



**TRABAJO FINAL DE CARRERA**

**TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**TEMA:**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ACTUALIZACIÓN DEL  
SÍNDROME DE TAKOTSUBO**

**TUTOR: DR. RUBÉN MAYER**

**AUTOR: DR. DAVID PARRAGA MEZA**

**TESIS PARA OTORGAR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**-2018-**

## DEDICATORIA

Le dedico este logro a Dios el principal gestor de este triunfo, a mis Padres Harvey y Chary, a mi hermano Andrés quienes me han ayudado en este largo y difícil camino, a mi esposa Karol quien ha estado conmigo apoyándome y luchando palpo a palmo en este lindo sueño, a David Esteban y Sebastián quienes han sido el motor principal para seguir esforzándome.

## RESUMEN

**E**l Sistema Cardiovascular es un universo fisiológico de mecanismos químicos, eléctricos y mecánicos que hacen posible el normal funcionamiento del mismo, sin embargo, bajo ciertas alteraciones fisiológicas, se desencadenan eventos clínicos leves o severos, reversibles o irreversibles, de bajo o alto riesgo. Una de estas situaciones es el Síndrome de Takotsubo. (STK)

Patología descrita originalmente en Japón en los años noventa, se presenta como una enfermedad de características clínicas similares a un Síndrome Coronario Agudo (SCA), acompañado por hipocinesia, discinesia o acinesia segmentaria y transitoria del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, difiere del SCA en que los pacientes con STK presentan una angiografía coronaria normal o con aterosclerosis no significativa, acompañada de disfunción ventricular izquierda segmentaria que se extiende más allá del territorio irrigado por una única arteria coronaria, que recupera su motilidad en cuestión de días o semanas. Su pronóstico a corto y largo plazo no es tan benigno como se pensaba hasta hace poco tiempo ya que su mortalidad durante la fase aguda en pacientes hospitalizados varía de un 4% a un 5%, cifra comparable con la de un infarto de miocardio con elevación del ST en la era de la intervención coronaria percutánea primaria.

De acuerdo con ello se ha propuesto varias hipótesis sobre el origen de esta enfermedad, que van desde la elevada actividad simpática y el aumento de las catecolaminas, vasoespasmos epicárdicos o de la microcirculación coronaria, alteraciones en el  $Ca^{+}$  intracelular, disfunción endotelial y su relación con los niveles bajos de estrógenos, entre otras.

A pesar del interés que con los años ha desatado esta patología y el esfuerzo con que se ha trabajado para comprenderla no se lo ha logrado, inclusive realizando tratamientos basados principalmente en experiencia ya que su estudio generalmente es retrospectivo.

## ÍNDICE

I- Introducción	8
II- Justificación	9
a. Objetivos Generales	9
b. Objetivos específicos	9
III- Revisión del Síndrome de Takotsubo	10
IV- Historia	10
V- Epidemiología	13
VI- Fisiopatología	13
a- Disfunción Miocárdica secundaria a catecolaminas	14
b- Disfunción endotelial y deficiencia de estrógeno	18
c- Espasmo Coronario	19
d- Disfunción coronaria microvascular	19
e- Oclusión transitoria de la placa aterosclerótica	20
f- Teoría de la arteria descendente anterior (DA) recurrente	21
g- Supresión de medicamentos	21
h- Síndrome de discinesia apical en pacientes con Cáncer	21

i- Miocardiopatía de Takotsubo biventricular en un receptor de trasplante cardíaco	22
VII. Genética	23
VIII. Factores de Riesgo	23
IX- Clasificación	26
X- Presentación clínica	27
XI- Evolución Clínica	29
XII-Tipos morfológicos de presentación	30
XIII- Criterios de diagnóstico	32
XIV- Complicaciones	33
XV- Métodos de Diagnostico	34
a- Electrocardiograma	34
b- Biomarcadores	35
c- Ecocardiograma transtorácico	35
d- Coronariografía y ventriculografía	36
e- Resonancia Magnética	37
f- Medicina Nuclear	41
g- Biopsia	41
XVI- Recurrencia en el Takotsubo	42

XVII- Pronóstico	43
XVIII-Tratamiento	44
a- Manejo de pacientes de bajo riesgo	44
b- Manejo de pacientes de alto riesgo	45
XIX- Conclusiones	47
XX- Bibliografía	49

## I. Introducción

El Síndrome de Takotsubo (STK), también llamado discinesia apical transitoria del ventrículo izquierdo, cardiomiopatía inducida por estrés, síndrome de disfunción transitoria del ventrículo izquierdo, síndrome del corazón roto, apical ballooning, entre otros nombres es una urgencia relativamente común que genera disfunción ventricular segmentaria del ventrículo izquierdo y que generalmente es reversible, pero bajo ciertas condiciones pueden provocar la muerte del paciente.

Por su similitud clínica y electrocardiográfica con el Infarto agudo de miocardio (IAM), el diagnóstico de STK en la fase aguda, aun sospechándolo, no es sencillo diagnosticarlo ya que requiere la demostración de coronarias angiográficamente normales o con lesiones no significativas, esto se complica si no es posible realizar un estudio angiográfico de urgencia o directamente no se cuenta con una sala de hemodinamia; en estos casos, debido a la rapidez con que se debe actuar frente a un posible IAM y para no demorar de la reperfusión, muchos pacientes con diagnóstico retrospectivamente de STK, sin embargo acaban recibiendo tratamiento con Estreptoquinasa iv.

De acuerdo con el escenario como detonante del Síndrome de Takotsubo es posible clasificar al STK en primario y secundario, el primario se da como resultado de diferentes situaciones de estrés emocional o idiopáticas, mientras que el secundario es la consecuencia del efecto físico de otra patología o situación clínica/quirúrgica: enfermedad intracraneal aguda (especialmente hemorragias subaracnoideas), sepsis, feocromocitomas, administración de catecolaminas, entre otras.



## **II. Justificación**

La disfunción transitoria del ventrículo izquierdo o Síndrome de Takotsubo es una patología que ha sido infradiagnosticada por su parecido clínico al SCA, en la actualidad gracias al avance tecnológico y las mejoras estructurales en América Latina nos permite identificar de forma precoz esta enfermedad que crece cada vez más, pero que aún no se la puede explicar con toda certeza a pesar de muchos estudios hasta la fecha, motivo por el cual es una patología que debe de ser estudiada con más énfasis.

### **a. Objetivos Generales**

Actualizar la metodología diagnóstica y de tratamiento frente a la sospecha de un Síndrome de Takotsubo.

### **b. Objetivos Específicos**

1. Presentar la incidencia y prevalencia del Síndrome del Takotsubo.
2. Explicar sus mecanismos fisiopatológicos.
3. Identificar sus causas.
4. Conocer sus diferentes formas de presentación clínica y morfológicas, así como los diagnósticos diferenciales más relevantes en la práctica clínica.
5. Realizar la actualización de las nuevas modalidades diagnósticas y avances terapéuticos a la fecha.

### III. Revisión del Síndrome de Takotsubo

#### IV. Historia

Si bien es cierto siempre se ha comentado que el STK fue descubierto por Sato Et. en los años 90, este síndrome fue descrito por primera vez en el año 1980 por Cebelin y Hirsch, quienes informaron sobre una serie de víctimas de asesinato que habían sido físicamente y emocionalmente traumatizadas antes de su muerte, en cuyas autopsias a pesar de que no se evidenciaron lesiones internas se pudo demostrar necrosis extensa en banda de contracción miocárdica; hallazgo histológico presente en patologías con niveles elevados de catecolaminas plasmáticas.

En aquel momento denominaron al hallazgo como “Cardiopatía por estrés humano”<sup>[1]</sup>, en 1989 un grupo de científicos describió un caso de disfunción reversible del ventrículo izquierdo asociado a feocromocitoma, que si bien es cierto no es un STK lo traigo a mención por ser la primera vez que se evidenció una patología cardíaca que presentaba recuperación de la función ventricular a corto plazo. Aunque en ese momento no se utilizaba el término Takotsubo, ese término fue posteriormente acuñado por Sato et al en 1990, quien optó por ese nombre debido a la semejanza de la morfología del ventrículo izquierdo con el frasco de fondo redondo y de cuello estrecho utilizado en Japón para la captura de los pulpos (Tako: pulpo y Tsubo: olla). (Figura 1)

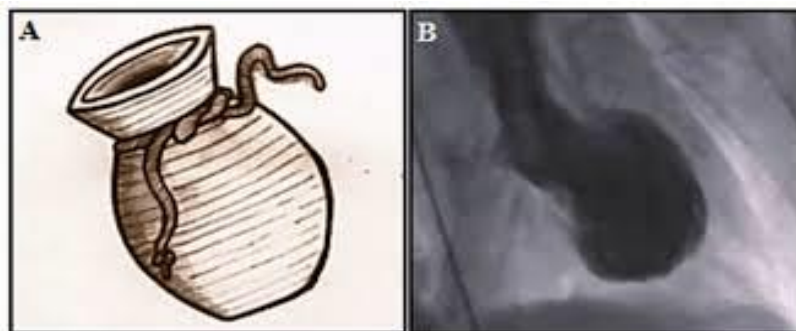


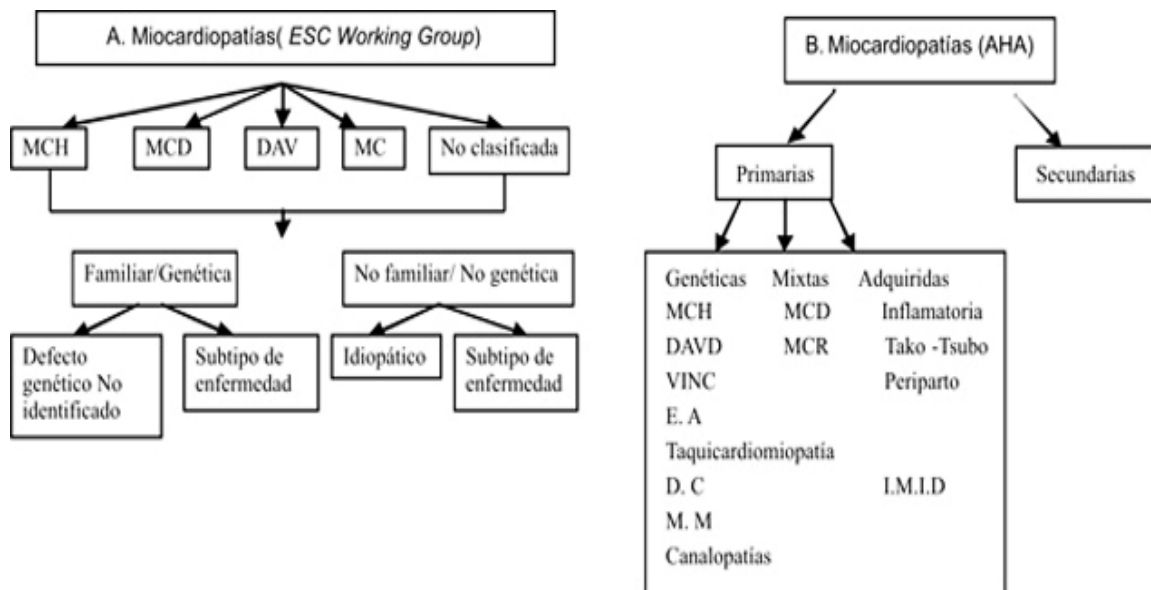
Figura 1

En el año 2001, Tsuchihashi y Cols. describen en Japón la primera serie de 88 pacientes y desde entonces se han publicado numerosas series de casos en Estados Unidos, Bélgica, Suiza y otros países de Europa consiguiendo de esta manera la consolidación del STK como entidad independiente.

Para su estudio se han conformado incluso diferentes asociaciones siendo la más importante la del grupo INTERTAK (Registro Internacional de Takotsubo) con sede en Suiza y que agrupa a varios países de Europa, América y Oceanía.

Finalmente, en el 2006, la American Heart Association incluye al STK en su clasificación de las miocardiopatías primaria adquirida. [2]

(Figura 2)



MCH: Miocardiopatía hipertrófica. MCD: Miocardiopatía dilatada. DAVD: Displasia arritmogénica de ventrículo derecho. MCR: Miocardiopatía restrictiva. VINC: Ventrículo izquierdo no compactado. E.A: Enfermedades de almacenamiento. DC: Defectos de conducción MM: Miopatías mitocondriales. IMID: Infantes de madre insulina dependiente.

Fuente: Referencias bibliográficas 3 y 4.

**Fig.** Clasificaciones de las miocardiopatías según la ESC Working Group (A) y la American Heart Association (B).

Solo para tener una idea del interés creciente en esta condición, en el año 2000 se registraron apenas 2 publicaciones llegando a casi 300 en 2010. <sup>[3]</sup> (Figura 3)

Figura 2

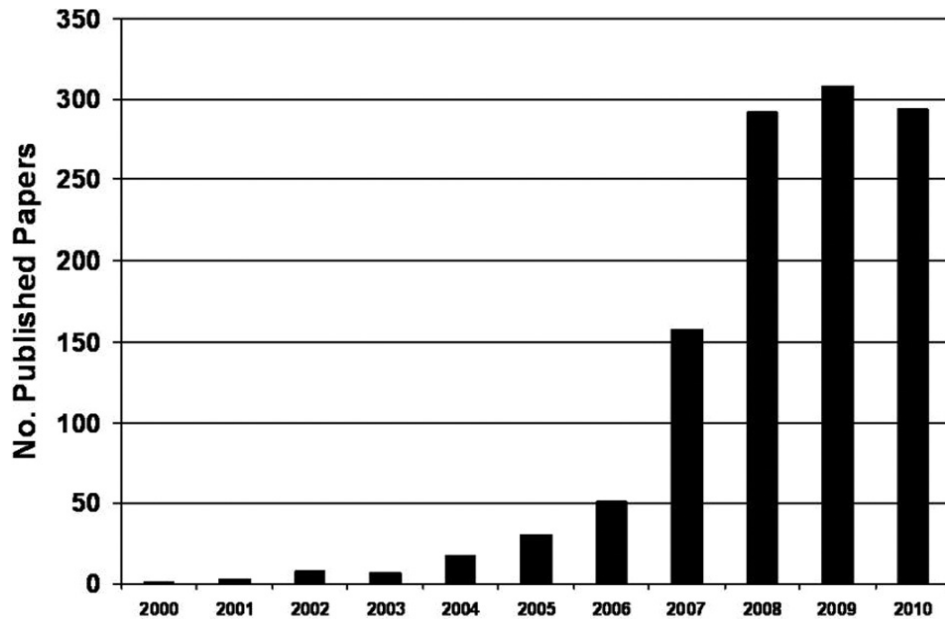


FIGURA 3

## V. Epidemiología

La prevalencia real del STK es incierta, pero ciertamente es mayor a la considerada en años anteriores, esto a consecuencia de que la enfermedad es infradiagnosticada; sin embargo, se ha podido determinar que aproximadamente el 2% de todos los pacientes a los que se realizan una angiografía coronaria de emergencia por un SCA es un STK, que el 90% de los pacientes con STK son mujeres, <sup>[4]</sup> la mayoría de ellas postmenopáusicas; con una edad media de 61 a 76 años.

Se ha calculado además que la incidencia de STK es de 100 nuevos casos por cada 1 millón de habitantes por año, <sup>[5]</sup> que la condición es común en todo el mundo, sin asociación con áreas geográficas o grupos étnicos, aunque se ha descrito un leve predominio en asiáticos. <sup>[2]</sup>

Su pronóstico a corto y largo plazo no es tan benigno como se pensaba hasta hace poco, siendo la mortalidad hospitalaria durante la fase aguda de un 4% a 5%, cifra comparable con la de un infarto de miocardio con elevación del ST en la era de la intervención coronaria percutánea primaria.

## VI. Etiología

A pesar de las múltiples investigaciones dirigidas a dilucidar el origen del STK, no se ha podido aun dar una respuesta convincente sobre su génesis, pero es probable que tenga un origen multifactorial con participación de los sistemas vascular endocrino y del sistema nervioso central, en el camino se han propuesto diferentes teorías, pero ninguna que pueda considerarse definitiva, en la actualidad no existe acuerdo sobre el mecanismo etiopatogénico implicado en su génesis, se han postulados varias teorías, siendo la más aceptada la toxicidad producida por las catecolaminas y neuropéptidos de estrés, la presencia de un factor de estrés que precede y desencadena el episodio agudo contribuiría a la estimulación del sistema simpático, liberándose catecolaminas que

provocarían espasmo coronario, epicárdico y microvascular con disminución de la reserva del flujo cardíaco y aparición de disfunción endotelial.

También se ha propuesto un mecanismo de acción directa en el que la toxicidad debido a las catecolaminas produciría daño de forma primaria en los miocardiocitos.

La alta prevalencia del STK en mujeres de edad entre los 60 y 70 años plantea la posibilidad de que exista cierta influencia hormonal en este trastorno.

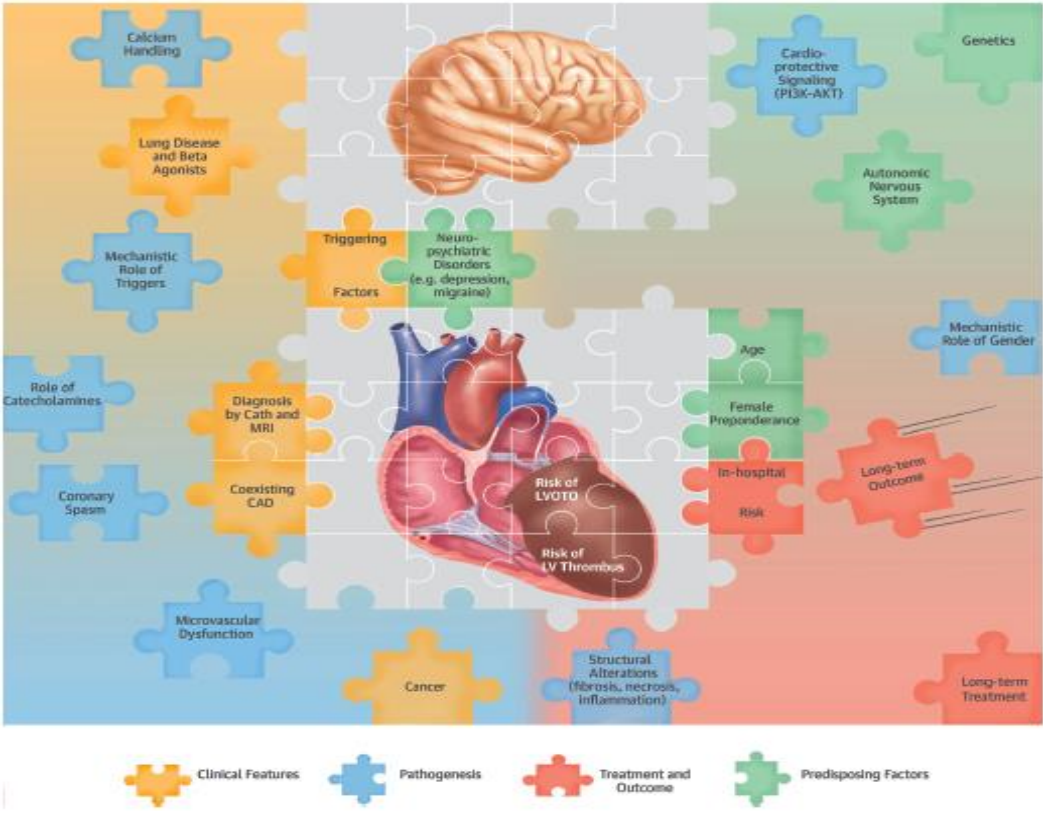
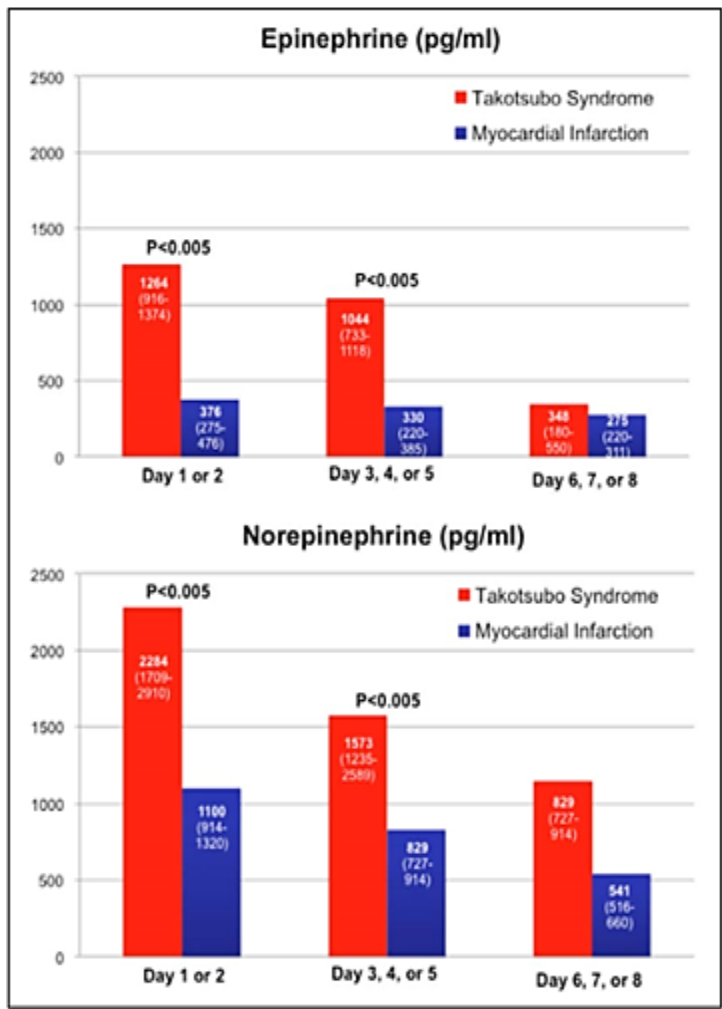


FIGURA 4

**a. Disfunción Miocárdica secundaria a catecolaminas**

Sin duda una de las teorías más citada y que tiene la mayor aceptación en el mundo científico es la que postula que el STK es secundario al aumento agudo, severo y sostenido de las catecolaminas plasmáticas, provocado por algún desencadenante físico y/o psicológico.

Mas del 70% de los pacientes con STK tienen altos los niveles de catecolaminas plasmáticas, llegando incluso a presentar valores de 7 a 34 veces por encima de lo normal, y de 2 a 3 veces más que los observados en pacientes con un IAM de cara anterior. [2] (figura5)



**Plasma catecholamine levels in patients with Takotsubo syndrome (TTS) and patients with myocardial infarction.**  
 In the acute phase, patients with TTS have increased concentrations of plasma catecholamine (ie, epinephrine, norepinephrine, and dopamine) and stress-related circulating neuropeptides that are several times higher than those in patients with myocardial infarction and remain markedly elevated even a week after the onset of symptoms. Modified from Wittstein et al<sup>37</sup> with permission from the publisher. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

FIGURA 5

Las catecolaminas plasmáticas (epinefrina y norepinefrina) se encuentran elevadas como respuesta a la activación del sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina, médula suprarrenal y a estímulos que se generan en la corteza cerebral durante un estrés físico o psicológico; la activación sistémica alcanza a los adrenoreceptores B1 y B2 que se encuentran en el músculo cardíaco, distribuidos en diferentes regiones del ventrículo izquierdo, por un lado (los

receptores B2 predominan en la región medio apical del VI, mientras que los receptores B1 y las terminaciones nerviosas simpáticas se encuentran distribuidos en la región basal).

En el 2008, Lyon y col. postularon que niveles elevados de catecolaminas al actuar sobre los receptores B1 y B2 generan inotropismo, mientras que si la estimulación es prolongada e intensa en vez de incrementar en forma sostenida la contractilidad, la vía B2 proteína Gs (estimulante) se inhibiría y se activaría vía B2 Gi (inhibitoria) provocando depresión de la contractilidad que se ve reflejado en disfunción ventricular y la característica alteración de la motilidad en las zonas más pobladas por los receptores B2.

A este fenómeno que inhibe la vía proteína Gs y activa la vía proteína Gi provocando hipocinesia, acinesia o discinesia regional del VI se lo denomina “Trafficking” y constituiría un mecanismo protector contra el efecto toxico de las catecolaminas sobre los miocitos. [6]

Esta distribución explicaría porque el ventrículo izquierdo adopta la forma característica del STK al final de la sístole cuando existe hipercontractilidad basal y acinesia, discinesia o hipocinesia de la región medio apical del VI.

Este grupo de investigadores realizaron experimentos en ratas tratando de reproducir un Síndrome de Takotsubo a partir de la administración de catecolaminas, que lograron mediante la infusión de epinefrina, pero no así con norepinefrina.

En el experimento también se realizaron pruebas utilizando inhibidores de la proteína Gi, con lo cual, si bien se logró prevenir el atontamiento miocárdico característico del STK, genero e incremento la mortalidad avalando la teoría de que la inhibición de la motricidad miocárdica provocada por la proteína Gi tiene un efecto miocardio protector.



También se comprobó que el Propanolol activa la vía B2 proteína Gi exacerbando la disfunción ventricular, sin aumentar la mortalidad en las ratas; mientras que el Carvedilol disminuye la hipercontractilidad basal del VI, con menos efecto depresor sobre el resto del ventrículo que el propanolol.

El Bisoprolol, bloqueante selectivo B1, no activa la vía B2 proteína Gi por lo que su efecto es neutro en cuanto al atontamiento miocárdico durante el Takotsubo, por otro lado, el Levosimendán en dosis baja demostró mejorar el atontamiento miocárdico sin incrementar la mortalidad.<sup>[6]</sup>

Se concluyó al final del estudio que frente a un paciente con STK no complicado hay que tener mucha precaución con la administración de betabloqueantes, mientras que en un STK complicado con insuficiencia cardiaca se debería evitar el uso de inotrópicos que activan directamente el AMP cíclico como Dopamina, Dobutamina y Milrinona, porque pueden exacerbar el cuadro.

En estos casos es mejor utilizar la bomba de contrapulsación intraaórtica junto al apoyo farmacológico con dosis bajas de Levosimendán que revierte la disfunción medio apical sin incrementar la mortalidad.

En este tipo de situación también se debe evitar la utilización de Betabloqueantes como el Propanolol y en menor medida el Carvedilol; mientras que en caso de complicarse con obstrucción del tracto de salida del VI sería conveniente utilizar Bisoprolol para prevenir la hipercontractilidad basal, sin exacerbar la disfunción medio apical.

Se ha trabajado también en experimentos en ratas con aplicaciones de estrógenos en forma crónica, ya que reducen la expresión de los receptores adrenérgicos B1 ante la exposición de catecolaminas o durante la reperfusión miocárdica. Esto basado en el concepto de que la caída de

los niveles estrogénicos durante la menopausia favorece la activación energética de los receptores B1 y el consecuente gatillado del Trafficking de los receptores B2. [6]

En un estudio se encontró que aun años después del evento de STK los pacientes mostraban respuestas simpáticas exageradas al estrés emocional en combinación con supresión de la modulación parasimpática a nivel cardíaco. Estos resultados fueron muy consistentes tanto en estado de reposo como durante las pruebas ambulatorias y diferentes pruebas hemodinámicas y estímulos centrales.[7].

### **b. Papel de la disfunción endotelial y la deficiencia de estrógeno**

Fisiológicamente el estrógeno tiene un efecto beneficioso y protector hacia la microcirculación coronaria, regula los receptores adrenérgicos cardiacos y atenúa la respuesta de su activación, esta protección puede verse afectada cuando existe una reducción de los niveles de estrógenos que combinada con un aumento de la actividad simpática prepararía un territorio fértil para generar un STK, debido a las anomalías vasomotoras coronarias relacionadas con la deficiencia de estrógenos.[5]

La disfunción endotelial por deficiencia de estrógenos podría explicar por qué el STK es más común en mujeres postmenopáusicas, ha estimulado la realización de diferentes estudios y a postular que este desequilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación secundario a la falta de protección endotelial coronaria podría ser un detonante de esta patología del VI.

Por otra parte, el deterioro de la función endotelial se asocia con la presencia de factores de riesgo tradicionales, y recientemente los datos en grandes cohortes han mostrado que los pacientes con STK tienen una elevada prevalencia de hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo. El STK también ha sido descrito en el contexto de diversas comorbilidades y enfermedades

inflamatorias sistémicas, neurológicas, psiquiátricas, pulmonares, renales, hepáticas, así como enfermedades del tejido conectivo, todas ellas asociadas con disfunción endotelial y por lo tanto territorios predisponentes para un STK.

### **c. Espasmo Coronario**

Ya desde la primera descripción del STK, el vasoespasmo coronario ha sido sugerido como un factor causal de esta patología, en su estudio original Dote et. planteo la hipótesis de que el STK podría ser causado por vasoespasmo coronario de múltiples vasos, ya que en 4 de cada 5 pacientes de su serie de investigación era posible inducir vasoespasmo coronario durante la angiografía. Sato et al., por su parte, reportaron espasmo de arteria coronaria epicárdica 8 de 35 pacientes (23%) y vasoconstricción coronaria difusa en 19 (54%); y del mismo modo, Tsuchihashi et al informaron espasmo coronario epicárdico en 10 de 48 pacientes con STK (21%).

Sin embargo, el papel causal del espasmo coronario ha sido cuestionado por muchos autores, y en estudio prospectivo Angelini pudo demostrar espasmos coronarios en escasas ocasiones en sus pacientes con STK aun mediante test de provocación con Acetilcolina o Ergonovina en los cuales fue positivo en sólo el 15 al 30% de los sujetos estudiados. [8]

### **d. Disfunción microvascular coronaria**

Además de las anomalías de las arterias epicárdicas, la disfunción microvascular coronaria también podría desempeñar un papel etiopatogénico en el Síndrome de Takotsubo, ciertamente, se ha comprobado que la función de la microcirculación coronaria se afecta de forma difusa, disminuyendo la reserva del flujo coronario, inmediatamente después del inicio del evento agudo; no obstante, este hallazgo no implica una relación de causalidad ya que la reducción transitoria de

la reserva coronaria puede ser efecto secundario al aumento del estrés mecánico sobre la pared ventricular como consecuencia a la discinesia apical. [2]

Es interesante señalar que mediante el uso de ecocardiografía de contraste Galiuto et al pudieron demostrar disfunción coronaria microvascular en pacientes con STK, a diferencia de los pacientes con IAM supraST, la perfusión en los segmentos con reducción de la contractilidad fue prácticamente normal, mejoraron transitoriamente después de la infusión de adenosina intracoronaria y se recuperaron completamente al mes de seguimiento.

La estrecha relación entre la mejoría de la perfusión miocárdica y la disfunción del VI observada en este estudio sugiere un rol importante de la disfunción microvascular coronaria en la etiopatogenia de esta condición; y en este sentido, los estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) han demostrado una disminución en la absorción del trazador durante la fase aguda de STK y un retorno a la normalidad en el seguimiento, sumando más elementos para reforzar la idea de la importancia de la disfunción microvascular coronaria como mecanismo de isquemia miocárdica en esta condición. [5]

#### **e. Oclusión transitoria de placa aterosclerótica**

Otras de las hipótesis que se ha planteado es la ruptura transitoria de una placa aterosclerótica en una arteria descendente anterior de gran tamaño, que se extiende hacia apical y diafragmáticamente, seguida de reperfusión precoz podría dar lugar a las características clínicas únicas de este síndrome.

Sin embargo, en el STK el área de miocardio afectado es mucho mayor que la distribución normal de una arteria coronaria única; por otra parte, la mayoría de los pacientes con STK no presentan esta variante anatómica. [2]

#### **f. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI)**

En presencia de un septum interventricular de morfología sigmoide asociado a una orientación anormal en la inserción de la válvula mitral, una intensa estimulación adrenérgica o cualquier mecanismo de reducción severa de la precarga producirían una OTSVI severa y transitoria con isquemia subendocárdica secundaria a la reducción de la perfusión miocárdica con un notable aumento de la demanda de oxígeno, reducción del flujo de sangre y aumento en el estrés de la pared.

Debido a que esta morfología no está presente en todos los pacientes, se ha concluido que es probable que la OTSVI sea más una complicación que un mecanismo del STK y una causa de empeoramiento del cuadro clínico. [9].

#### **g. Supresión de medicamentos**

Se han reportado varios casos de STK secundarios a la abstinencia de ciertas drogas como analgésicos, provocados la estimulación adrenérgica secundaria a un estado hiperadrenérgico e irritabilidad por la carencia o abstinencia de dichos productos. [10]

#### **h. Síndrome de discinesia apical en pacientes con Cáncer**

Los pacientes con cáncer pueden complicarse con un STK precipitado por varios factores, una de las principales causas es la exposición y utilización de agentes quimioterapéuticos incluyendo 5-FU, capecitabina, citarabina, axitinib, sunitinib, bevacizumab, rituximab, trastuzumab,

combretastatin, así como procedimientos quirúrgicos o trasplantes de células madre por varios tipos de posibles mecanismos: vasoespasmo coronario y activación simpática con la consiguiente elevación de las catecolaminas. <sup>[11]</sup> (FIGURA 6)

FIGURA 6

**Table. Chemotherapeutic Agents With a Prominent Vascular Side Effect Profile**

	HTN	Angina	AMI	Takotsubo	Raynaud's	Raynaud's Stroke	PAD	Pulm HTN	DVT/PE
<b>Antimetabolites</b>									
5-Fluorouracil		X	X	X	X				
Capecitabine		X	X	X	X				
Gemcitabine		X	X		X				
<b>Antimicrotubule agents</b>									
Paclitaxel	X	X	X						X
<b>Alkylating agents</b>									
Cisplatin	X	X	X		X	X	X		
Cyclophosphamide		X						X	
<b>Antitumor antibiotics</b>									
Bleomycin		X	X		X	X		X	
<b>Vinca alkaloids</b>									
Vincristine	X	X	X		X				
<b>mTOR inhibitors</b>									
Everolimus	X	X							X
Temsirolimus	X	X							X
<b>Proteasome inhibitors</b>									
Bortezomib			X			X		X	X
Carfilzomib	X		X					X	
<b>Vascular disrupting agents</b>									
Combretastatin	X	X	X	X					
<b>Monoclonal antibodies</b>									
Bevacizumab	X	X	X	X		X			X
Ramucirumab	X	X	X			X			
Rituximab	X	X	X	X					
<b>VEGF-receptor fusion molecules</b>									
Aflibercept	X		X			X			X
<b>Tyrosine kinase inhibitors</b>									
Sorafenib	X	X	X			X			X
Sunitinib	X	X	X	X		X			X

### **i. Miocardiopatía de Takotsubo biventricular en receptores de trasplante cardíaco**

Se han observado casos de STK posteriores a trasplantes cardiacos posiblemente como consecuencia de la pérdida de la inervación parasimpática inhibitoria, lo que podría hacer que los corazones trasplantados sean más susceptibles al desarrollo de STK por exhibir una respuesta exagerada a las catecolaminas, debido a una reinervación simpática precoz que se adelanta a la parasimpática, lo que ocurre en el 40% de los casos antes del año del trasplante. [12]

## **VII. Genética**

La importancia mayor del estrés en el desencadenamiento de esta condición habla claramente del fuerte componente ambiental del STK, sin embargo, se ha sugerido que algunas personas pueden tener cierta predisposición genética para padecerlo ya que se ha reportado la existencia o ausencia de los polimorfismos funcionales en genes, como alfa 1, beta 1 y beta 2 receptores adrenérgicos, GRK5 y la implicación de los estrógenos, no obstante, se necesitan estudios más grandes para corroborarlo. [7]

## **VIII. Factores de Riesgo**

En un estudio realizado por Templin y colaboradores en 2015, se ha observado que el síndrome de Takotsubo es mucho más frecuentes en mujeres que en varones, en una relación de 9:1; en su serie de 1,750 pacientes el 90% eran mujeres con edad media de  $66.4 \pm 13.1$  años.

En Japón, por el contrario, y por razones poco claras, es una miocardiopatía frecuente entre los hombres, se encontró además que la prevalencia de los factores desencadenantes físicos es superior a la de los desencadenantes emocionales y que la ausencia de un desencadenante no excluye el diagnóstico de este trastorno y que más de la mitad de los pacientes con STK padecían una enfermedad neurológica (aguda o crónica) o un trastorno psiquiátrico.

Asimismo, el papel de las emociones positivas en esta enfermedad es mucho menos clara, porque modulan la respuesta del sistema nervioso autónomo en un grado similar al de las emociones negativas, que a su vez alteran el ritmo cardiaco, la resistencia vascular periférica y la presión arterial; existen resultados contradictorios del efecto de las emociones positivas en las enfermedades cardiovasculares.

Esta enfermedad es un ejemplo clásico del complejo circuito de retroalimentación entrelazados que abarca los estímulos psicológicos o físicos dentro del cerebro que posteriormente afectan el sistema cardiovascular.

Un sistema nervioso autoinmunitario alterado, el estado hiperadrenérgico y la reducción de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas podrían participar en este síndrome.

Otra observación notable, confirmada en varios estudios, es la baja prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) en pacientes con STK lo que sugiere la posibilidad de que la DM pueda proteger contra el desarrollo de STK, tal vez debido a una respuesta simpática atenuada (neuropatía autonómica) y a una disminución de la secreción de catecolaminas. [13]

Este síndrome también se ha relacionado con diagnóstico de hipotiroidismo, sin embargo, hacen falta estudios más amplios para definir la asociación entre la enfermedad tiroidea y el síndrome de Takotsubo. [7]



FIGURA 7

	Sospecha de síndrome coronario agudo n=5,484 (%)	Síndrome de Takotsubo n=90 (%)	p
Edad media	65.5±12	71.9±12.7	<0.001
Mujeres	1,679 (30)	87 (97)	<0.001
Fumadores	2,106 (38)	25 (28)	0.04
Hipertensión	2,508 (47)	41 (46)	0.97
Diabetes mellitus	943 (17)	8 (9)	0.04
Dislipidemia	2,536 (46)	26 (29)	0.001
Antecedente familiar de enfermedad coronaria	965 (18)	7 (8)	0.01
Mortalidad intra-hospitalaria	286 (5)	2 (2)	0.20
Días de hospitalización	4.7± 4.6	9.8±9.2	0.001

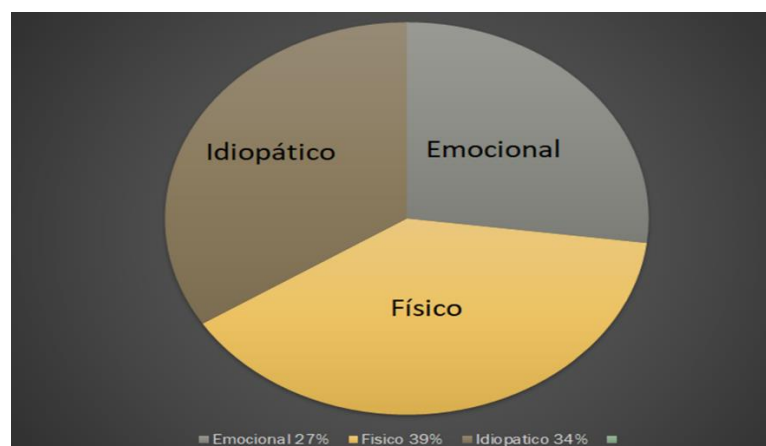
En este cuadro nos permite visualizar las diferencias y similitudes desde el punto de vista estadístico de los factores de riesgo que existen entre los pacientes con sospecha de SCA y los pacientes con síndrome de Takotsubo.

## IX. Clasificación del STK

El Síndrome de Takotsubo se clasifica de acuerdo a su presentación clínica en primario y secundario, el *STK primario* se genera en el contexto de estrés emocional (psicológico) en un 27% o en ausencia de factores desencadenantes inidentificables (Idiopática) en 34% y en general es de curso benigno a menos que se complique por una insuficiencia cardiaca y termine en shock cardiogénico, lo cual es poco frecuente.

Por el contrario, el *STK secundario* se desencadena por factores estresantes físicos en un 39% como sepsis, hemorragia intracraneal o accidente cerebrovascular, trauma, cirugía u otras enfermedades críticas y se acompaña de peor pronóstico a corto y largo plazo con mayor mortalidad, mayor tasa de recidivas y una combinación de mortalidad por todas las causas, tasas de reingreso por causas cardiovasculares, así como una mayor incidencia de shock cardiogénico, valores más elevados de creatina quinasa y un mayor requerimiento de inotrópicos y asistencia ventilatoria mecánica

Sin embargo, en un estudio reciente del Registro Nacional RETAKO (Registro español para cardiomiopatía Takotsubo), dividió a los pacientes en STK primario y secundario en las cohortes y se observó que tenían perfiles de riesgo demográficos, funcionales y cardiovasculares similares.



## X. Presentación clínica

La presentación clínica de los pacientes con STK es muy similar a los pacientes con SCA: se manifiesta clínicamente con dolor torácico típico en reposo (aproximadamente el 70% de los pacientes), disnea (20%) y síncope (8%), como sus síntomas principales; síntomas como palpitaciones, náuseas, diaforesis, ansiedad, son menos frecuentes.

La presentación clínica como edema agudo de pulmón o shock cardiogénico se observa apenas en aproximadamente un 4% de los casos, generalmente, el cuadro es de instalación rápida y ocurre después de un episodio de estrés emocional en 27% de los pacientes, de estrés físico en 39 %, mientras que el 34 % restante no posee un factor de estrés asociado.

En el 50% de los pacientes existe también una ligera elevación de las enzimas cardíacas, con gran discrepancia entre su incremento y la extensión electrocardiográfica y del área acinética en el ecocardiograma o en el ventriculograma de contraste.

Aunque las alteraciones son por definición reversibles y el pronóstico habitualmente bueno, en el curso de la evolución pueden surgir complicaciones como arritmias, insuficiencia cardíaca, estenosis subaórtica dinámica, shock cardiogénico, accidente cerebrovascular de origen embólico e incluso muerte.<sup>[8]</sup>

Como se mencionó anteriormente, el síndrome de Takotsubo se clasifica en dos subtipos clínicos: primario y secundario, concepto que expresa la variedad de escenarios clínicos y contextos en los que este síndrome puede presentarse y que el médico debe tener en cuenta, interrogar y descartar.

En el síndrome de Takotsubo primario los síntomas cardíacos agudos representan el motivo de consulta a servicios médicos de urgencias o pedidos de internación en unidad coronaria. Como estos pacientes pueden o no tener factores desencadenantes estresantes claramente identificables,

su ausencia no descarta STK. La presencia o ausencia de factores de riesgo coronario tampoco constituye un criterio válido para diferenciarlo de un SCA. (FIGURA 8)

<p><b>Psíquicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muerte o enfermedad de un familiar</li> <li>- Malas noticias</li> <li>- Tormenta</li> <li>- Discusiones con personas del entorno</li> <li>- Hablar en público</li> <li>- Problemas legales</li> <li>- Accidente de tránsito</li> <li>- Fiesta sorpresa</li> <li>- Pérdida económica, apuestas, negocios, despido</li> <li>- Cambio de residencia</li> <li>- Caída casual con imposibilidad para levantarse</li> </ul>
<p><b>Físicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía no cardíaca de cualquier tipo</li> <li>- Implante de marcapasos</li> <li>- Enfermedad importante, asma, sepsis</li> <li>- Dolor intenso, fracturas, crisis renoureterales, etc.</li> <li>- Recuperación posanestésica</li> <li>- Retiro de opioides</li> <li>- Sobredosis con nortriptilina</li> <li>- Abuso de cocaína, anfetaminas u otros betamiméticos</li> <li>- Pruebas de estrés, como ergometría, farmacológicas (dobutamina)</li> <li>- Tirotoxicosis</li> <li>- Crisis comicial</li> </ul>

FIGURA 8

Estos casos pueden considerarse a priori como síndrome de Takotsubo primario y su tratamiento clínico dependerá de las complicaciones específicas asociadas.

En el síndrome de Takotsubo secundario el cuadro se manifiesta en pacientes hospitalizados por otra condición médica lo que dificulta el diagnóstico, y debe sospecharse frente a la aparición sorpresiva de cambios ECG extensos de la repolarización durante procesos no cardiológicos. (FIGURA 9)

Identificada la enfermedad asociada al STK es fundamental su tratamiento específico para no perpetuar la activación del sistema nervioso simpático y el aumento de catecolaminas generador del daño miocárdico

Desencadenantes del síndrome de Takotsubo secundario <sup>11</sup>	
<p><b>Endocrino</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Feocromocitoma</li> <li>Tirotoxicosis</li> <li>Crisis adisoninana</li> <li>Estado hiperosmolar hiperglucémico</li> <li>Hiponatremia</li> <li>Hipotiroidismo severo</li> <li>Enfermedad de Addison</li> <li>Deficiencia de la hormona adrenocorticotropina</li> <li>Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética</li> </ul> <p><b>Neurológico/Neurocirugía</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Emergencia neuroquirúrgica aguda</li> <li>Hemorragia subaracnoidea</li> <li>Crisis neuromusculares agudas</li> <li>Miastenia gravis aguda</li> <li>Síndrome de Guillian-Barré</li> <li>Convulsiones epilépticas</li> <li>Encefalitis límbica</li> <li>EVC</li> </ul> <p><b>Respiratorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exarcebación asmática</li> <li>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>Embolia pulmonar aguda</li> <li>Neumotórax</li> </ul> <p><b>Obstétricos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Labor</li> <li>Aborto espontáneo</li> </ul> <p><b>Psiquiátricos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ataques de ansiedad-pánico</li> <li>Atentado suicida</li> </ul>	<p><b>Síndrome de abstinencia por</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Drogas</li> <li>Terapia electroconvulsiva</li> </ul> <p><b>Gastrointestinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Colecistitis aguda</li> <li>Cólico biliar</li> <li>Pancreatitis aguda</li> <li>Diarrea-vómito severo</li> <li>Peritonitis</li> </ul> <p><b>Infecciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis severa</li> <li>Babesiosis</li> </ul> <p><b>Cardiovascular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ecocardiograma de esfuerzo con dobutamina</li> <li>Colocación de marcapasos</li> <li>Cardioversión por fibrilación atrial</li> </ul> <p><b>Hematológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Transfusiones</li> <li>Púrpura trombocitopénica</li> </ul> <p><b>Quirúrgicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción a anestesia general</li> <li>Intervenciones bajo anestesia local</li> <li>Colecistectomía</li> <li>Histerectomía</li> <li>Rinoplastia</li> <li>Cesárea</li> <li>Colonoscopia</li> </ul> <p><b>Consumo de drogas ilícitas</b></p> <p><b>Inyección de epinefrina</b></p> <p><b>Sobredosis de</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nortriptilina</li> <li>Venlafaxina</li> <li>Albuterol</li> <li>Cocaína</li> </ul>

(FIGURA 9)

## XI. Evolución Clínica

Múltiples estudios retrospectivos han dado cuenta de la evolución intrahospitalaria del STK, entre los principales tomamos, por un lado, en la serie de Tsuchihashi, el 22% presentó edema pulmonar y el 15% se complicó con shock cardiogénico; mientras que el 10% tuvo bradicardia severa y el 9% arritmias ventriculares graves.

En cambio, en su serie de 30 pacientes, Kurisu et al, sólo informaron un caso de congestión pulmonar (aunque refieren que hubo disnea en el 20%), uno con síncope y otro con fibrilación ventricular.

En lo que existe acuerdo entre ambos reportes es en la pronta recuperación hemodinámica que puede iniciarse ya desde el segundo día y en la baja mortalidad intrahospitalaria (1/118=0.9%).

Recientemente se han descrito dos casos con formación de trombo intraventricular con embolia cerebral durante la fase hospitalaria. En la serie de Tsuchihashi, con seguimiento a 14 meses, el 97% se encontraba en clase funcional I, un paciente tuvo muerte súbita y ocurrió recurrencia del cuadro en el 2.7% de los casos (precipitada por estrés emocional). [15]

Se ha observado además que los pacientes que debutan con STK secundarios a estrés físico persisten con síntomas de insuficiencia cardiaca a pesar de recuperar la fracción de eyección. [16]

## XII. Tipos morfológicos de presentación del STK

Generalmente el STK se presenta en su forma típica que consiste en hipocinesia o acinesia medio apical e hipercontractilidad de la región basal, sin embargo, esto no ocurre siempre y otras variantes morfológicas se han observado.


 European Journal of Heart Failure (2016) 18, 8–27  
 doi:10.1002/ehf4.424

REVIEW

**Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology**

Alexander R. Lyon<sup>1,2,4\*</sup>, Eduardo Bossone<sup>3</sup>, Birke Schneider<sup>4</sup>, Udo Sechtem<sup>5</sup>, Rodolfo Citro<sup>6</sup>, S.Richard Underwood<sup>1,2</sup>, Mary N. Sheppard<sup>7</sup>, Gemma A. Figtree<sup>8,9</sup>, Guido Parodi<sup>10</sup>, Yoshihiro J. Akashi<sup>11</sup>, Frank Ruschitzka<sup>12</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>13</sup>, Alexandre Mebazaa<sup>14</sup>, and Elmira Omerovic<sup>15</sup>

**Table 2 Anatomical variants of Takotsubo syndrome**

Variant	Estimated prevalence
Apical with or without MLV variant (typical)	75–80%
MLV	~10–15%
Inverted or basal	~5%
Biventricular	Clinical <0.5%; CMR 33%
Right ventricular	Unknown
Apical tip sparing	Unknown
Possible atypical variants	
Global	Unknown
Focal	Unknown

CMR, cardiac magnetic resonance; MLV, mid-left ventricular;

La forma apical fue identificada en el 81,7% de los pacientes mientras que la forma medioventricular se presenta en el 14.6%, forma basal o atípica en el 2.2% y la focal en el 1.5% de los casos. [17] (FIGURA 10)

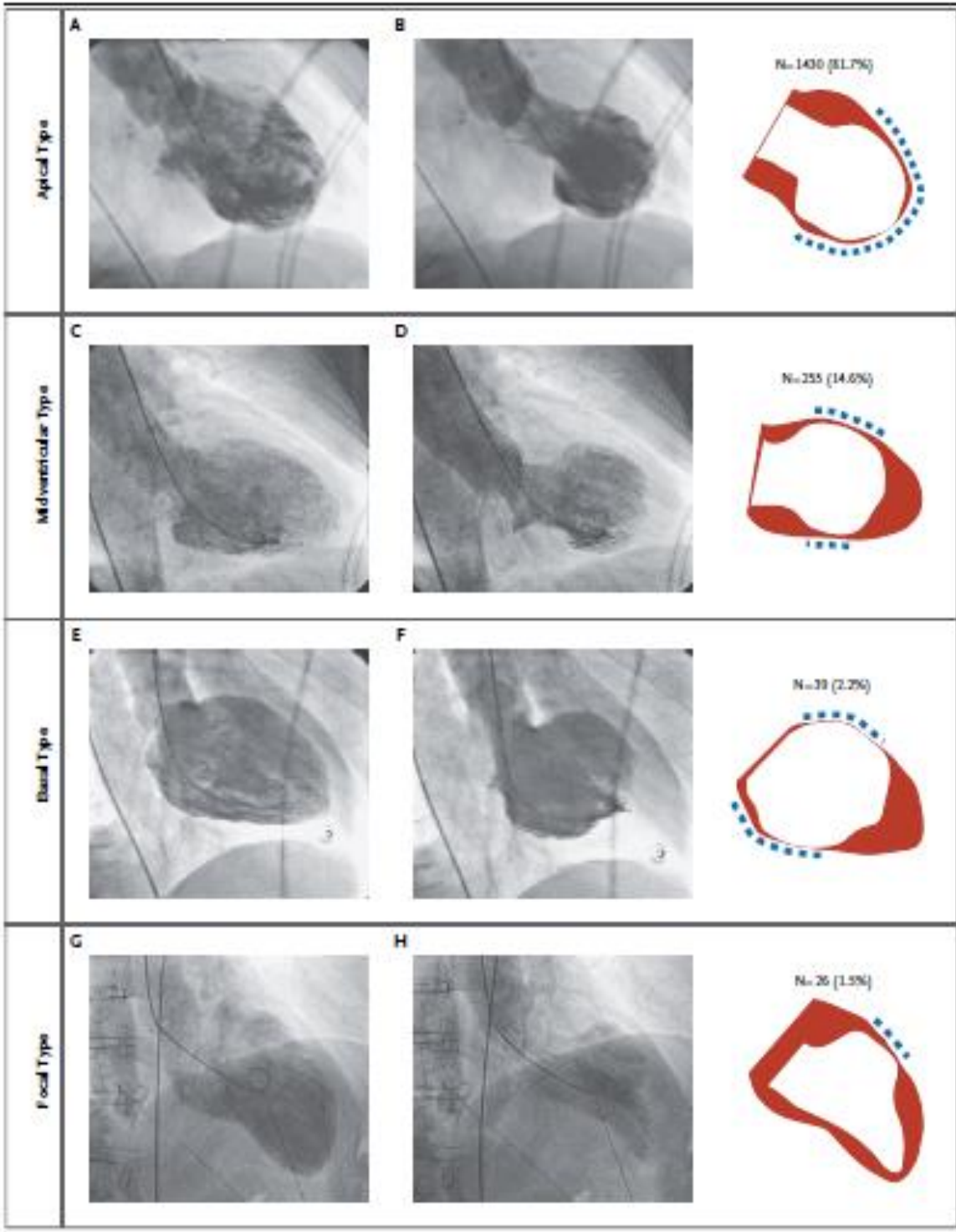


FIGURA 10

### **XIII. Criterios de diagnóstico**

Varios son los criterios que se ha propuesto para diagnosticar el síndrome de Takotsubo, sin embargo, el más aceptado por la comunidad médica es el de Clínica Mayo.

#### **Tsuchihashi (2001):**

##### Criterios Mayores

- Acinesia apical con hipercontractilidad basal transitoria
- Alteraciones del segmento ST en el electrocardiograma

##### Criterios Menores

- Episodio de estrés como desencadenante
- Elevación limitada de las enzimas cardiacas
- Dolor precordial

#### **Abe y Bybee (2004):**

1. Discinesia o acinesia transitoria de los segmentos apicales y medios del ventrículo izquierdo de distribución vascular correspondiente a más de una arteria epicárdica.
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o de evidencia de rotura aguda de placa en la angiografía.
3. Anomalías en el trazado electrocardiográfico de nueva aparición (Elevación del ST o inversión de la onda T)
4. Ausencia de:
  - Traumatismo craneoencefálico reciente
  - Hemorragia subaracnoidea



- Feocromocitoma
- Miocarditis
- Miocardiopatía Hipertrófica
- Aturdimiento miocárdico de origen isquémico

### **Clínica Mayo (2008)**

1. Alteraciones transitorias en la contractilidad ventricular izquierda (Discinesia, acinesia o hipocinesia), con afectación apical o sin ella; extendiéndose más allá del territorio de una arteria coronaria determinada; ocasionalmente hay una situación estresante desencadenante, aunque no siempre.
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de rotura de placa aguda.
3. Nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación del ST y/o inversión de la onda T) o elevación modesta de troponina.
4. Ausencia de Feocromocitoma o Miocarditis. <sup>[18]</sup>

## **XIV. Complicaciones**

Las complicaciones que pueden observarse durante la etapa aguda son: insuficiencia cardíaca izquierda (con o sin edema agudo de pulmón), shock cardiogénico, obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral por movimiento anterior sistólico, arritmias ventriculares, formación de trombos intramurales en el ventrículo izquierdo y rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo.

## XV. Métodos de Diagnóstico

### a. Electrocardiograma

En la fase aguda, el 90-100% de los pacientes tienen elevación del segmento ST de V3 a V6, el 44% inversión de la onda T en las mismas derivaciones; y cuando el supradesnivel de ST abarca de V1 a V6, es más acentuado en V3 a V5 que en V1-V2.

En sólo el 15-27% de los pacientes se desarrollan ondas Q, y es poco frecuente el infradesnivel del ST, así como los cambios recíprocos en la cara inferior y prolongación del QT.

Ogura y col, consideran como datos electrocardiográficos asociados al síndrome TakoTsubo que ayudan a distinguirlo del infarto anterior a los siguientes:

a) una mayor elevación de ST en derivaciones V4-V6 que en V1-V2, b) ausencia de cambios recíprocos en derivaciones inferiores, y c) ausencia de ondas Q patológicas.

Analizando la sumatoria de la elevación de ST ( $\Sigma\text{STe}$ ), estos autores observaron que un índice  $\Sigma\text{STe V4-V6} / \Sigma\text{STe V1-V3} \geq 1$  tiene una sensibilidad, especificidad y valor predictivo de 80, 77 y 76% respectivamente, para el diagnóstico de STK.

La ausencia de cambios recíprocos (raros en Tako-Tsubo y observados en el 69% de los infartos anteriores) apoya el diagnóstico con una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo del 100, 69 y 84%, y para la ausencia de ondas Q de 83, 69 y 76% respectivamente. Finalmente, la combinación de un índice  $\Sigma\text{STe V4-6} / \Sigma\text{STe V1-V3} \geq 1$  con la ausencia de cambios recíprocos dio una especificidad del 100%.<sup>[15]</sup>

## **b. Biomarcadores**

La troponina I está elevada en más de 90% de los pacientes con síndrome de Takotsubo. Generalmente se detecta un ligero aumento en la CPK MB, troponinas I y T, aunque a concentraciones más bajas que las observadas en el infarto agudo de miocardio.

Los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP o proBNP) también se encuentran elevados en el STK, y dado que se correlaciona más estrechamente con el grado de acinesia ventricular, se ha sugerido que estos biomarcadores son de mayor utilidad diagnóstica que la troponina I.

El proBNP es un marcador valioso del deterioro y recuperación del miocardio, por lo que concentraciones bajas de proBNP al ingreso pueden indicar de manera fiable un pronóstico favorable.

También se ha reportado elevación de la concentración de catecolaminas en plasma, elevación que es más notable que la observada en pacientes con infarto agudo de miocardio.

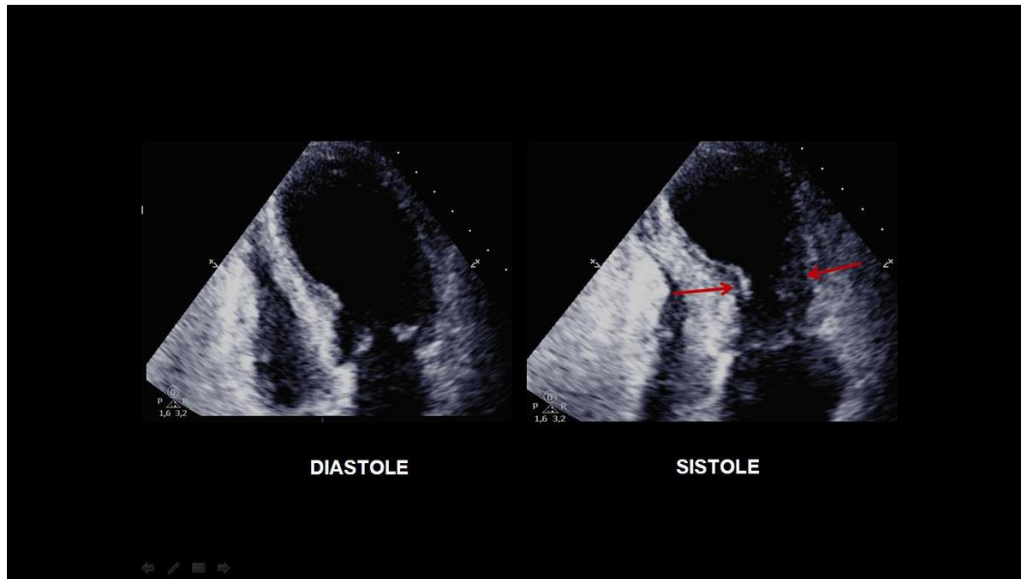
El diagnóstico diferencial puede realizarse a través de la notable elevación de la concentración de péptido natriurético cerebral (BNP) en comparación con la troponina T (cociente BNP/TnT).

La magnitud de la elevación de BNP y PRO BNP depende del grado de deterioro de la función ventricular, llegando a sus valores más elevados en los casos severos, secundario al estiramiento ventricular y necrosis que existe durante la fase aguda.

## **c. Ecocardiograma transtorácico**

Por tratarse de una técnica no invasiva y de amplia disponibilidad es de gran utilidad para la sospecha y diagnóstico del STK ya que permite visualizar la morfología y la función del VI, precisar el tipo morfológico, detectar las complicaciones mecánicas como insuficiencia mitral aguda, presencia de trombos y ruptura cardiaca, así como la cuantificación del gradiente

intraventricular o el grado de insuficiencia mitral de estar presentes; durante el seguimiento es de gran valor para monitorear la evolución del daño VI hasta su reversión total o parcial. <sup>[3]</sup>



Ecocardiograma de paciente con síndrome de Tako-Tsubo en diástole y sístole, que muestra disfunción contráctil de los segmentos medios y apicales del VI durante la sístole con hipercontracción de los segmentos basales (flechas rojas), formando la típica imagen de Tako-Tsubo.

#### d. Coronariografía y ventriculografía

La ausencia de lesiones coronarias significativas en la coronariografía frecuentemente es el primer hallazgo que lleva a la sospecha de STK en un paciente considerado inicialmente como un SCA, excepcionalmente es posible encontrar durante la fase aguda espasmo de múltiples vasos, lo que avalaría su rol etiopatogénico; en la ventriculografía se podrá observar alguno de los patrones morfológicos descriptos; y dado que en la actualidad existe una tendencia a no realizar de rutina ventriculograma de contraste durante una coronariografía, su realización sería mandatorio en todo paciente con sospecha inicial de SCA y coronarias normales o sin lesiones significativas para inducir la sospecha de STK.

Aunque en pacientes con STK se ha encontrado alteración difusa de la microcirculación con disminución de la reserva de flujo no se puede asegurar si es causa o fenómeno secundario dado que, según algunos autores, estaría producido por efecto tóxico de las catecolaminas, originado por la actividad simpática local, induciendo atontamiento miocárdico.

### **e. Resonancia Magnética**

La resonancia magnética cardíaca puede establecer el diagnóstico de la STK con precisión mediante la visualización de las alteraciones de la contractilidad segmentaria típicas, acinesia, hipocinesia y en contraposición hipercontractilidad basal, que en conjunto forma la imagen característica de forma de olla para capturar pulpos, las alteraciones de la contractilidad miocárdica conducen a una disfunción sistólica variable del VI que puede reducir la fracción de eyección ventricular, causando síntomas derivados de la insuficiencia cardíaca. En ocasiones, el gasto cardíaco puede estar tan comprometido que puede originarse una situación de shock cardiogénico, aunque esta complicación se produce en un número reducido de pacientes, se plantea que existan variables que favorezcan el desarrollo de complicaciones graves derivadas de la insuficiencia cardíaca en el síndrome de Tako-Tsubo, siendo la edad, la diabetes o la presencia de arritmias ventriculares posibles factores implicados.

También nos permite cuantificar la repercusión sobre la función ventricular e identificar lesiones reversibles en el miocardio por la presencia de edema miocárdico y la ausencia de necrosis y fibrosis.

Permite evaluar algunas de las complicaciones descritas en el síndrome de Tako-Tsubo, que, aunque son poco frecuentes pueden resultar graves, como la formación de trombos intracavitarios en el VI.

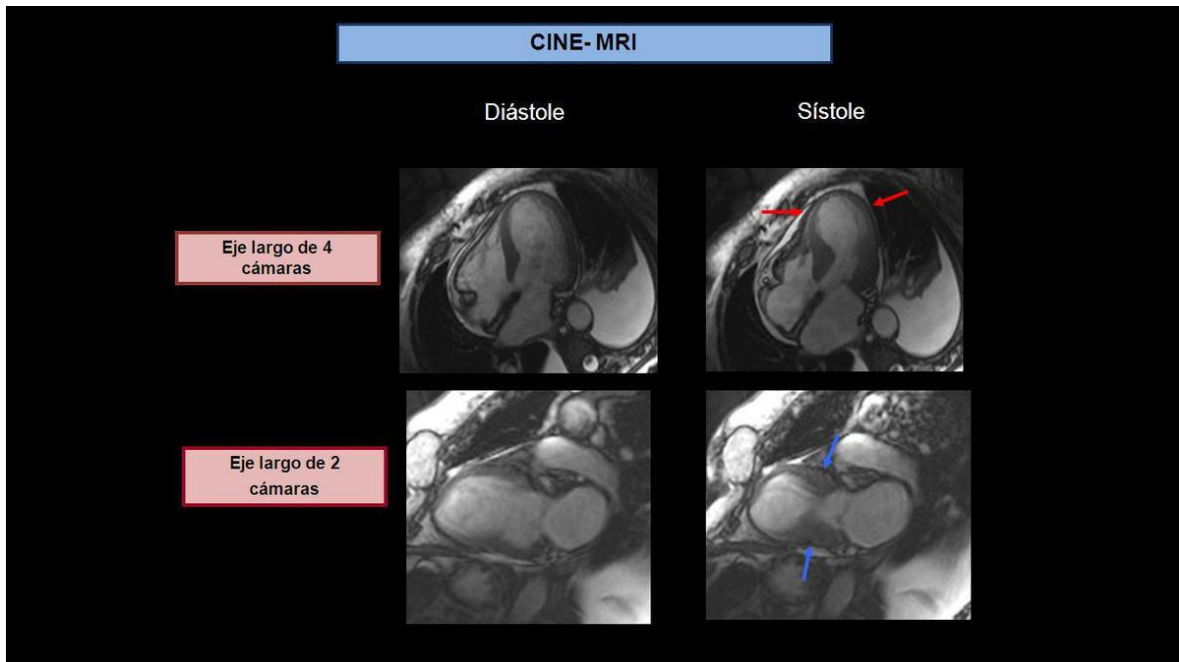
Aunque la ventriculografía o la ecocardiografía son útiles para la identificación de trombos, los coágulos de pequeño tamaño a menudo pasan desapercibidos con estas técnicas.

La RM con contraste también sería de utilidad para el diagnóstico diferencial de STK con miocarditis o Infarto de miocardio mediante la demostración de la ausencia de realce tardío de Gadolinio en múltiples territorios coronarios, a diferencia de un infarto de miocardio y la miocarditis, en los que se observan patrones de distribución característicos. [19]

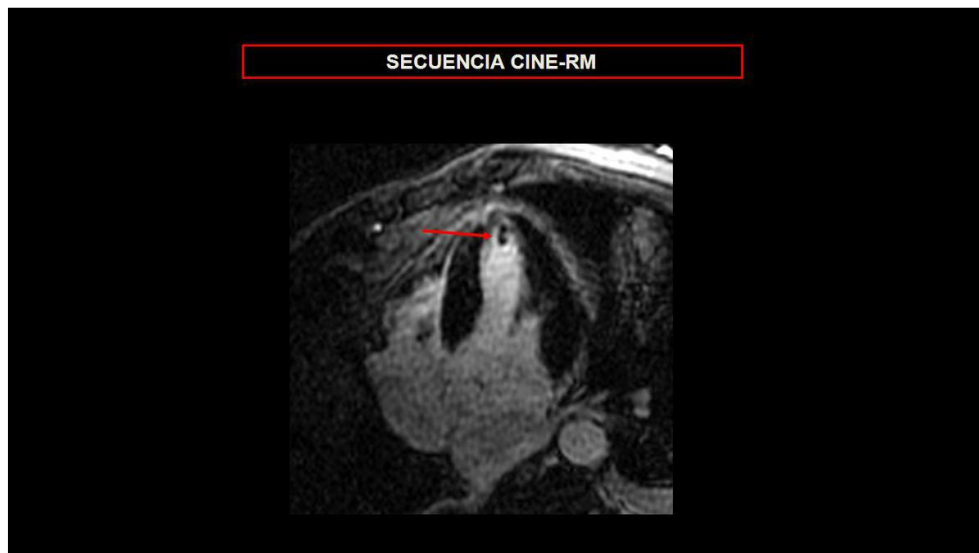
El edema es un hallazgo típico en el síndrome de Tako-Tsubo, se manifiesta como áreas de aumento de señal con afectación difusa o transmural de los segmentos miocárdicos medios y apicales del VI, Los segmentos afectados por el edema se corresponden la mayoría de las veces con las áreas de disfunción contráctil del VI.

El hallazgo más característico en el síndrome de Tako-Tsubo es la ausencia de realce tardío, dato que refleja la ausencia de necrosis miocárdica. De hecho, esta secuencia representa la mayor contribución de la RM en el diagnóstico diferencial de este síndrome con el IAM y la miocarditis aguda.

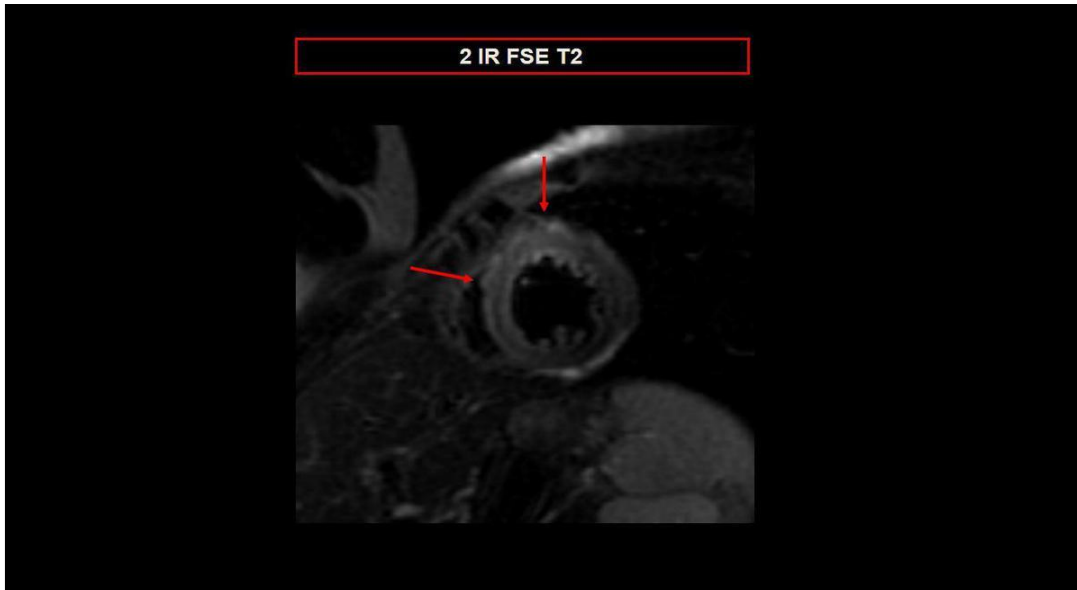
Sin embargo y a pesar de que la ausencia de realce tardío es un hallazgo indicativo de síndrome de Tako-Tsubo, no se considera un criterio diagnóstico. De hecho, existen algunos estudios publicados que presentan casos de síndrome de Tako-Tsubo en los que se observa la presencia de un sutil realce, de mucha menor intensidad respecto al visualizado en casos de IAM o miocarditis, que ciertos autores atribuyen a zonas de inflamación.



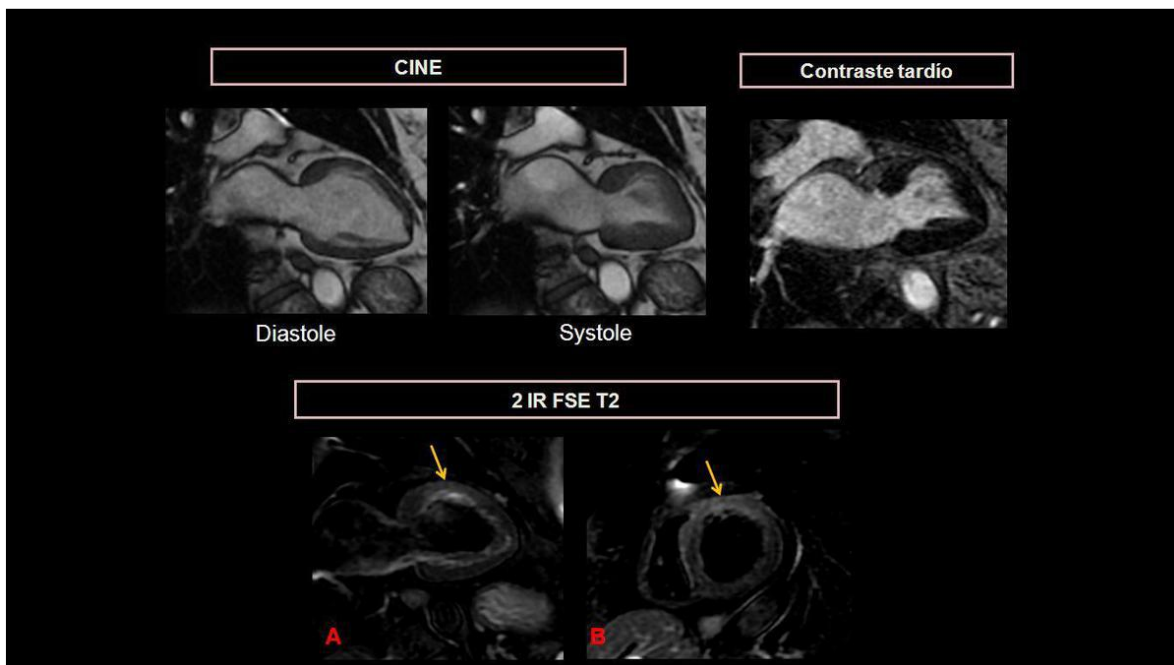
Mujer de 87 años que acude por dolor torácico agudo, alteraciones en el ECG en la cara anterior del VI, moderada elevación de enzimas miocárdicas y estudio angiográfico normal. La RM muestra en la secuencia de CINE en el eje largo una aquinesia de los segmentos medios y apicales del VI acompañado de hipercontractilidad de los segmentos basales (flechas azules). La función sistólica global estaba deprimida con una fracción de eyección del VI del 46%, compensada a través de la hipercontractilidad de los segmentos basales. También se aprecia en la imagen derrame pericárdico y pleural bilateral. Esta paciente fue diagnosticada con síndrome de Tako-Tsubo, con posterior recuperación completa de todas las alteraciones visualizadas.



La secuencia CINE de RM en el eje largo de 4 cámaras muestra un pequeño trombo apical intracavitario (flecha roja) en un paciente con sospecha de síndrome de Tako-Tsubo. Nótese también la hipoquinesia de los segmentos apicales.



La secuencia T2 IR de RM muestra hiperintensidad de señal en la cara septal y anterior del miocardio del VI compatible con edema.



Mujer de 83 años con antecedente de estrés emocional debido a aniversario de la muerte de cónyuge, acude a urgencias por dolor torácico, presentando alteraciones en el ECG inicial, elevación de enzimas de daño miocárdico y estudio angiográfico normal. Se realiza RM cardíaca 3 días después, visualizándose en la secuencia CINE en el eje largo de 2 cámaras una aquinesia de los segmentos medios del VI con contractilidad preservada de los segmentos apicales y basales. En la secuencia potenciada en T2 se observa edema en el segmento medio de la cara anterior ( flechas amarillas) tanto en el eje largo de 2 cámaras (A) como en el de 4 cámaras (B). No se identificaron áreas realce tardío tras la administración de gadolinio. La paciente fue diagnosticada de síndrome de Tako-Tsubo.



## **f. Medicina Nuclear**

El papel de los radionúclidos en imágenes para el diagnóstico del síndrome de Takotsubo no está determinado con precisión. En las pocas situaciones que se ha empleado, se ha demostrado perfusión normal o ligeramente reducida en los segmentos disfuncionales, alteraciones que pueden persistir incluso durante varios meses.

La tomografía cardíaca por emisión de positrones con 2-glucosa-fluorouracilo para la determinación del metabolismo anormal de la glucosa, sólo se ha utilizado en el STK a los fines de investigación.

## **g. Biopsia**

Es posible demostrar la presencia de infiltrados intersticiales principalmente de linfocitos mononucleares, leucocitos y macrófagos, así como fibrosis y bandas de contracción con o sin necrosis miocítica. Tanto los cambios inflamatorios como las bandas de contracción sirven para distinguir la miocardiopatía de Takotsubo de la necrosis de la coagulación que se observa en el IAM. <sup>[20]</sup>

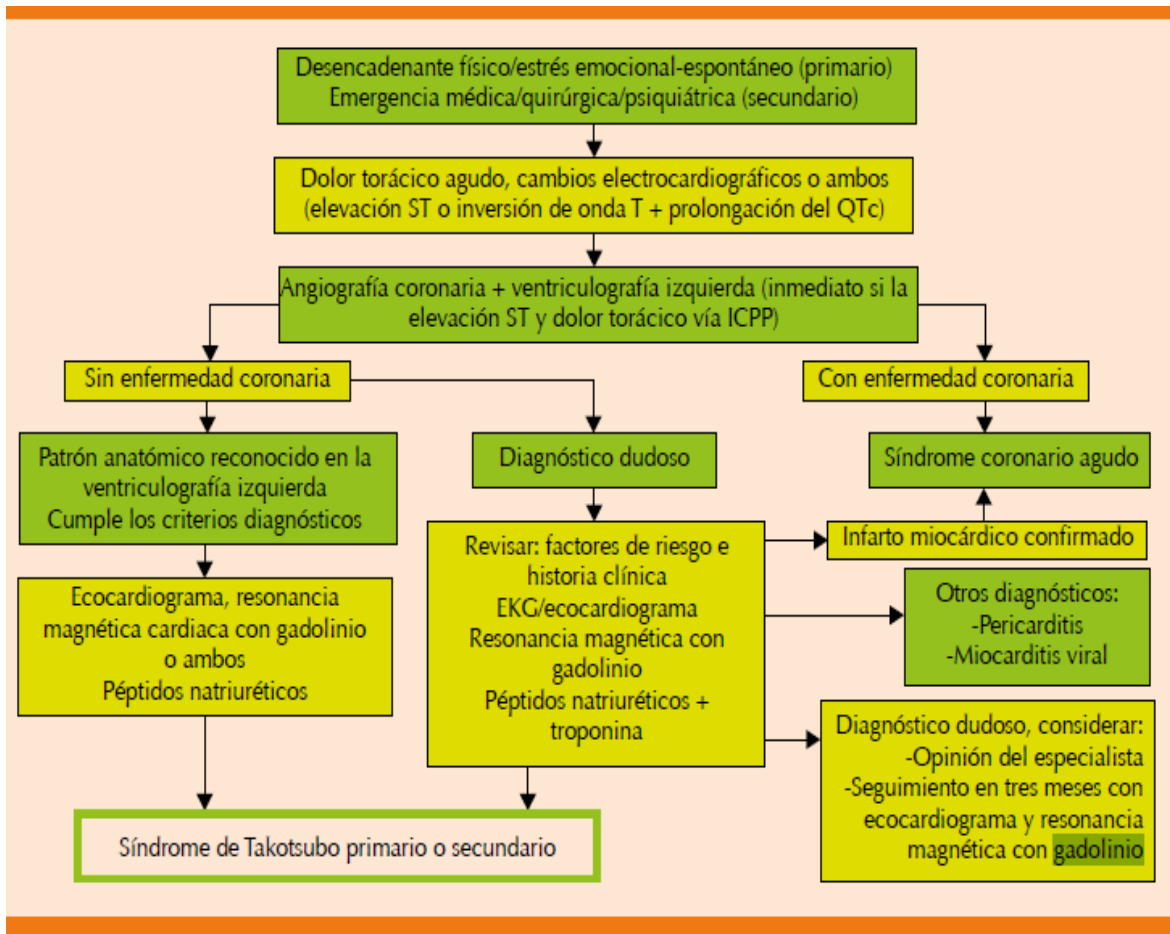


Figura 5. Diagnóstico del síndrome de Takotsubo.

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; OFVI: obstrucción del flujo ventricular izquierdo; RVS: resistencia vascular sistémica; HBPM: heparina de bajo peso molecular; DAV: dispositivo de asistencia ventricular.

## XVI. Recurrencia en el Takotsubo

Aproximadamente en el 5% de los pacientes que han presentado un STK puede tener un episodio de recurrencia y ocasionalmente se han documentado hasta dos o tres episodios durante el seguimiento.<sup>[21]</sup> Dado que la posibilidad de un nuevo episodio es muy baja, aun en situaciones de estrés o frente a la repetición del mismo factor desencadenante inicial, los pacientes que sufren un episodio de miocardiopatía inducida por estrés deben ser informados en este aspecto para no generar una ansiedad desproporcionada.

Aunque no hay evidencia de que los medicamentos utilizados en este síndrome sean efectivos para prevenir las recurrencias, los episodios recurrentes no suelen producir daño miocárdico acumulativo. [3]

A partir del caso de un paciente que presentó una recurrencia 11 años después del primer episodio de STK y que en el primer episodio estuvo involucrada la región apical, pero en la recurrencia la región medio ventricular; se ha planteado la posibilidad de que el primer episodio proteja al ápex del ventrículo izquierdo mediante un fenómeno análogo al precondicionamiento isquémico regional observado en la enfermedad coronaria.

Por lo tanto, las regiones ventriculares previamente afectadas parecerían estar relativamente protegidas en presencia de nuevos episodios de estrés recurrentes, lo que a menudo resulta en la afectación de regiones ventriculares no comprometidas durante el evento inicial. [22]

## **XVII. Pronóstico**

La mortalidad a 30 días de los pacientes con STK primario es de 4.1%; y de 5.9% después de 30 días y hasta el año. Mientras que la tasa de mortalidad durante el seguimiento a largo plazo es del orden del 5,6% por paciente por año.

Por el contrario, la tasa de mortalidad en pacientes con STK secundario es más elevada, tanto a 28 días, como al año y a largo plazo (5.5%, 12.5% y 24.7% respectivamente). Esta diferencia pronóstica, si bien depende mayormente de la patología no cardíaca subyacente, debe ser tomada en cuenta para no considerar al STK como una entidad benigna en todos los casos.

Durante las fases aguda y subaguda de la enfermedad, los pacientes son propensos a complicaciones graves, incluidos insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico o arritmias graves,

razón por la cual se recomienda un monitoreo cercano en unidades intensivas, de manera similar a la recomendada para pacientes con síndrome coronario agudo. [23]

## XVIII. Tratamiento

No disponemos de estudios grandes que concreten recomendaciones claras en el tratamiento, este puede iniciarse de acuerdo con la estratificación de los pacientes con bajo riesgo y alto riesgo.

### a. Manejo de los pacientes de bajo riesgo

Podemos tomar como referencia este cuadro para determinar si el paciente es o no de bajo riesgo, y de acuerdo con ello seleccionar el tratamiento adecuado.

Factores menores de riesgo		
Edad	70-75	<70
EKG		
QTc	> 500 m	< 500 m
Ondas Q patológicas	Presente	Ausente
Elevación persistente ST (> 2 días)	Presente	Ausente
FEVI	35-45%	>45%
Factor de estrés físico	Presente	Ausente
Péptidos natriuréticos		
BNP	>599 pg/mL	<600 pg/mL
NT-proBNP	>1,999 pg/mL	<2,000 pg/mL
Enfermedad coronaria obstructiva	Presente	Ausente
Inclusión biventricular	Presente	Ausente

En los casos más leves con Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) mayor a 45% y sin complicaciones, puede plantearse una instancia hospitalaria breve. Antes del alta, sin embargo, debe reevaluarse el tratamiento ya que muchos pacientes, antes del cateterismo, fueron tratados como SCA con anticoagulantes, antiagregantes y estatinas todo lo cual debe ser revisado.

Si la FEVI es 35-45%, pero el paciente está en riesgo, deben considerarse los medicamentos usualmente utilizados en la disfunción VI.

En diferentes estudios, los beta-bloqueadores metoprolol y carvedilol han sido benéficos; algunos expertos sugieren que los fármacos vasoactivos, deben evitarse en pacientes con gasto cardiaco normal, porque en algunos pacientes con síndrome de Takotsubo puede estar alterada la actividad nerviosa simpática periférica asociada con baja resistencia vascular periférica.

Estos pacientes deben tener seguimiento durante tres a seis meses después del alta, que debe incluir la revisión de los medicamentos y la realización de estudios de imágenes para confirmar el grado de recuperación de la motilidad parietal y la función VI.

### **b. Manejo de los pacientes de alto riesgo**

Estos pacientes deben controlarse estrictamente en la unidad de cuidados intensivos, con monitoreo continuo electrocardiográfico, así como un equipo de reanimación durante al menos 72 horas después de la manifestación clínica.

En los pacientes con disminución del gasto cardiaco se aconseja la interrupción de los fármacos con propiedades simpaticomiméticas (por ejemplo, catecolaminas beta2-agonistas). En pacientes con inestabilidad hemodinámica el monitoreo hemodinámico continuo puede ayudar a guiar el tratamiento de elección.

Los betabloqueantes, de preferencia un bloqueador beta-selectivo (Bisoprolol), pueden considerarse en pacientes estables hemodinamicamente, en pacientes con arritmias ventriculares

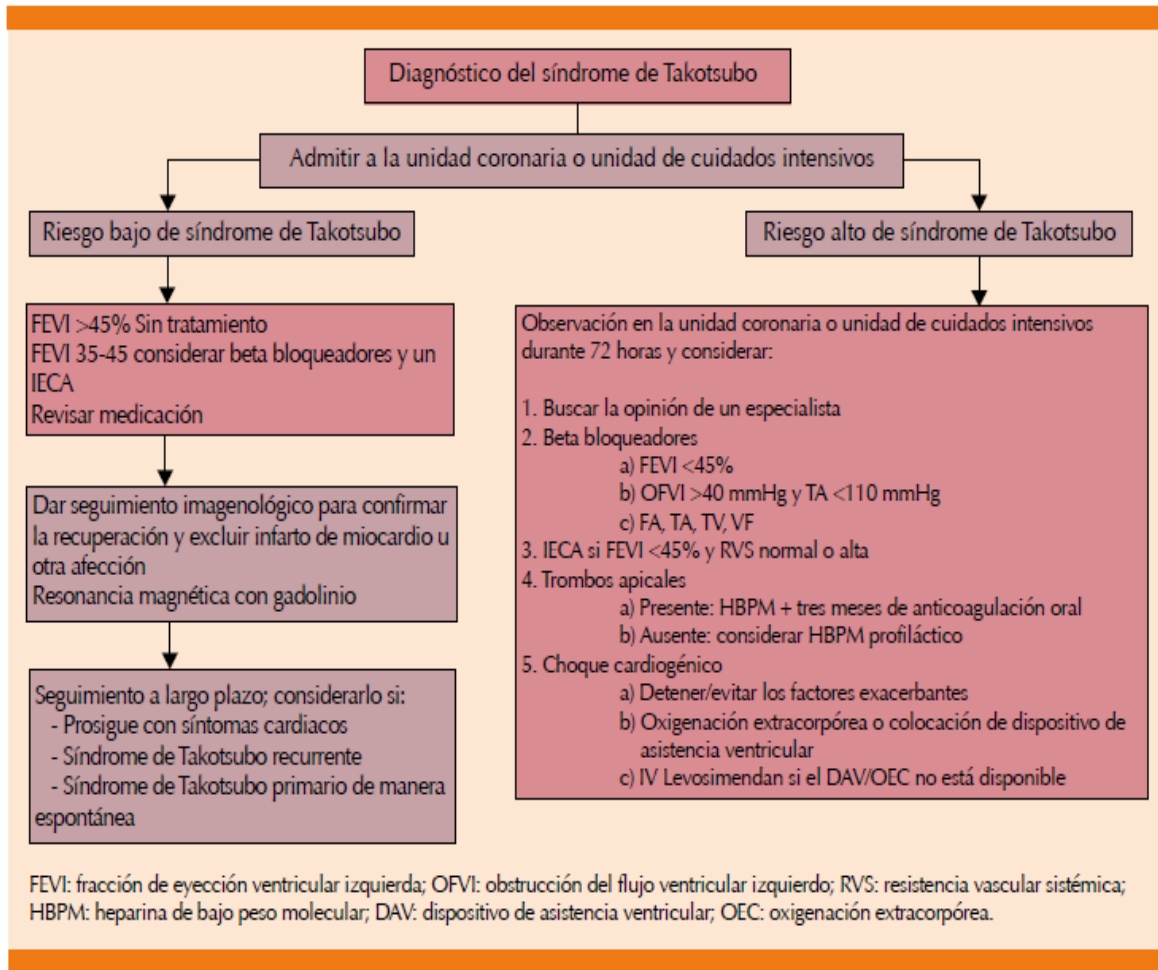
graves u otras taquiarritmias, y en los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo hemodinamicamente significativo (mayor de 140 mmHg y presión arterial sistólica menor de 110 mmHg).

Si se sospecha fuertemente Feocromocitoma, debe realizarse el abordaje diagnóstico correspondiente e iniciar el tratamiento con alfa y beta-bloqueo.

En los casos más graves, con disfunción orgánica progresiva, se recomienda evitar o suspender las catecolaminas exógenas porque probablemente agravan o prolongan la fase aguda. En estos casos las opciones de tratamiento incluyen soporte mecánico en caso de shock cardiogénico, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), dosis bajas de infusión de levosimendan como inotrópico positivo y ahorrador de catecolaminas.

La administración de fármacos inotrópicos (por ejemplo, dobutamina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, milrinona e isoproterenol) está contraindicada en el STK por el riesgo de una mayor activación de los receptores de catecolaminas, lo que podría empeorar el estado clínico y el pronóstico de los pacientes.

Factores mayores de riesgo		
Factor de riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo
Edad	>74 años	-
Presión arterial sistólica (mmHg)	<110	>109
Edema pulmonar (clínico)	Presente	Ausente
Síncopes idiopáticos (TV o FV)	Presente	Ausente
FEVI	<35%	-
OFVI	>39 mmHg	Ausente o <40 mmHg
Regurgitación mitral (moderada/severa)	Presente	Ausente
Trombosis apical	Presente	Ausente
Nuevo DVS o ruptura de la pared ventricular izquierda	Presente	Ausente



## XIX. Conclusiones

El STK desde el punto de vista epidemiológico es una patología con una prevalencia mayor a lo que se ha considerado hasta hace algunos años, cada vez aparecen nuevos y más casos como consecuencia de la disponibilidad tecnológica que en pasos cortos llega a América Latina.

El STK es una patología que para ser diagnosticada no solo alcanza con los conocimientos clínicos, desgraciadamente se necesita de la interacción de la tecnología.

Ello se debe a su similitud clínica y electrocardiográfica con el SCA por un lado y en otras ocasiones ocurre en el contexto de condiciones no cardíacas que acaparan la atención de los médicos y desvía su diagnóstico.

El STK debe siempre considerarse entre los diagnósticos diferenciales del MINOCA (Myocardial Infarction with Non Obstructive Coronary Arteries) y frente a la aparición sorpresiva de importantes cambios ECG durante el curso de enfermedades no cardíacas.

El STK se presenta más frecuentemente en mujeres con una proporción aproximadamente de 9 a 1 con respecto a los hombres, en general después de la menopausia. De acuerdo con los factores desencadenantes y al contexto, el STK se clasifica en primario y secundario lo que además conlleva pronósticos diferentes.

Aunque es general se trata de una condición de pronóstico favorable, pueden en la fase aguda presentarse complicaciones, algunas graves, que es necesario reconocer ya que el tratamiento debe de ser individualizado de acuerdo con la presentación de la patología, su evolución y las complicaciones.

En términos generales todos los cardiólogos debemos de conocer e identificar un STK cuando se presente, actualizarnos para dar brindar el mejor tratamiento, pero quizás lo mas importante nunca dejar de investigar sobre esta enfermedad que esta por lejos todavía de saberse todo sobre ella.



## XX. Bibliografía

1. Ilan s. Wittstein, m. (2017). The broken heart syndrome . *Cleveland clinic journal of medicine* , 19-22.
2. Rojas-jiménez s, l.-v. J. (2012). Cardiomiopatía de takotsubo, el gran imitador del infarto agudo de miocardio. *Rev. Ces med* 26, 107-120.
3. Scott w. Sharkey, j. R. (2011). Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Circulation*, 460- 462.
4. Navin c. Nanda, nurgul keser 513 pages. New delhi, india: jaypee brothers medical “heart disease in women” (circulation. 2016;133:e5-e6. Doi: 10.1161/ circulation aha .115. 016428.)
5. Francesco pelliccia, md, phd juan carlos kaski, md filippo crea, md paolo g. Camici, md circulation.” Pathophysiology of takotsubo syndrome” 2017;135:2426–2441. Doi: 10.1161/circulationaha.116.027121
6. Laura fortuna, eduardo moreyra (h), lilian hamity, luis alday, alejandro contreras, miguel tibaldi, eduardo moreyra “síndrome de takotsubo” 2014; 74: 42-48
7. Morales-hernández ae, v.-l. R. (2016). Síndrome de takotsubo. *Med int méx*, 475-491.
8. B. Obón azuara; m.r. ortas nadal; i. Gutiérrez cía; b. Villanueva anadón “cardiomiopatía de takotsubo: disfunción transitoria apical de ventrículo izquierdo” med. Intensiva vol.31 no.3 abr. 2007
9. Perez perez f, sanchez salado j. “síndrome de tako-subo. Discinesia transitoria del ventrículo izquierdo” *semergen* 2014;40(2):73-79.
10. A. Sarcon, j ghadri, g. Wong, templin and e. Amsterdam “takotsubo cardiomyopathy associated with opiate withdrawal” *q j med* 2014; 107:301–302.

11. Joerg herrmann, md; eric h. Yang, md; cezar a. Iliescu, md; mehmet cilingiroglu, md; konstantinos charitakis, md; abdul hakeem, md; konstantinos toutouzas, md “vascular toxicities of cancer therapies” *circulation*. 2016;133:1272–1289.
12. Michael behnes, s. B. (2013). Biventricular takotsubo cardiomyopathy in a heart transplant recipient. *Circulation*, 62-63
13. Shreyas gowdar, m. L. (2016). Takotsubo cardiomyopathy outcomes should be stratified based on the triggering etiology. *Jacc vol. 68, no. 15*, 1705-1711.
14. Frank enseleit, i. S. (2012). Takotsubo-kardiomyopathie. *Cardiovascu lar medicine* , 310-316.
15. Jorge gaspar, r. A. (2004). Síndrome tako-tsubo (discinesia antero-apical transitoria): primer caso descrito en américa latina y revisión de la literatura. *Www.archcardiolmex.org.mx*, 74, 205-214.
16. Caroline scally, a. R. (2017). Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation.*, 1039-1048.
17. C. Templin, j. G. (2015). Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *The new england journal of medicine* , 929-938.
18. Iván j. Núñez gil, maría luaces méndez, juan c. García-rubira “cardiopatía de estrés o síndrome de tako-tsubo: conceptos actuales” issn 1850-3748 revista argentina de cardiología. 2009;77:218-223
19. Farzaneh-far, r. J. (2009). Utilidad diagnóstica de la resonancia magnética cardiovascular en pacientes con dolor torácico, enzimas cardíacas elevadas y ausencia de obstrucción arterial coronaria. *Rev esp cardiol*, 966-971.

20. Yoshihiro j. Akashi, m. P., david s. Goldstein, m. P., giuseppe barbaro, m., & takashi ueyama, m. P. (2008). Takotsubo cardiomyopathy a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*, 2754-2762.
21. Mattia cattaneo, m. M. (2015). Three recurrent episodes of apical-ballooning takotsubo. *Circulation*, 377-379.
22. Bo xu, p. D. (2014). Takotsubo cardiomyopathy: does recurrence tend to occur in a previously unaffected ventricular wall region? *Circulation*, 339-340.
23. Thomas stiermaier, m. (2016). Prognosis in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Jacc: heart failure vol. 4, no. 6*, 16-20.