el aumento de la ingesta de sal y líquidos, junto a tratamiento farmacológico con clonidina y propanolol (15).

Más tarde O' Sullivan et al. (16) publicó el caso de una mujer de 22 años diagnosticada de POTS e IST tres semanas después del diagnóstico de COVID-19 que, tras la mala respuesta a medidas no farmacológicas, mejoró sustancialmente con el empleo de ivabradina. Se observó una mejora significativa de la tolerancia al ejercicio y de los niveles de energía de la paciente, además de objetivarse una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo, tanto en posición supina como en bipedestación.

En el caso publicado por Kanjwal et al. (17) se evidenció mejora de síntomas ortostáticos y de la taquicardia con ivabradina y el aumento de sal y líquidos, aunque la paciente permaneció con fatiga y dolor de cabeza.

Una revisión sistemática publicada recientemente a mitad de 2023 (18), en la que se incluyeron 68 pacientes de informes de diferentes países, analizó las estrategias terapéuticas empleadas en pacientes con PCS y POTS. Según sus conclusiones, los pacientes en general respondieron mal a tratamiento no farmacológico (líquidos, ingesta de sodio y medias de compresión) y el 73% recibió al menos un fármaco. Sí que se objetivaron mejoras en la sintomatología cuando se empleó tratamiento farmacológico, siendo los más comunes los mineralocorticoides, como la fludrocortisona; los β -bloqueantes adrenérgicos, como el propanolol; los agonistas α -adrenérgicos como la midodrina; y la ivabradina.

En relación con la taquicardia postural inapropiada en el síndrome posCOVID-19 existe menos evidencia en la literatura publicada. Según el estudio realizado por Julia Aranyó et al. (5) sugieren que los pacientes con IST y PCS podrían beneficiarse de un tratamiento farmacológico

con betabloqueantes ya que su mecanismo de acción va dirigido a mitigar la respuesta del SNS, pero todavía no se dispone de datos que lo respalde.



6. DISCUSIÓN

El síndrome de taquicardia posCOVID-19 debería considerarse como un subsíndrome dentro del PCS. Los estudios publicados hasta la fecha sugieren que este síndrome tiene su origen en el daño del sistema autónomo por parte del SARS-CoV-2 mediante mecanismos tanto directos como indirectos (2,10), causando en última instancia un síndrome disautonómico que causa un desbalance simpátovagal, con deterioro de la función parasimpática y aumento de actividad simpática compensadora.

Ya existían estudios anteriores que describían la disautonomía postinfecciosa en el curso de otras patologías como en la enfermedad de Chagas, el VIH, la mononucleosis o la rabia (5). Además, antes de la llegada del COVID-19, aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaban POTS presentaban antecedentes de infección, entre las más documentadas, neumonía por micoplasma, virus Epstein-Barr, Trypanosoma cruzi o Borrelia burgdorferi (6). De hecho, en el estudio donde se describió por primera vez el síndrome de taquicardia postural ortostática, Schondorf y Low (19) reportaron que siete de los dieciséis pacientes que incluyeron en su estudio tenía síntomas de una infección respiratoria viral previo al diagnóstico de POTS (9). Por lo tanto, que el virus SARS-CoV2 sea causante de síntomas disautonómicos tras superar la enfermedad aguda parece una justificación plausible.

Los estudios que recientemente han estudiado esta disfunción autonómica y su relación con el PCS sugieren una sobreactivación del SNA y una función parasimpática deteriorada, evidenciada por un descenso de los parámetros que reflejan la función parasimpática, como son VLF, LF y HF, además de PNN50 y SDNN diurno. Ya se había descrito antes como el COVID-19 podía producir variaciones en la VFC, siendo este un indicador de regulación del SNA. Shah et al. (20) reportaron en su estudio una reducción significativa del SDNN y rMSSD en pacientes un mes después de haberse recuperado de la infección aguda de COVID-19 y sugirieron además que los valores de

rMSSD estaban inversamente relacionados con marcadores inflamatorios como la PCR y la IL-6. Los estudios realizados a posteriori también respaldan estos cambios en la VFC (12,13), lo que apoyaría la hipótesis de que el SARS-CoV-2 podría ser el causante de la clínica disautonómica que presentan los pacientes en el periodo posCOVID-19.

Esta disfunción autonómica provoca sintomatología no solo nivel cardiovascular mediante palpitations, sino que también puede repercutir en otros sistemas, provocando otros síntomas como fatiga, malestar gastrointestinal o trastornos neurocognitivos (5). Estudios han observado cierta superposición del PCS con otros síndrome, como el síndrome de fatiga crónica (SFC) o la fibromialgia, donde existe alteraciones de la VFC de manera similar, observando también una disminución de la función del sistema parasimpático, objetivado por disminución de la banda HF asociado a un aumento de la relación LF/HF (13).

Resulta crucial, por la importancia y la prevalencia dentro el cuadro de PCS, diagnosticar a tiempo paciente con síndromes disautonómicos. No obstante, en ocasiones puede resultar un desafío ya que la taquicardia es un síntoma inespecífico que puede estar presente en una gran variedad de enfermedades. Por ejemplo, el estudio de Shaw et al (21) reporta que 4 de cada 5 pacientes antes de recibir el diagnóstico definitivo de POTS posCOVID-19 es diagnosticado de patologías psiquiátricas o psicológicas; y una vez diagnosticado POTS solo el 37% mantienen este diagnóstico psiquiátrico.

Para evitar esta confusión diagnóstica y de cara a detectar y tratar de manera precoz a estos pacientes, sería recomendable realizar una historia clínica y una exploración física detallada, dirigida a observar síntomas típicos de disautonomía, como palpitations, mareo o fatiga. Además, sería conveniente realizar una evaluación cardiovascular mediante ECG y Holter 24h a aquellos pacientes con síntomas sugestivos, para poder así observar cambios en la frecuencia cardíaca. Si estas pruebas resultaran patológicas, se seguiría indagando y realizando pruebas

dirigidas, como por ejemplo, la prueba de inclinación de la cabeza para el diagnóstico de POTS. Es importante incluir una además una analítica sanguínea y otras pruebas complementarias en aquellos pacientes en los que se sospeche taquicardia de origen extracardíaco (3,10).

Debido a que el síndrome de taquicardia post-COVID es relativamente nuevo y desconocido, no existe ningún tratamiento estandarizado aprobado. Por lo tanto, hasta que existan estudios que demuestren un tratamiento óptimo para el manejo de estos pacientes, se deberían usar empíricamente estrategias aprobadas para estos síndromes en pacientes no COVID-19 o para otros síndromes disautonómicos. En general, las pautas de intervención se basan en estrategias no farmacológicas, entre las que destacan el aumento de sal y agua de la dieta, el uso de bandas compresivas y evitar la bipedestación prolongada; junto a medidas farmacológicas en caso de ser las anteriores insuficientes. Generalmente se usan fármacos destinados a la mejoría sintomática del paciente y dirigidos a los síntomas predominantes, como la taquicardia y la hipotensión ortostática (10,14) .

Según los resultados de los estudios de pacientes con POTS y PCS, en la mayoría se utilizaron medidas no farmacológicas, siendo en la mayor parte de las veces ineficaces. Sin embargo, si que se observó mejoría mediante la utilización de terapia farmacológica, mediante el empleo de fármacos como la ivabradina, los betabloqueantes o los adrenocorticoides, por lo que sugiere que sería conveniente empezar a tratar a estos pacientes mediante terapias combinadas (18).

En algunas pautas de tratamiento se recomienda también un aumento del ejercicio físico, no obstante, existen ya estudios publicados con pacientes con disautonomía y POTS posCOVID-19 que reportan malestar y empeoramiento de los síntomas tras el esfuerzo físico por lo que su empleo resulta controvertido (10). Sería interesante implementar una estrategia de ejercicio físico que fuera específico para pacientes con POTS y educar a los pacientes en ejercicios que puedan mejorar su bienestar físico y mental (10). Por ejemplo, en el estudio realizado por Stephen et al

(22) sobre 103 pacientes con POTS donde implementaron un programa de ejercicio de 3 meses se obtuvo una mejora en la calidad de vida en la mayoría de los pacientes.

Estudios en pacientes con POTS antes del COVID-19 informaron de mayor prevalencia de depresión y otros síndromes afectivos en comparación con la población general (10). Este hecho, sumado a que los pacientes que superan el COVID-19 también parecen mostrar mayor morbilidad psiquiátrica y a que los síntomas ortostáticos pueden verse agravados por la ansiedad, hace justificable la evaluación psiquiátrica mental en pacientes con síndromes disautonómicos posCOVID-19 (10).

Dada la escasa información y evidencia científica disponible, se necesita urgentemente más investigación con respecto a la fisiopatología y tratamiento óptimo para pacientes que desarrollan taquicardia sinusal en el contexto del PCS.

Limitaciones del estudio

Este estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, se trata de una revisión bibliográfica que incluye estudios heterogéneos y algunos con escasa evidencia como consejo de expertos. Aunque la mayoría lo constituyen revisiones y revisiones sistemáticas, estas también abarcan estudios con baja evidencia científica como reporte de casos o serie de casos. Además, estamos tratando la taquicardia dentro del síndrome posCOVID-19 (PCS), siendo este un término todavía muy reciente y no bien definido, por lo que su definición varía según los diferentes estudios incluidos en la revisión. Por último, solo se empleó una única base de datos, por lo que pueden quedar publicaciones menores sin incluir en este estudio.

7. CONCLUSIÓN

El síndrome de taquicardia posCOVID-19, a menudo presentado como síndrome de taquicardia postural (POTS) o taquicardia sinusal inapropiada (IST), está causado por una disregulación del SNA que parece ser ocasionado por el daño, tanto directo como indirecto, del virus SARS-CoV-2 hacia el sistema nervioso autónomo.

Es importante obtener el diagnóstico de estos pacientes de manera precoz para iniciar el tratamiento y así poder mejorar su calidad de vida. El diagnóstico mediante ECG y Holter 24h, seguida en caso de clínica ortostática de otras pruebas, como el Tilt test, parece ser suficiente para detectar estos síndromes.

El tratamiento del síndrome de taquicardia posCOVID-19 no está estandarizado todavía, pero estudios preliminares apuntan que la terapéutica empleada en otros síndromes disautonómicos podrían ser útiles en estos pacientes, como medidas conservadoras (aumento de la ingesta de agua y sal, medias compresivas) y medidas farmacológicas (mineralocorticoides, ivabradina, betabloqueantes).

Se necesita más evidencia sobre planes de ejercicio físico para este perfil de pacientes. Además, sería necesario un enfoque multidisciplinar que abarque la salud tanto física como mental en pacientes con síndrome de taquicardia posCOVID-19, pudiendo detectar posible sintomatología psiquiátrica concomitante o agravante del cuadro.

Los estudios futuros deberían centrarse en caracterizar y conocer de manera más precisa la fisiopatología de este síndrome para así poder desarrollar intervenciones y líneas de tratamiento eficaces que contribuyan al control sintomático y mejora de la calidad de vida del paciente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Panel de control del coronavirus (COVID-19) de la OMS de la Organización Mundial de la Salud con datos de vacunación. <https://covid19.who.int/> . Consultado el 20 de diciembre de 2023.
2. Jammoul M, Naddour J, Madi A, Reslan MA, Hatoum F, Zeineddine J, et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Autonomic Neuroscience*. 2023 Mar;245:103071. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9789535/>
3. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, Villacorta H, Horiuchi Y, Bax J, et al. Post-Covid-19 Tachycardia Syndrome: A distinct phenotype of Post-acute Covid-19 Syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2021 Aug. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8356730/#bib0003>
4. Hira R, Karalasingham K, Baker JR, Raj SR. Autonomic Manifestations of Long-COVID Syndrome. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2023 Dec 1 23(12):881–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37947962/>
5. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, Dominguez MJ, Bisbal F, Massanella M, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Scientific Reports* [Internet]. 2022 Jan 7;12:298. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741896/>
6. Narasimhan B, Arundhati Calambur, Moras E, Wu L, Aronow WS. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in COVID-19: A Contemporary Review of Mechanisms, Clinical Course and Management. *Vascular Health and Risk*

Management. 2023 May 1;Volume 19:303–16. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37204997/>

7. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Reviews in Medical Virology*. 2021 Dec 9; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2315>
8. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen 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* [Internet]. 2015 Jun;12(6):e41–63. Available from: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/2015-heart-rhythm-society-expert-consensus-statement-on-the-diagn>
9. Reis Carneiro D, Rocha I, Habek M, Helbok R, Sellner J, Struhal W, et al. Clinical presentation and management strategies of cardiovascular autonomic dysfunction following a COVID-19 infection - A systematic review. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2023 May 1 ;30(5):1528–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36694382/>
10. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rhythm*. 2022 Jul;19 (11):1880-1889. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527122021853?via%3Dihub#bib77>

11. Mahdi A, Zhao A, Fredengren E, Fedorowski A, Braunschweig F, Nygren-Bonnier M, et al. Dysregulations in hemostasis, metabolism, immune response, and angiogenesis in post-acute COVID-19 syndrome with and without postural orthostatic tachycardia syndrome: a multi-omic profiling study. *Scientific Reports* [Internet]. 2023 Nov 19; 13(1):20230. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-47539-1>
12. Acanfora D, Nolano M, Acanfora C, Colella C, Provitera V, Caporaso G, et al. Impaired Vagal Activity in Long-COVID-19 Patients. *Viruses* [Internet]. 2022 May 13;14(5):1035–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9147759/>
13. Mooren FC, Böckelmann I, Waranski M, Kotewitsch M, Teschler M, Schäfer H, et al. Autonomic dysregulation in long-term patients suffering from Post-COVID-19 Syndrome assessed by heart rate variability. *Scientific Reports* [Internet]. 2023 Sep 22;13(1):15814. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-42615-y>
14. Blitshteyn S, Whiteson JH, Abramoff B, Azola A, Bartels MN, Bhavaraju-Sanka R, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of autonomic dysfunction in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV -2 infection (PASC). *PM&R*. 2022 Oct;14(10):1270–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pmrj.12894>
15. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clinical Autonomic*

- Research. 2020 Sep 3;30(5):449–51. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880754/>
16. O’Sullivan JS, Lyne A, Vaughan CJ. COVID-19-induced postural orthostatic tachycardia syndrome treated with ivabradine. *BMJ Case Reports*. 2021 Jun;14(6):e243585. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127505/>
17. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb B. New-onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Following Coronavirus Disease 2019 Infection. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2020 Nov 1;11(11):4302–4. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33262898/>
18. Abbate G, Beatrice De Iulio, Thomas G, Priday A, Biondi-Zoccai G, Markley R, et al. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After COVID-19: A Systematic Review of Therapeutic Interventions. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2023 Jul 1;82(1):23–31. Available from:
https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/abstract/2023/07000/postural_orthostatic_tachycardia_syndrome_after.3.aspx
19. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome. *Neurology*. 1993 Jan;43:132–2. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8423877/>
20. Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK, et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing and Electrophysiology*

Journal. 2022 Mar;22(2):70–6. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0972629222000043?via%3Dihub>

21. Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, Green EA, Shibao CA, Okamoto LE, et al. The face of postural tachycardia syndrome – insights from a large cross-sectional online community-based survey. *Journal of Internal Medicine*.

2019 Apr 16;286(4):438–48. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30861229/>

22. George SA, Bivens TB, Howden EJ, Saleem Y, Galbreath MM, Hendrickson D, et al. The international POTS registry: Evaluating the efficacy of an exercise training intervention in a community setting. *Heart Rhythm*. 2016

Apr;13(4):943–50.

Available

from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1547527115015>

[271](#)