

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ISQUEMIA AGUDA Y DISFUNCIÓN APICAL TRANSITORIA
(TAKO-TSUBO)

Revisión bibliográfica y de una serie de casos

(Acute Ischemia and apical transitory dysfunction. Bibliografic review and cases series)

María Rollán Martínez-Herrera

Director: Dr. Francisco Gonzalez Vilchez

Co-director: Dr. Jose Antonio Vazquez de Prada

*Facultad de Medicina (Universidad de Cantabria)
Santander, Junio de 2015*

Índice

Índice	1
Resumen	3
Español	3
English	3
Revisión bibliográfica	4
Introducción	4
Epidemiología	5
Sexo	5
Edad	5
Factores desencadenantes y comorbilidades	5
Variantes	6
Etiopatogenia	6
Factores predisponentes	6
Teorías patogénicas	6
Arteria descendente anterior muy larga	7
Espasmo multivaso	7
Isquemia microvascular	7
Obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo	7
El estrés – las catecolaminas	8
Cuadro clínico	9
Complicaciones inmediatas	9
Participación del ventrículo derecho	10
Fallo cardiaco	10
Obstrucción dinámica al flujo de salida	10
Insuficiencia mitral	10
Shock cardiogénico	10
Otras	11
Diagnóstico	11
<i>Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo</i>	11
Marcadores de daño miocárdico	12
Electrocardiograma	12
Ecocardiografía	13
Coronariografía y ventriculografía	14
Resonancia magnética	14
PET/SPECT	15
Diagnóstico diferencial	15
Infarto agudo de miocardio	15
Tratamiento	18
Tratamiento principal	18
Hipotensión o shock	19
Tromboembolismo	19
Pronóstico y complicaciones	20

Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	21
Material y métodos	22
Diseño de estudio	22
Periodo de estudio	22
Ámbito del estudio	22
Población de estudio	22
Criterios de inclusión:	22
Criterios de exclusión:	22
Seguimiento y recogida de datos	23
Análisis estadístico	23
Resultados	24
Epidemiología	24
Factores de riesgo	24
Cuadro clínico	26
Diagnóstico	28
Exploración física	28
Marcadores de daño miocárdico	29
Electrocardiograma	30
Ecocardiograma	31
Coronariografía y ventriculografía	33
Tratamiento	33
Evolución	34
Discusión	35
Conclusiones	38
Agradecimientos	38
Bibliografía	39

Resumen

Español

El síndrome de Tako-tsubo es una entidad poco prevalente, semejante al infarto agudo de miocardio y que, a pesar de su buen pronóstico, no está exenta de complicaciones. El objetivo del trabajo es realizar una revisión bibliográfica detallada, y revisar una serie de casos para caracterizar esta enfermedad dentro de nuestro hospital y comunidad.

El registro retrospectivo incluyó 81 pacientes. Se revisaron los casos de todos los individuos con diagnóstico de Tako-tsubo recogidos en el registro del hospital hasta la actualidad y se incluyeron en el estudio aquellos que cumplieran criterios diagnósticos rigurosos.

Se recogió la epidemiología, características clínicas, analíticas, electrocardiográficas y de imagen, así como el tratamiento y la evolución.

Los casos fueron predominantemente mujeres con una edad media de 68 años y frecuentes factores de riesgo cardiovascular (90%). El dolor torácico fue el síntoma predominante (78%) y un cuadro estresante desencadenante se encontró en casi la mitad de los casos (48%). La mayoría de los pacientes presentaron elevaciones de la troponina; alteraciones en el ECG y ecocardiografía, y coronariografía normal. La evolución intrahospitalaria de los pacientes fue buena, no hubo ninguna defunción y la fracción de eyección ventricular previa al alta fue muy superior a la del ingreso ($p < 0,05$).

English

The Tako-tsubo syndrome is a low prevalent disease, similar to the acute myocardial infarction, that, despite having good prognosis, has some complications. The aim of this dissertation is to achieve a complete literature review and, in order to characterize the syndrome, do a systematic review of the cases in our hospital and community.

81 patients were included in the retrospective inspection. All the diagnosis registered in our hospital until the beginning of the study were reviewed and all of those that fulfilled strict criteria were included in the study.

We collected epidemiology; clinical manifestations; blood analysis; electrocardiography, echocardiography and coronariography features; treatment, and evolution.

The patients were basically postmenopausal women around 68 with cardiovascular risk factors (90%). Chest pain was the predominant symptom (78%) and the prevalence of a trigger stress was of 48%. Most of the patients showed troponin elevation, ECG and echocardiography alterations, and coronariography without lesions. The patients had a favourable evolution, there was not any death and the ejection fraction measured before the discharge was much higher than the one measured during the hospitalization ($p < 0,05$).

Palabras clave: Síndrome de Tako-tsubo; disfunción apical transitoria; miocardiopatía de estrés.



Revisión bibliográfica

Introducción

El síndrome de Tako-tsubo, también llamado ballooning syndrome, disfunción apical transitoria, disquinesia apical transitoria, síndrome del corazón roto o cardiomiopatía inducida por estrés, es un síndrome, cuya prevalencia está en aumento, caracterizado por disfunción sistólica del ápex y/o segmentos medios del ventrículo izquierdo, que simula un infarto agudo de miocardio, con contractilidad normal de los segmentos basales, pero con ausencia de enfermedad coronaria obstructiva (1) y con evolución a corto plazo a la normalización de la contractilidad alterada.

Este síndrome aparece típicamente en mujeres de edad avanzada después de un episodio repentino e intenso estresante de tipo emocional o físico. De todas las manifestaciones del mismo, destaca la presencia de una alteración importante de la contractilidad del casquete apical que muestra una dilatación globular, con hipercontractilidad compensatoria de los segmentos basales (2). Esto da al corazón un aspecto de cántaro de cuello angosto (tako-tsubo) que en Japón se usa para atrapar pulpitos. En este país fue descrito originalmente, en 1990, por los cardiólogos del “Hiroshima Asa General Hospital” (3-5), pero en la actualidad se le identifica cada vez con mayor frecuencia y en ocasiones no se detecta en el momento de la admisión en las unidades de cuidados intensivos, por trastornos no cardíacos (6).

En algunos casos la función sistólica está muy deprimida, llegando a la situación de shock cardiogénico. Sin embargo, si el paciente se recupera resultan llamativas la rápida normalización de la función ventricular, los marcadores de necrosis, el electrocardiograma y las alteraciones miocárdicas (2).

Podemos resumir este síndrome en tres criterios diagnósticos:

- La presencia de disfunción ventricular izquierda aguda
- La ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa.
- La rápida mejoría de la función sistólica en unos pocos días o semanas.

Aunque tenga esta naturaleza benigna y transitoria, paradójicamente no está exento de complicaciones graves, la mayor parte durante el ingreso hospitalario, en el momento agudo.

Se ha descrito en todas las razas y latitudes, y también las llamadas **formas atípicas**. Entre ellas encontramos formas con predominio inferior o basal, conocidas como Tako-Tsubo invertido, formas medioventriculares, biventriculares o de afectación en el ventrículo derecho exclusivamente, que son menos frecuentes que la típica con la cual se cree que comparten fisiopatología (2).



Epidemiología

La incidencia precisa se desconoce. Varias publicaciones estadounidenses han estimado que aproximadamente representan el 1-3% de los síndromes coronarios agudos (4, 7-10). Una serie alemana apunta a una incidencia del 0,1-2,3% y un estudio francés de alrededor del 0,9% (11). En un estudio español muy reciente se recoge una incidencia del 1,2% en nuestro país (12). De acuerdo con datos de la Asociación Americana del Corazón, cada año se producen aproximadamente 732.000 altas por infarto de miocardio (13). Así nos encontraríamos con una incidencia anual en los Estados Unidos de unos 14.000 casos (2).

Sexo

Alrededor del 90% de ellos ocurren en mujeres, habitualmente postmenopáusicas (7, 9, 14-17). Ambos sexos presentan un perfil clínico similar (16). Sin embargo, el estrés físico como evento desencadenante, el shock, niveles superiores de troponina y prolongación del segmento QT, son rasgos más frecuentes en hombres (16). Por otro lado, el estrés emocional o desencadenantes no identificables son más prevalentes en mujeres (16).

Edad

En la bibliografía, la edad media varía entre los 58 y los 75 años (7, 9, 14, 17-19), aunque se han descrito casos en gente muy mayor y en niños (20). En una de las series españolas, el 85% son mujeres, con una edad media de 69 años (21). En la última y más amplia serie realizada en España la edad media asciende un año, hasta los 70 (12). Los pacientes con menos de 50 años no llegan al 10% (7, 22). Los pacientes mayores de 65 muestran un perfil clínico diferente, que incluye mayor prevalencia de hipertensión, enfermedad cerebrovascular, una menor filtración glomerular y una menor fracción de eyección. Al mismo tiempo los pacientes mayores de 75 tienen más complicaciones y mayor mortalidad (23).

Factores desencadenantes y comorbilidades

La presencia de una situación estresante, física o psíquica, precede al cuadro en muchas ocasiones. La bibliografía muestra disparidad de resultados en cuanto a este punto, variando desde un 7 a un 86% (3-5, 7, 9, 10, 18, 19, 24-28). Los estudios españoles referidos muestran una frecuencia de 46% (21) y 72,8% (12).

Los factores estresantes psíquicos pueden incluir la muerte o enfermedad severa de un ser querido, una fuerte discusión o desastres naturales (29). El factor emocional más descrito suele ser el fallecimiento de una persona allegada (3). Por otro lado, enfermedades medicas agudas, estados posoperatorios y dolor severo son los estresantes físicos más importantes (4, 29).

La presencia de comorbilidades severas (accidentes cerebrovasculares, drogadicción, desordenes de ansiedad, desordenes del ánimo, malignidad, hepatopatía crónica y/o sepsis) podrían también jugar un papel en la compleja etiopatogenia (4, 28).



Variantes

Por último, la variante típica es, con mucho, la más frecuente. La prevalencia de las variantes atípicas está aún sin concretar. Sin embargo, algunos estudios han demostrado una frecuencia de entre 4,8 y 18,1% (22).

Etiopatogenia

Factores predisponentes

Puesto que la miocardiopatía de estrés ocurre solo en una minoría de las pacientes postmenopáusicas es evidente que hay más factores predisponentes que aumentan la susceptibilidad en algunos individuos.

Ha habido dos informes de casos familiares que describen dos hermanas en una familia y una madre y una hija en otra familia, lo que aumenta la posibilidad de una predisposición genética (30, 31).

Varios grupos han publicado pequeños análisis genómicos. Un artículo muestra un pequeño incremento en polimorfismos específicos de los receptores beta1 y beta2 (32). Sin embargo, estos hallazgos no han sido apoyados por otros estudios (28).

Además, puede haber un nivel superior de prevalencia de trastornos de ansiedad crónicos anteriores a la enfermedad en pacientes con esta miocardiopatía (1).

Teorías patogénicas

El tako-tsubo es provocado muchas veces, aunque no siempre, por una enfermedad médica aguda o por intenso estrés emocional o físico (3-5, 7, 9, 10, 18, 19, 24-28).

La patogenia de este problema no se comprende del todo. Todavía no se sabe por qué la enfermedad afecta a mujeres postmenopáusicas de manera desproporcionada o por qué se afectan predominantemente al ápex y la zona medioventricular. Algunos artículos atribuyen la mayor incidencia femenina postmenopáusica a la deprivación de estrógenos, que puede influir en el sistema nervioso simpático y afectar a la reactividad vascular coronaria con tendencia al espasmo. Es posible que la disfunción endotelial, que empeora tras la menopausia, incremente la vulnerabilidad al aturdimiento miocárdico mediado simpáticamente (3).

Cuando se describió el síndrome se sopesaba la hipótesis del espasmo multivaso, pero solo se ha demostrado espasmo en no más del 30% de los casos (18). Posteriormente se han postulado numerosos mecanismos, entre los que se destacan miocarditis; rotura de placas no obstructivas con trombolisis espontánea; alteraciones microvasculares; alteraciones anatómicas (arteria descendente anterior muy larga) y geométricas ventriculares (gradiente con obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo); sepsis y, el más aceptado, toxicidad por niveles elevados de catecolaminas y neuropéptidos de estrés (2).



Arteria descendente anterior muy larga

Algunos investigadores han presentado la hipótesis de que esta miocardiopatía no es una entidad distinta, sino una rara manifestación de un infarto agudo de miocardio anterior interrumpido en pacientes con una arteria descendente anterior izquierda demasiado larga (33). Una oclusión transitoria en este vaso, con la subsiguiente trombolisis espontánea, podría producir una alteración apical temporal con anomalías en la motilidad de la pared.

Sin embargo, en una serie, la prevalencia de esta variante anatómica en pacientes con Tako-tsubo resultó ser solo del 27%, inferior a la frecuencia presentada en pacientes con infarto agudo anterior con elevación del ST (34)

Espasmo multivaso

Como ya se ha comentado, era una de las primeras hipótesis. El hallazgo de vasoespasmos en varios casos durante el diagnóstico por coronariografía, particularmente en los primeros casos descritos, apoyaba esta hipótesis. Sin embargo, a día de hoy, la coronariografía precoz ha mostrado espasmo espontáneo difuso en escasas ocasiones y su reproducción mediante test de provocación en diferentes investigaciones ha resultado positivo en un porcentaje de casos entre el 10 y el 43% (4, 19, 24-26, 28).

En algunos casos, el vasoespasmo se correlacionaba con la región de la disfunción, pero en otros casos no lo hacía. Lo que ha hecho a los autores concluir que el vasoespasmo no juega un papel predominante en la etiología (28).

Isquemia microvascular

Algunos artículos han señalado que la microcirculación coronaria inmediatamente después de la presentación del síndrome se encuentra difusamente afectada, existiendo una disminución transitoria en la reserva del flujo coronario así como de su velocidad (1, 3-5).

En un estudio, 10 pacientes con diagnóstico de Tako-tsubo fueron sometidos a un test de reactividad vascular en el que se encontró una alteración crónica de la misma, lo que indicaría una disfunción endotelial microvascular (35). La presencia de un recuento anormal de fotogramas TIMI en angiografía también apoya esta hipótesis (10).

El número de fotogramas TIMI es la cantidad de fotogramas requeridos para que el contraste tiña los límites coronarios distales en la angiografía.

Obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo

En algunos pacientes se observa un septo o resalte en la parte media del tabique interventricular de morfología sigmoide, y una orientación anormal en la inserción de la válvula mitral. Ante una intensa estimulación adrenérgica o una deshidratación, estas variantes condicionarían una reducción del volumen ventricular y predispondrían a una obstrucción dinámica, grave y transitoria del tracto de salida del ventrículo izquierdo, al dividir este ventrículo en dos cámaras: una cámara basal, con una presión normal y una cámara apical, con un marcado aumento de la presión. Esta obstrucción provocaría una isquemia subendocárdica secundaria a la reducción de

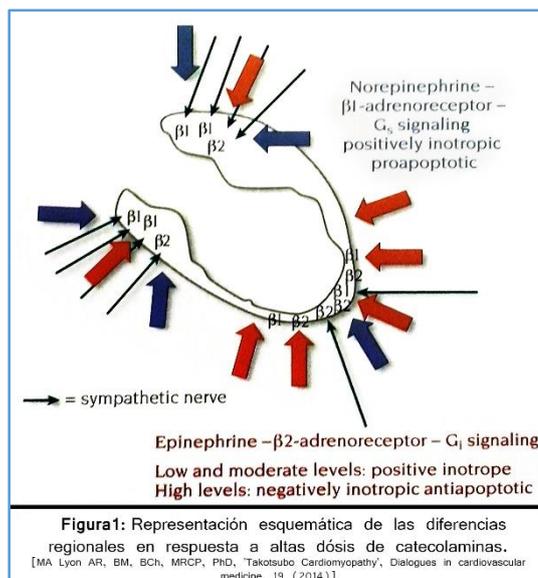
la perfusión miocárdica, que no corresponde a un territorio específico de una arteria coronaria (28, 36, 37).

Sin embargo, en amplios estudios, esta alteración solo se ha observado en un 12.8 a 25% de los casos en la fase aguda (18, 22, 28). La última revisión de UpToDate señala una frecuencia de entre el 13 y el 18% (1). Esto sugiere que, aunque es un factor patogénico en algunos pacientes, la obstrucción de flujo no puede ser la causa subyacente del síndrome, aunque si puede contribuir a una alteración más severa, por lo que se explicará más a fondo en el apartado de complicaciones.

El estrés – las catecolaminas

Una serie de características de la miocardiopatía que nos ocupa sugieren que este desorden puede ser causado por inducción catecolaminérgica:

- Su asociación con estrés emocional o físico
- Su similitud con otras cardiopatías reversibles neuromediadas presentes en casos de feocromocitoma, ictus, hemorragias subaracnoideas y traumatismos craneoencefálicos (4, 27, 38-40)



Además esta hipótesis relacionaría los planteamientos presentados anteriormente. La elevación difusa de catecolaminas provocaría alteración microvascular y espasmo multivaso en algunos casos y toxicidad directa en otros.

La hipótesis catecolaminérgica tiene su origen en estudios en los que se midieron las catecolaminas plasmáticas durante la presentación del síndrome y se descubrió una elevación de los niveles de las mismas (1, 4, 5, 27, 39).

La magnitud del exceso de catecolaminas asociado a este desorden fue demostrado en un estudio que medía los niveles plasmáticos de catecolaminas en 13 pacientes con Tako-tsubo y 7 pacientes con un infarto agudo de miocardio clásico en Killip III (27). Las catecolaminas fueron significativamente superiores en los pacientes con cardiomiopatía de estrés comparados con el resto. Sin embargo, la elevación de catecolaminas en sangre no se presenta de forma uniforme y algunos análisis han demostrado niveles normales (41).

Según lo descrito la elevación de catecolaminas debería afectar globalmente al miocardio y no específicamente a la parte central como sucede. Lyon *et al* han postulado que este desequilibrio puede deberse a una densidad diferente en el número de adrenorreceptores (42). En diferentes prácticas con modelos animales (gatos, perros, conejos, ratas y ratones) se ha demostrado que hay una concentración mayor en el ápex de receptores beta que, como se explica a continuación, son los implicados en la patogenia (28, 42).



En un modelo ratón ha sido demostrado que un nivel alto de adrenalina provoca un efecto inotrópico negativo debido a un switch del adrenorreceptor beta-2, que cambia la proteína Gs (inotrópica positiva) por la señalización proteica Gi (inotrópica negativa) (43-45).

Histológicamente también hay evidencia de esta teoría. Las pocas biopsias que existen muestran toxicidad catecolamínica. Los hallazgos van desde ninguna evidencia de lesión hasta fibrosis intersticial, con o sin infiltración mononuclear con bandas de necrosis (1, 4, 25, 27).

Cuadro clínico

La presentación **clínica** más frecuente es un cuadro similar al del infarto agudo de miocardio (24, 26, 46). El dolor torácico, no siempre típico, de intensidad leve a moderada, está presente en el 50-60% de los casos, caracterizado como angina de reposo. La disnea, el síncope y las palpitaciones son también frecuentes aunque no tanto (2, 28). Otros síntomas también descritos, y relacionados con una activación simpática son la taquicardia sinusal, hipertensión arterial, diaforesis, ansiedad y, en casos muy graves, edema pulmonar y arritmias (6, 28).

Después de la descarga catecolamínica los pacientes parecen desarrollar un estado de relajación cardiovascular, con bradicardia relativa y posible vasodilatación periférica (28).

Durante el cuadro inicial se ven cambios **ECG** que simulan al infarto agudo de miocardio que, con el tiempo, van variando y evolucionando hacia una resolución completa. Al comienzo aparece una elevación del segmento ST, con posterior inversión de la onda T y prolongación progresiva del intervalo QT (47, 48). Esto predispone a los pacientes a taquicardias malignas ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular polimórfica, *torsade de pointes* y fibrilación ventricular (28). También existen casos en los que el ECG es normal (24, 27).

Por otro lado también hay elevación de los **marcadores de daño miocárdico**, aunque menos marcada que en el caso del infarto agudo de miocardio. La **ecocardiografía** muestra la característica forma de cántaro debida a la acinesia-discinesia de la parte apical del ventrículo. La disfunción del ventrículo izquierdo va más allá de la distribución específica de alguna arteria coronaria y en término de días, por lo común, muestra resolución, aunque en algunos casos puede reaparecer (1, 6, 49).

Complicaciones inmediatas

Las complicaciones en el Síndrome de Tako-tsubo suelen ocurrir en la fase aguda al ser su naturaleza normalmente transitoria. Estas complicaciones incluyen obstrucción dinámica del flujo de salida del VI, insuficiencia mitral, trombos intraventriculares, participación del ventrículo derecho, insuficiencia cardiaca, arritmias, shock cardiogénico, rotura cardiaca y muerte (3, 10, 19, 24, 26, 46, 50).

La ecocardiografía ha demostrado que la presencia de obstrucción dinámica al flujo en pacientes con esta patología tiene importancia a la hora de pautar el tratamiento, algo de lo que se hablará en dicho apartado. Además esta obstrucción contribuye a la evolución a un estado de shock y está asociado a movimiento o desplazamiento anterior sistólico del velo anterior de la válvula



mitral que conduce a una insuficiencia mitral severa (18, 36, 51). Asimismo la presencia de este flujo favorece la aparición de trombos apicales lo que podría desembocar en una embolia periférica (1, 2, 22). La afectación del ventrículo derecho es más prevalente en los casos de complicaciones mayores, lo que sugiere una asociación de causa-efecto (22).

La Clínica Mayo propone una valoración del riesgo de complicaciones basada en tres variables:

- Edad superior a 70 años
- Presencia de estresante físico
- Fracción de eyección del VI menor del 40%.

El riesgo de desarrollar fallo cardiaco fue menor del 10% en ausencia de estos factores predisponentes, del 28% con un factor, del 58% con dos factores y del 85% cuando se presentaban los tres (52).

Participación del ventrículo derecho

Los pacientes con afectación biventricular generalmente tienen un curso clínico más severo. La afectación del ventrículo derecho ha sido señalada tanto por ecocardiografía como por resonancia magnética en 18 a 34% de los pacientes, asociada a mayor edad, fracción de eyección menor, mayor frecuencia de fallo cardiaco, derrame pleural y estancia hospitalaria mayor (16, 49, 53-56).

Fallo cardiaco

El fallo cardiaco es la complicación más común en la fase aguda del síndrome de Tako-tsubo. Ocurre en el 12 a 45% de los pacientes. Los factores de riesgo para padecer fallo cardiaco son edad avanzada, baja fracción de eyección, mayores niveles de troponina al ingreso y estrés físico como desencadenante (16, 17, 24, 52, 53, 56, 57).

Obstrucción dinámica al flujo de salida

Debido al aturdimiento miocárdico de los segmentos apicales y la hipercontractilidad de los basales en el ventrículo izquierdo se crea un gradiente de presión dinámica que da lugar a un movimiento anterior de la válvula mitral. La obstrucción dinámica de flujo de salida con gradientes de 20 a 140 mmHg ha sido observada en 10 a 25% de los pacientes con Tako-tsubo, muchas veces acompañado de insuficiencia mitral (15, 19, 26, 56).

Insuficiencia mitral

La insuficiencia mitral aguda es otra complicación potencial que ocurren en un 14 a 25% de los pacientes. La eyección ventricular izquierda es más baja y la presión en la arteria pulmonar es mayor en el caso de insuficiencia mitral severa. Además estos pacientes presentan fallo cardiaco y shock cardiogénico con mayor frecuencia (52, 56).

Shock cardiogénico

El shock cardiogénico ha sido observado en más de un 46% de los pacientes (19, 26). En publicaciones más recientes la frecuencia es más baja, del 6 al 20% (16, 17, 52, 57). El shock



cardiogénico debido a la disfunción sistólica puede ser agravado por la participación del ventrículo derecho, la obstrucción dinámica del flujo de salida del ventrículo izquierdo o la insuficiencia mitral (56).

Otras

La frecuencia de **fibrilación auricular** esta entre un 5 y un 15% (16, 17, 24, 26). Durante la fase aguda las **arritmias ventriculares** ocurren de un 4 a 9% de los pacientes (16, 17, 24, 26). La formación de **trombos** apicales en ventrículos acinéticos es detectada en un 2 a 8% (16, 17, 26, 55) de los pacientes, lo que frecuentemente resulta en un ictus o embolismo arterial.

La **pericarditis** aguda con dolor torácico recurrente, reaparición de elevación del segmento ST y pequeña cantidad de **derrame pericárdico** ha sido observada en algunos pacientes durante la fase de recuperación del síndrome (56). Las complicaciones mecánicas incluyendo **rotura de la pared ventricular** o perforación del septo interventricular ha sido observado en menos de un 1% de los pacientes (56).

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Tako-tsubo se debe sospechar en mujeres postmenopausicas que presentan un síndrome coronario agudo tras un estrés psicológico intenso y en las cuales las manifestaciones clínicas y el ECG no van acordes con la elevación de biomarcadores de daño miocárdico (58). En la ecocardiografía o la ventriculografía se puede demostrar, además, la forma del ventrículo característica de esta patología (24-26, 46, 59).

Se han descrito múltiples criterios diagnósticos. En 2004, Prasad *et al*, de la Clínica Mayo, fueron los primeros en establecer los criterios diagnósticos de este síndrome (46). Posteriormente, en 2008, este mismo grupo incorporó los nuevos conocimientos sobre la enfermedad en una revisión de los criterios originales (9). Otros criterios también utilizados, aunque con menos frecuencia, son los criterios Abe, Japonenses, Gothenburg o Johns Hopkins.

A excepción de los japoneses, que se han realizado por consenso nacional, todos estos criterios están limitados a los datos de un único centro y su propia experiencia (4).

Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo (2008) (9)

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.



Hay raras excepciones a estos criterios, como por ejemplo pacientes en los que las alteraciones de la movilidad de la pared están limitadas a un solo territorio coronario, o aquellos pacientes con enfermedad arterioesclerótica coronaria de base que, además, desarrollan un Tako-tsubo, situación que no es infrecuente dado que esta enfermedad se da en pacientes mayores (1). Considerando estas limitaciones la verdadera prevalencia de este síndrome debe estar infraestimada (4).

Al final, con todo lo mencionado anteriormente, el diagnóstico provisional se confirma con la combinación de la historia clínica, el ECG, la angiografía coronaria, la ventriculografía y los marcadores de daño miocárdico. En ocasiones la ecocardiografía puede sustituir a la ventriculografía. De todas las maneras, el seguimiento posterior por imagen es necesario para comprobar la reversibilidad y la recuperación, antes de confirmar el diagnóstico final (28).

Marcadores de daño miocárdico

Las enzimas cardíacas como la troponina, creatinin kinasa (CK) y creatinin kinasa MB (CK-MB) solo están medianamente elevadas en este síndrome. Sin embargo, a pesar de que la elevación de estos marcadores no es tan manifiesta como en el caso del infarto agudo de miocardio, su valoración es positiva en un porcentaje muy alto de casos. Algunos artículos señalan que la troponina y la CK se elevan en un 86% y un 74% de los pacientes respectivamente (18), mientras que un estudio más actual llevado a cabo por Lyon *et al* en 2014, señala que esta elevación sucede en más del 95% de los casos (28).

En contraposición a lo sucedido con los marcadores ya mencionados, el péptico natriuretico cerebral (BNP), que normalmente no está demasiado elevado en los pacientes con infarto agudo de miocardio, sí que lo está de forma notable en los pacientes con Tako-tsubo (27, 41, 60). El alto nivel de BNP es una expresión de la disfunción ventricular izquierda, tan típica en este síndrome (4).

En un estudio entre pacientes con Tako-tsubo se comparó el nivel de BNP entre aquellos pacientes que presentaban fallo cardíaco agudo y aquellos que no. Aunque los niveles de BNP no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes, los valores de troponina sí que lo hicieron (52). A pesar de esto, otras publicaciones han concluido que los niveles de troponina no son rentables para predecir el riesgo de muerte en este tipo de pacientes (61); un artículo reciente también lo corrobora, al concluir que este marcador no es buen predictor de complicaciones (4).

Electrocardiograma

La alteración del electrocardiograma es uno de los hallazgos más comunes en esta patología (1). Al igual que la presentación clínica, las presentaciones del ECG son muy variables. Los pacientes pueden presentarse con elevación del ST, depresión del ST, inversión de la onda T, ECG inespecífico o incluso con un ECG normal (4, 24, 27). La elevación del ST es el hallazgo más frecuente y aparece en las primeras 24 horas, normalmente en las derivaciones precordiales.



Según la última revisión de UpToDate se encuentra presente en un 34 a 56% de los pacientes (47, 48), aunque otros artículos señalan una frecuencia superior, de hasta un 80% (28).

La evolución más común suele ser la elevación del segmento ST, seguida a los 1-3 días por una inversión de la onda T difusa y grande y, posteriormente, por la prolongación del intervalo QT (4). Estas alteraciones electrocardiográficas se normalizan con el tiempo, aunque algo más lentamente que las alteraciones en la motilidad ventricular.

Se ha sugerido que durante la prolongación del intervalo QT los pacientes son más susceptibles de padecer arritmias malignas. Las ondas T negativas gigantes difusas con una prolongación pronunciada del intervalo QT (>500ms) durante la fase subaguda son predictores de mayor riesgo de padecer esta complicación, especialmente taquicardia ventricular polimorfa y *torsades de pointes*. Durante el seguimiento a largo plazo, tras la normalización del intervalo QT, no se ha descrito ninguna arritmia o muerte súbita (4).

Ecocardiografía

La ecografía es, frecuentemente, la primera prueba de imagen no invasiva utilizada para atender a pacientes con síndrome de Tako-tsubo. Esta prueba puede proporcionar información acerca de la morfología del ventrículo izquierdo y la función global sistólica y diastólica, así como descartar o diagnosticar muchas de las complicaciones que acompañan a este síndrome.

Las imágenes normalmente muestran las características alteraciones de la contractilidad iniciales y reversibles: la típica forma de cántaro con acinesia o discinesia de la zona apical (la mitad o dos tercios del ápex) del ventrículo izquierdo (18, 19, 24-27, 46). En lo referente a la función sistólica, esta está reducida y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) varía entre un 20 a 49% (18, 24, 26, 27). A pesar de que la bibliografía no suele mencionar la afectación de la función diastólica, diversos experimentos recientes han demostrado una presión baja tanto al final de la diástole como en las resistencias vasculares periféricas (4).

Citro *et al* realizó un estudio en el que comparaba las alteraciones de la movilidad en 37 pacientes con Takotsubo y 37 pacientes con infarto agudo de miocardio anterior (54). Se identificó que los segmentos anterobasales preservaban su función en los pacientes con Tako-tsubo en comparación con los pacientes con infarto agudo de miocardio. Sin embargo, la parte inferior media del ventrículo izquierdo, así como la zona apical, estaban alteradas en los pacientes con Tako-tsubo debido a una hipocinesia circunferencial, pero preservadas en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Como ya se ha dicho, la ecocardiografía también sirve para diagnosticar muchas de las complicaciones típicas, como la presencia de gradiente intraventricular (obstrucción del tracto de salida), el movimiento anterior de la válvula mitral, la insuficiencia mitral, la participación del ventrículo derecho o la presencia de trombos intracavitarios. Estas valoraciones tienen una gran importancia terapéutica ya que condicionan completamente el tratamiento.



Además de clásica técnica ecocardiográfica existen técnicas más avanzadas, como la ecocardiografía con speckle-tracking, ecografía con contraste o estudios de flujo coronario, que están proporcionando mayor información acerca de los mecanismos patogénicos y pueden facilitar información diagnóstica complementaria.

No hay que olvidar que lo comentado es principalmente referido a la variante principal del síndrome, ya que otras variantes presentan un patrón ecocardiográfico diferente. Para más información sobre la ecocardiografía en el diagnóstico del síndrome de Tako-tsubo, las diferentes variantes ecocardiográficas y las nuevas técnicas recomiendo consultar el siguiente artículo: Rodolfo Citro, Alexander R. Lyon, *et al* '**Standard and Advanced Echocardiography in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: Clinical and Prognostic Implications**', *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28 (2015), 57-74.

Coronariografía y ventriculografía

La coronariografía, así como la ventriculografía son los métodos “gold standar” para hacer el diagnóstico diferencial con el infarto agudo de miocardio e identificar a los pacientes con síndrome de Tako-tsubo (4).

La coronariografía es imprescindible para confirmar el diagnóstico; no suele existir ninguna lesión obstructiva mayor del 50% en un vaso epicárdico ni ninguna otra lesión potencialmente responsable del cuadro, como placas ulceradas o trombos de tamaño suficiente (9). En los últimos años se han descrito pacientes con coronariopatía y síndrome de Tako-tsubo en más de un 10% de los casos, lo que pone de manifiesto que la presencia de una no excluye la otra (62-64).

La ventriculografía permite objetivar las alteraciones en la contractilidad ventricular típicas y su recuperación en los estudios de seguimiento (2). En ella se observa una disfunción del ventrículo izquierdo con hipocinesia, acinesia o discinesia de los segmentos apicales e hipercontractilidad de los basales, dando como resultado la balonización durante la sístole (4).

Las anomalías del movimiento de la pared deben hacer sospechar nuestra patología, mientras que las estenosis coronarias deben enfocarnos hacia el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (4).

Resonancia magnética

Esta técnica aporta información precisa, morfológica y funcional, con valor adicional en la afectación del ventrículo derecho (2) o la presencia de trombos durante la fase temprana de infusión de gadolinio (28).

Aunque algunos estudios que han demostrado que la captación tardía de gadolinio si está presente en algunos casos en los pacientes con Tako-tsubo (52, 57), la mayoría señalan esta captación no existe (25, 27, 55, 58). Esto permite diferenciar esta patología del infarto agudo de miocardio o la miocarditis, en los que esta captación es intensa. Los autores de una de las



publicaciones más importantes hechas hasta ahora han sugerido unos criterios diagnósticos incorporado sus hallazgos (55):

1. Disfunción severa del ventrículo izquierdo en una región que no corresponde a ningún territorio coronario.
2. Edema miocárdico en la misma localización que la disfunción ventricular.
3. Ausencia de áreas con alta captación tardía de gadolinio.
4. Aumento temprano del consumo miocárdico de gadolinio.

El diagnóstico se confirma si, después de más de 4 semanas de seguimiento, todos los criterios diagnósticos se han resuelto (55).

PET/SPECT

Esta técnica, además de las alteraciones transitorias en la contractilidad ventricular, evalúa la actividad metabólica cardiaca.

En la fase aguda del síndrome de Tako-tsubo, la imagen de perfusión cardiaca con ^{99m}Tc -Sestamibi muestra un defecto de perfusión con disfunción sistólica. Su normalización sucede tras 1-3 meses, al igual que la recuperación de la función ventricular (4).

Los estudios de imagen con doble isótopo ($^{201}\text{Thallium}$ y ^{123}I -BMIPPP) en pacientes en reposo han demostrado que el metabolismo de los ácidos grasos en el miocardio está más dañado que la perfusión miocárdica (65). Otro análisis descubrió que la alteración del metabolismo de los ácidos grasos muchas veces persiste tras la recuperación del ventrículo izquierdo (55).

Diagnóstico diferencial

Como ya se ha comentado, la principal patología con la que hacer el diagnóstico diferencial es el infarto agudo de miocardio. Aun así, otras patologías que también se presentan con dolor torácico deben ser siempre contempladas, principalmente la miocarditis, que también puede presentarse de forma similar al síndrome de Tako-tsubo. Otras patologías con las que se debería hacer el diagnóstico diferencial son la disección aórtica, Síndrome de Boerhaave, taponamiento cardiaco, shock cardiogénico, miocardiopatías (dilatada, hipertrófica o por cocaína).

Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio y el Tako-tsubo presentan unas características clínicas similares, sin embargo, su tratamiento y pronóstico es muy diferente, lo que obliga a hacer un diagnóstico diferencial temprano.

A pesar de esta similitud clínica, la **etiopatogenia** de los dos síndromes es diferente, aunque sí que puede tener puntos en común.

La principal teoría etiopatogénica del Síndrome de Tako-tsubo está relacionada con el aumento de catecolaminas que, como se ha señalado en el apartado correspondiente, serían las responsables de una contracción asimétrica de las diferentes partes según la concentración de



beta-adrenorreceptores presente. Esto, evidentemente, hace que los niveles de catecolaminas en sangre estén, normalmente, más elevados en los pacientes con esta patología que en los pacientes con infarto agudo de miocardio. Por otro lado, como ya todos conocen, la etiopatogenia del infarto agudo de miocardio es la isquemia miocárdica por oclusión de una arteria coronaria.

A pesar de esto, ambas entidades podrían compartir ciertas similitudes etiopatogénicas, como la alteración microvascular o el posible espasmo multivaso. En comparación con los pacientes con infarto agudo de miocardio, los pacientes con Tako-tsubo, a pesar de ser más viejos, tienen un flujo reverso menos severo pero, paradójicamente, peor función sistólica. Además, los pacientes con este síndrome no muestran un patrón de “no reflujo”, el cual está presente en un 30% de los pacientes con infarto agudo de miocardio (66). Estos hallazgos sugieren que, a pesar de que la presentación clínica es similar, la alteración microvascular de ambas patologías puede ser diferente (22).

En cuanto a las **manifestaciones fisiopatológicas** de la enfermedad, existen similitudes y diferencias entre ambas patologías.

Los artículos que comparan la función sistólica y diastólica ventricular izquierda en pacientes con esta miocardiopatía frente a la misma función en pacientes con infarto agudo de miocardio muestran conclusiones diferentes. La función sistólica inicial es similar o peor en pacientes con Tako-tsubo mientras que la función diastólica suele ser similar o superior (67, 68).

El patrón de alteración de motilidad del Tako-tsubo suele incluir la parte apical y medioventricular del miocardio de forma circunferencial mientras que en el infarto agudo de miocardio, como es deducible, solo se afecta la motilidad de las zonas irrigadas por la coronaria principalmente afectada (54). La deformación miocárdica en la fase aguda del Tako-tsubo es, aunque reversible, mucho más profunda que en el infarto agudo de miocardio. Sin embargo, en esta última patología, la deformación miocárdica es un factor de mal pronóstico en la viabilidad miocárdica y el remodelado cardiaco (69, 70).

Si hacemos una comparación con los casos de infarto agudo de miocardio anterior, la deformación apical longitudinal en el ventrículo izquierdo es, como se acaba de señalar, más severa en pacientes con Tako-tsubo debido a menor deformación en los segmentos inferior y posterior. Sin embargo, esta alteración contractil se vuelve asimétrica tras cierto grado de recuperación, haciendo la diferenciación con el infarto agudo de miocardio más complicada en este punto (22).

En los pacientes con Tako-tsubo en ocasiones aparece una alteración de la rotación del corazón. Esta alteración es totalmente reversible, indica predominantemente alteraciones funcionales. Sin embargo, en los pacientes con infarto agudo de miocardio, esta alteración sugiere daño estructural irreversible (70).



La afectación del ventrículo derecho es también un hallazgo adicional que puede ayudar a diferenciar el Sd. de Tako-tsubo del infarto agudo de miocardio (22).

En lo estrictamente referido al **diagnóstico** se debe decir que este no se puede hacer únicamente por la clínica, y es siempre necesario recurrir a pruebas complementarias.

Los marcadores de daño miocárdico son moderadamente útiles para el diagnóstico diferencial de ambas patologías. En los pacientes con Tako-tsubo existe una discrepancia entre las medias elevaciones de troponina y la extensa disfunción ventricular. Esto difiere de lo que ocurre en el caso del infarto agudo de miocardio, en el cual los picos de troponina son normalmente altos en relación a la disfunción ventricular. En este sentido, el nivel del pico máximo de troponina en relación con la disfunción ventricular observada en la ecoardiografía ha sido usado recientemente como un índice para el diagnóstico diferencial entre Sd. de Tako-tsubo e infarto agudo de miocardio, con una sensibilidad y especificidad de 95% y 87% respectivamente (71).

Los niveles del péptido natriurético cerebral están normalmente muy aumentados en el Tako-tsubo comparados con los de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Un estudio reciente demostró el aumento en más del triple que los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) (72).

El electrocardiograma por sí solo, en principio, no es capaz de distinguir el infarto de miocardio del síndrome de Tako-tsubo (9). En ambas patologías es muy frecuente encontrar elevación del segmento ST.

La ecocardiografía es una de las técnicas más importantes para hacer el diagnóstico diferencial. Sirve para complementar los niveles de marcadores miocárdicos y relacionarlos con el nivel de disfunción ventricular. Además en la ecocardiografía podemos observar las alteraciones ventriculares típicas de este síndrome que no se presentan en el infarto agudo de miocardio. Prácticamente todos los puntos expresados sobre las diferencias fisiopatológicas son objetivables con una prueba ecocardiográfica.

La coronariografía es la prueba “gold estándar”, es fundamental para hacer el diagnóstico diferencial. Ésta normalmente no muestra lesiones obstructivas y solo una pequeña parte de los pacientes muestra espasmos coronarios tras la provocación con acetilcolina (24, 26). Los criterios de la Clínica Mayo, expuestos en su correspondiente apartado, obligan a descartar obstrucción coronaria para diagnosticar un síndrome de Tako-tsubo. A pesar de que ahora sabemos que se puede presentar Tako-tsubo con obstrucción coronaria es siempre necesario realizar la coronariografía.

La ventriculografía ofrece, al igual que la ecografía, información sobre las alteraciones estructurales del ventrículo izquierdo y permite diferenciarlo del infarto agudo de miocardio en esos aspectos.



La resonancia magnética es otro de los métodos más importantes para el diagnóstico diferencial. La captación tardía de gadolinio en resonancia magnética normalmente está ausente en pacientes con Tako-tsubo, mientras que en pacientes con infarto agudo de miocardio se ha demostrado una captación tardía subendocárdica o transmural intensa (25, 55, 58). Por otro lado la evidencia de edema miocárdico en la resonancia magnética se presenta de forma común en el síndrome de Tako-tsubo. Sin embargo, este hallazgo también se puede observar tanto en el infarto agudo de miocardio como en la miocarditis (1).

Tratamiento

No existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados que proporcionen suficientes datos sobre el tratamiento del síndrome de Tako-tsubo. Las estrategias terapéuticas están únicamente basadas en el juicio clínico.

A pesar de la gravedad de la enfermedad aguda, el Tako-tsubo es una patología transitoria que se suele manejar con tratamiento de soporte. El tratamiento conservador con la finalización del estrés causante normalmente desemboca en una rápida resolución de los síntomas (1).

Tratamiento principal

Puesto que las características clínicas del Tako-tsubo simulan un infarto de miocardio el tratamiento para este no debe retrasarse. En un principio se podría hacer una monitorización y administrar aspirina y heparina (4), oxigenoterapia, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, nitratos, betabloqueantes, IECAS y diuréticos si la situación lo precisara (3).

Con el rápido reconocimiento de este síndrome se evita la administración inútil de fibrinolíticos y la realización de cateterismo en la fase aguda (9, 33). Una vez se ha hecho el diagnóstico la aspirina puede interrumpirse salvo que exista enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica concomitante (3).

Llegados a este punto la terapia se basa en la situación clínica del paciente. Es razonable tratar a estos pacientes con medicamentos que mejoren la disfunción sistólica como son los IECAs, betabloqueantes y diuréticos si fueran necesarios (46).

Los pacientes que no toleraran los IECAs podrían beneficiarse del tratamiento con ARaII. Los betabloqueantes están recomendados en los casos de obstrucción al flujo de salida pero contraindicados en casos de fallo cardíaco agudo con baja fracción de eyección, hipotensión y/o bradicardia (4). Estos fármacos también han demostrado una posible prevención de arritmias malignas y rotura cardíaca (73). En el caso de que existiera edema pulmonar se podrían administrar diuréticos de forma cuidadosa, para reducir la precarga y preservar la función sistólica (4). Si hubiera aterosclerosis concomitante, la administración de aspirina y estatinas debería considerarse (4, 9, 46).

La duración apropiada de la terapia no se conoce, aun así se suele decir que, una vez que la función sistólica se ha normalizado, estos tratamientos pueden finalizarse (1, 4). De todas



maneras, como el síndrome puede recurrir, se suelen añadir bloqueantes alfa o bloqueantes beta, o ambos en combinación, de forma indefinida (1).

Hipotensión o shock

Los pacientes que sufren hipotensión o shock deben someterse a una ecocardiografía urgente para determinar si existe o no obstrucción del flujo de salida ya que esto condicionará el tratamiento.

Sin obstrucción del flujo: puesto que esta enfermedad está causada por un aumento de catecolaminas, el uso de estas como factor inotrópico debe ser valorado cuidadosamente ya que podría aumentar la obstrucción de flujo de salida(4). Aun así, los pacientes sin obstrucción de base pueden beneficiarse del uso de catecolaminas como la dobutamina o la dopamina (1) ya que la obstrucción que estos fármacos pueden causar en estos casos es, normalmente, leve (26). Un fármaco alternativo en muchos países son los sensibilizadores de calcio como el levosimendan (4). Una investigación reciente en 13 pacientes con Tako-tsubo y fracción de eyección menor del 35% demostró que el levosimendan es una opción factible y segura en pacientes con Tako-tsubo (74).

Con obstrucción del flujo: la hipotensión asociada a esta complicación no debe nunca ser tratada con agentes inotrópicos, porque pueden empeorar esta obstrucción (26). El tratamiento recomendado en estos pacientes son los betabloqueantes, que pueden mejorar la situación hemodinámica al resolver la obstrucción. Además, en ausencia de edema pulmonar, está indicada la administración de líquidos (46, 51).

Aquellos pacientes que, tras el tratamiento inicial, no respondan a los betabloqueantes o que, por cualquier razón, no los toleren pueden ser tratados con agonistas alfa como la fenilefrina (1).

En ambos casos (con o sin obstrucción del flujo de salida), se podría implantar un balón de contrapulsación aórtico para preservar la estabilidad hemodinámica (4), especialmente si el paciente no ha respondido al tratamiento inicial (1). En los pacientes sin obstrucción al flujo se recomienda cuando la disfunción ventricular es muy marcada y está asociada a grave hipotensión o shock (26). En los pacientes en los que existe obstrucción existe un ligero riesgo de que tras la retirada del balón empeore el grado de obstrucción (26)

Tromboembolismo

El riesgo potencial de trombos intraventriculares y embolización subsiguiente siempre debe ser estudiado. La ecocardiografía y la resonancia magnética pueden valorar esta complicación.

La última revisión de UpToDate recomienda aproximadamente tres meses de anticoagulación si se detectan trombos intraventriculares (1). Esta duración debe ser modificada en base a la recuperación de la función cardíaca y la resolución del trombo. Para los pacientes sin trombo pero con una disfunción ventricular severa se recomienda la anticoagulación hasta que la



acinesia o discinesia se haya resuelto o hasta los tres meses, dependiendo de que opción sea la más breve (4).

Pronóstico y complicaciones

El pronóstico de este síndrome es bueno, muy superior al del infarto agudo de miocardio. Las tasas de recurrencia señaladas por la bibliografía son de 0 a 11,4% (7, 15-17, 59, 61).

Los estudios de mortalidad muestran disparidad de resultados. Dos grandes publicaciones mostraron dos conclusiones opuestas. La primera de ellas, mostro una supervivencia a largo plazo similar a la de la población de la misma edad y sexo (61). Por otro lado, la segunda mostró una mayor mortalidad en pacientes que habían sufrido este síndrome (15). Sin embargo, estas muertes señaladas, en muchos casos no fueron debidas a problemas cardiacos. La última revisión de UpToDate señala una mortalidad intrahospitalaria del 0 al 8% (14, 24, 26, 46) y una mortalidad al largo plazo del 0 al 17% (7, 8, 14, 75-77).

Los pacientes que sobreviven al episodio agudo normalmente recuperan la función ventricular en entre 1 y 4 semanas (19, 24, 26, 27, 64). En dos estudios, por ejemplo, la fracción de eyección ventricular aumento de un 29% al ingreso a un 63% a los seis días (26) y de una media de 20% al ingreso a un 60% al cabo de cuatro semanas (27). Otras revisiones señalan un periodo de recuperación mayor, de 4 a 8 semanas y en un 5% de los casos de hasta 12 meses (4). Generalmente el tiempo de recuperación depende de la severidad del episodio agudo.

El seguimiento más largo que se ha hecho ha sido el de una investigación sobre 100 pacientes (61). Tras un seguimiento de 4,4-4,6 años 31 pacientes continuaron con episodios de dolor torácico y 10 pacientes tuvieron una recurrencia del síndrome. 17 pacientes murieron, pero no hubo diferencia en la supervivencia comparado con la población del mismo género y edad.

Hay una evidencia creciente de que las alteraciones fisiológicas persisten durante varias semanas tras la normalización de la función mecánica. Un claro ejemplo es que las alteraciones electrofisiológicas, como la inversión de la onda T, pueden tardar varios meses en recuperarse. En un caso, la inversión de la onda T se normalizó tras 9 a 12 meses, mientras que la función ventricular ya se había recuperado a los 3 meses (28).

Objetivos

Objetivo general

La miocardiopatía de estrés o síndrome de Tako-tsubo es una patología cuya incidencia está en aumento. Este crecimiento no se debe tanto a una acentuación de casos reales como a un mayor conocimiento de sus características, lo que permite diagnosticar más enfermos.

Hasta la fecha ha habido numerosos estudios acerca de este síndrome, sin embargo aún no se ha realizado ninguno en nuestro hospital. El mejor conocimiento de las características de la patología permite también un mejor diagnóstico y, sobre todo, un mejor manejo y tratamiento.

El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y evolución intrahospitalaria de todos los casos diagnosticados de síndrome de Tako-tsubo, según los criterios revisados de la Clínica Mayo, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla hasta el mes de Enero de 2015.

Objetivos específicos

El objetivo específico será revisar los pacientes señalados y valorar qué impacto tienen los factores de riesgo ya descritos en los casos diagnosticados en nuestro hospital. Buscar las relaciones ya descritas entre clínica y pruebas complementarias y conocer su importancia en nuestros pacientes.

Además estudiar qué tipo de tratamiento se administró en el hospital y comprobar cómo fue la evolución.

Si a lo largo de la revisión de casos llamara la atención alguna asociación de factores de riesgo, clínica o datos complementarios con el síndrome, no descrita en la bibliografía, también se estudiaría, por si pudiera tener alguna significación estadística.

Material y métodos

Diseño de estudio

Estudio de cohortes retrospectivo.

Periodo de estudio

No existe un periodo seleccionado específicamente ya que el objetivo del estudio ha sido revisar todos los diagnósticos que hayan sido archivados en nuestro hospital como Tako-tsubo hasta la actualidad.

Una vez hecha la selección podemos decir que todos los casos se encuentran comprendidos entre Octubre del 2004 y Enero del 2015. Aunque solo 17 de ellos son anteriores al 2010.

Ámbito del estudio

Hospital universitario de tercer nivel.

Años	Casos
2004	2
2005	2
2006	1
2007	2
2008	6
2009	4
2010	10
2011	5
2012	11
2013	16
2014	21
2015	1

Tabla 1. Casos por año

Población de estudio

La población de referencia la constituyen todos los pacientes diagnosticados de disquinesia apical transitoria en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla hasta la actualidad. Siempre que el episodio de ingreso haya sido archivado como "Tako-tsubo".

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Tako-tsubo
- Pacientes que han sido archivados como "Sd. de Tako-tsubo"

Criterios de exclusión:

- Ausencia de descripción de Aquinesia/Hipoquinesia/Disquinesia apical en ecocardiografía o ventriculografía.
- Ausencia de realización de coronariografía.

Encontramos 127 diagnósticos archivados como Tako-tsubo que se hallaban comprendidos entre octubre del 2004 y enero de 2015. Aunque solo 17 de ellos eran anteriores al 2010, el año en el que se introdujo el código en el archivo del hospital.

De estas 127 historias 28 de ellas no estaban en papel sino digitalizadas debido a la defunción del paciente. La mayoría de estas historias, tras ser revisadas, fueron descartadas por no cumplir criterios de inclusión. Finalmente solo se pudieron incluir 8 de estas historias. En ninguno de los casos el fallecimiento del paciente fue debido al episodio estudiado.

Total de diagnósticos	127
<i>Historias digitalizadas</i>	28
<i>Historias en papel</i>	99

Tabla 2. Diagnósticos digitalizados o en papel

En total, previamente a la exclusión de aquellas que no cumplieron criterios, se analizaron 117 historias clínicas. Las 28 digitalizadas y 89 en papel.

Total de diagnósticos	127
<i>Historias no conseguidas</i>	2
<i>Historias sin datos sobre el episodio</i>	6
<i>Historias perdidas</i>	2
Historias estudiadas	117
<i>Ausencia de descripción de alteraciones contráctiles</i>	15
<i>Ausencia de coronariografía</i>	21
Casos incluidos en el estudio	81

Tabla 3. Historias clínicas estudiadas

De los 117 casos revisados en un principio se descartaron 36 por cumplir criterios de exclusión. 15 de ellos por no contar con una ecografía o ventriculografía compatible con el síndrome: “alteraciones segmentarias de la contractilidad”. 21 casos fueron descartados por no contar con coronariografía. Con esto, finalmente, quedaron 81 casos a incluir en el estudio.

Seguimiento y recogida de datos

En todos los episodios seleccionados la información se recogió empleando un archivo de Excel. Las variables incluidas en dicho archivo fueron aquellas ya descritas como importantes por la bibliografía estudiada referente al síndrome. Posteriormente se incluyeron otras variables que podrían tener una potencial importancia estadística, aunque no se hubieran descrito.

Los casos se estudiaron por medio de la historia clínica en papel, la revisión de las historias clínicas se realizó según un formato preestablecido de variables de interés empleando un archivo de Excel.

Análisis estadístico

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa SPSS versión 20 (IBM SPSS Statistics 20) y el paquete multimedia Office 2013 (Microsoft Office Professional Plus 2013). Los datos se expresan como número de pacientes y frecuencias o, en los casos de variables cuantitativas continuas como media y desviación típica. El estudio es principalmente descriptivo y los datos se analizaron mediante el método estadístico más conveniente, que se detallara en cada caso, en función de que incluyeran variables cuantitativas o cualitativas.

Resultados

Epidemiología

En el estudio se incluyeron, como ya se ha dicho, 81 pacientes, con una media de edad de 67,9 años y una desviación típica de 11.12 años. La gran mayoría de las pacientes, 71 de ellas, fueron mujeres (87,7%).

Edad

Media	67,9
Desv. Típica	11,116
Moda	77
Rango	(40-84)

Tabla 4. Edad

Sexo	Nº Pacientes	Porcentaje
Mujeres	71	87,7%
Hombres	10	12,3%

Tabla 5. Distribución por sexo

La distribución de casos según el mes y se refleja en los siguientes tabla y gráfico. Los meses con mayor incidencia fueron Junio, Septiembre, Octubre y Noviembre, con 9 casos cada uno (11,11%). El mes con menor incidencia fue Febrero, únicamente con 3 casos (3,70%). El resto de meses tuvieron aproximadamente una incidencia de casos similar.

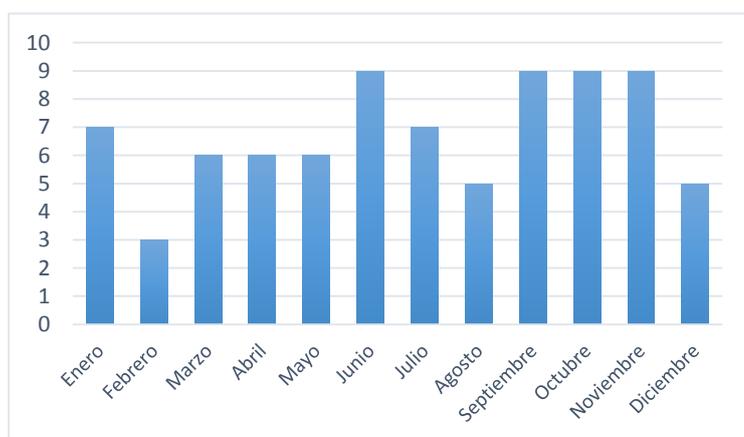


Ilustración 1. Distribución por meses

Mes	Nº Pacientes	Porcentaje
Enero	7	8,64
Febrero	3	3,70
Marzo	6	7,41
Abril	6	7,41
Mayo	6	7,41
Junio	9	11,11
Julio	7	8,64
Agosto	5	6,17
Septiembre	9	11,11
Octubre	9	11,11
Noviembre	9	11,11
Diciembre	5	6,17
Total	81	100,00

Tabla 6. Distribución por meses

Factores de riesgo

Los factores de riesgo cardiovascular, como era de esperar, se hallaron descritos con una frecuencia muy alta entre los pacientes estudiados. Solo 9 de ellos (11,11%) no presentaron ningún factor de riesgo cardiovascular (HTA, DM, Colesterol, Tabaco, IAM previo u Obesidad). El factor con mayor prevalencia fue la hipertensión arterial, con una frecuencia entre los pacientes estudiados del 71,6%. Fue el único de los factores de riesgo que afectó a más de la mitad de los pacientes. Por otro lado también se describió con considerable frecuencia la presencia de hipercolesterolemia o dislipemia (45,7%) y el consumo de tabaco (32,1%, incluyendo a los ex-fumadores). Los factores de riesgo cardiovascular con menor prevalencia entre los pacientes

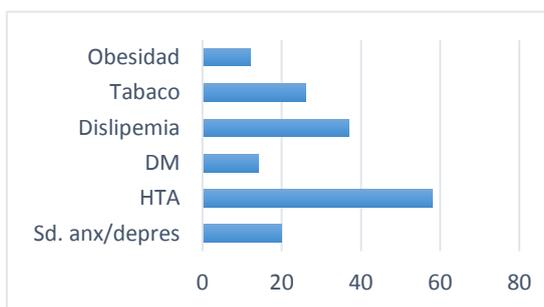


Ilustración 2. Factores de riesgo cardiovascular

estudiados fueron la obesidad y la diabetes, que solo se encontraron en un 14,8 y 17,3% de los casos respectivamente.

El síndrome ansioso-depresivo, que ya se ha descrito en ocasiones como prevalente entre los pacientes con Tako-tsubo, había sido diagnosticado en 20 de nuestros pacientes, lo que supone un 24,7% del total.

En 13 de los pacientes estudiados nos encontramos una alteración del ritmo previa al ingreso (16,1%), 10 de ellos padecían fibrilación auricular (12,3%) y 4 de ellos tenían implantado un marcapasos (4,9%); uno de los mencionados tenía el marcapasos implantado sobre una fibrilación auricular. Además, 4 de los pacientes con fibrilación auricular tenían una miocardiopatía y, por otro lado, un paciente presentó miocardiopatía sin fibrilación auricular. En total 5 pacientes tenían una alteración estructural previa al ingreso (6,2%). Para concluir podemos decir que 14 pacientes presentaron alteraciones cardiacas previas al ingreso (17,28%): un paciente con marcapasos, fibrilación auricular y miocardiopatía; 3 con miocardiopatía y fibrilación auricular; un paciente solo con miocardiopatía; 3 solo con marcapasos, y 6 solo con fibrilación auricular.

Entre los pacientes estudiados hubo muy pocos (2,5%) que hubieran tenido un infarto agudo de miocardio previo al episodio de Tako-tsubo. Sin embargo, lo que si fue relativamente frecuente (18,5%), fue encontrar pacientes en los que, entre los antecedentes personales, se hallaban descripciones de casos susceptibles de haber sido un Tako-tsubo no diagnosticado (Episodios de dolor torácico con ergometría y pruebas normales).

Factores de riesgo	Nº Pacientes	Porcentaje
Sd. ansioso/depresivo	20	24,7%
HTA	58	71,6%
DM	14	17,3%
Hipercolesterolemia/Dislipemia	37	45,7%
Tabaco	26	32,1%
• Fumadores	16	19,8%
• Ex-Fumadores	10	12,3%
Obesidad	12	14,8%
FA	10	12,3%
Marcapasos	4	4,9%
Miocardiopatía	5	6,2%
• Hipertensiva	1	
• Hipertrofica	3	
• Dilatada	1	
IAM previo	5	2,5%
Episodios similares previos	15	18,5%

Tabla 7. Factores de riesgo

Cuadro clínico

En diferentes estudios, como se señala en la revisión bibliográfica, se describe, en un porcentaje variable de pacientes, un cuadro de estrés previo al síndrome de Tako-tsubo. En el caso de nuestro estudio se halló detallado un cuadro estresante en 39 pacientes, lo que supone un 48.1%. El porcentaje descrito es razonable y se corresponde con el de otros estudios, sin embargo, es cierto que en muchos casos, a pesar de no describirse un cuadro estresante, tampoco se señalaba la ausencia de estrés. Por esto es posible que en algunos pacientes los datos se perdieran por no haber sido correctamente recogidos en la historia clínica.

Dentro de los cuadros estresantes los dividimos en físicos y emocionales. El estrés emocional fue un poco más frecuente que el físico y afectó a 21 pacientes (25,9%). Además hubo una tendencia no significativa de asociación entre el estrés emocional y el sexo femenino ($p=0,057$). En 12 de los pacientes con estrés emocional no se especificaba el tipo de evento estresante (14,8%), 4 pacientes presentaron el síndrome tras una discusión importante (4,9%) y 5 pacientes lo presentaron tras el fallecimiento de un ser querido (6,2%). Por otro lado, el estrés físico fue algo menos frecuente y afectó a 18 pacientes (22,2%). De estos pacientes, 6 presentaron el síndrome durante su ingreso hospitalario por un cuadro de sepsis (7,4%), 4 pacientes lo presentaron durante su ingreso por una infección respiratoria (2,5%), 2 lo presentaron precedido por un cuadro respiratorio(2,5%), en 2 pacientes el cuadro estresante fue una intervención quirúrgica (2,5%) y en los 2 restantes el cuadro no se especificó (2,5%).

<u>Estrés desencadenante</u>	Nº Pacientes	Porcentaje
<u>Estrés</u>	39	48,1%
<u>Físico</u>	18	22,2%
Infección respiratoria	4	4,9%
Sepsis	6	7,4%
Cuadro respiratorio	2	2,5%
Intervención quirúrgica	2	2,5%
Sin especificar	2	2,5%
<u>Emocional</u>	21	25,9%
Fallecimiento	5	6,2%
Discusión	4	4,9%
Sin especificar	12	14,8%
<u>No estrés</u>	42	59,1%

Tabla 8. Tipos de estrés desencadenante

Como ya se explicó en la bibliografía el cuadro típico del síndrome de Tako-tsubo es fundamentalmente el mismo que el de un infarto agudo de miocardio clásico. Con esto nos referimos a un dolor anginoso de aparición súbita, acompañado o no de cortejo vegetativo. Aunque esta es la presentación más común del cuadro, y la que más frecuentemente se presentó en nuestros pacientes, es verdad que en 21 (25,9%) pacientes el cuadro no fue de inicio súbito, sino que, cuando acudieron al hospital, ya llevaban varias horas, días, o incluso meses con clínica.

En nuestro grupo de pacientes la forma de presentación más común fue el dolor anginoso, el síndrome se manifestó de este modo en 63 pacientes (77,8%). En la mayoría de estos casos (31 pacientes) no se especifica si el dolor era irradiado o no (38,3%); sin embargo, entre aquellos en los que sí que estaba especificado fue más frecuente la presencia de irradiación; 25 pacientes con dolor irradiado (39,9%), frente a 7 pacientes con dolor sin irradiar (8,6%). En 23 pacientes el dolor torácico se acompañó de cortejo vegetativo (28,4%).

La disnea fue el segundo síntoma más frecuente, con 25 pacientes afectados (30,0%). El resto de síntomas fueron relativamente infrecuentes, a excepción de los mareos y el síncope, que se presentaron en 8 pacientes cada uno (9,9%).

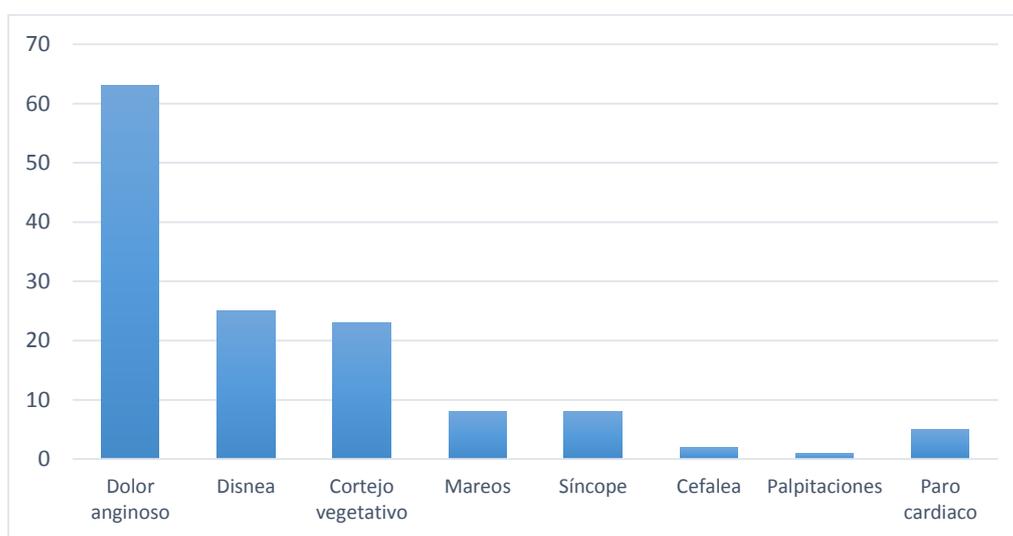


Ilustración 3. Cuadro clínico

Por otro lado cabe destacar que, aunque no fue excesivamente frecuente, el paro cardiaco si apareció en un número mayor de pacientes del el esperado. 5 pacientes presentaron un paro cardiaco a causa del síndrome (6,2%).

<u>Síntoma</u>	<u>Nº Pacientes</u>	<u>Porcentaje</u>
Disnea	25	30,0%
Dolor anginoso	63	77,8%
• Irradiado	25	30,9%
• No irradiado	7	8,6%
• Sin especificar	31	38,3%
Cortejo vegetativo	23	28,4%
Palpitaciones	1	1,2%
Mareos	8	9,9%
Cefalea	2	2,5%
Síncope	8	9,9%
Paro cardiaco	5	6,2%
Acuden desde otro servicio	12	14,8%

Tabla 9. Síntomas principales

Por último es importante señalar que 12 pacientes acudieron desde otros servicios por un ingreso diferente al síndrome de Tako-tsubo. En la mayoría de ellos (8 pacientes) se recogieron las características clínicas del cuadro; sin embargo, 4 de los pacientes fueron derivados por alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas y en ellos no se describió la clínica.

Diagnóstico

Exploración física

Durante la revisión de historias clínicas se procuró recoger tanto la tensión arterial como la frecuencia cardiaca en el momento del ingreso para poder realizar una media de estos valores. Sin embargo, en 3 pacientes no conseguimos las tensiones arteriales y en 9 pacientes no conseguimos recoger la frecuencia cardiaca. Por ello las medias están realizadas sobre 78 pacientes en el primer caso y 72 en el segundo.

	Media	Desv. Típica	Rango
TA sistólica	133,81	31,1	(70-220)
TA diastólica	80,23	17,49	(50-127)

Tabla 11. Tensión arterial

	Media	Desv. Típica	Rango
FC	81,57	19,83	(25-150)

Tabla 10. Frecuencia cardiaca

Tanto las tensiones arteriales medias (134/80) como la frecuencia cardiaca media (81,6 lpm) fueron normales. Si bien es cierto que la tensión arterial sistólica está en el límite alto de la normalidad. Aun así, los rangos de ambas variables incluyen valores fuera de lo considerado como normal, tanto por encima como por debajo. La tensión arterial sistólica fue el valor que más variabilidad tuvo, con una desviación típica de 31.1. La tensión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca no variaron tanto, con una desviación típica de 17,5 y 19,8 respectivamente.

La exploración física fue rigurosamente normal en la mayor parte de los pacientes. En las siguientes tablas se describen las partes de la exploración que consideramos fundamentales y de las que recogimos los datos a pesar de las pocas alteraciones descritas.

Auscultación cardiaca	Nº Pacientes	Porcentaje
<i>Soplo sistólico</i>	12	14,8%
• <i>Mitral</i>	7	8,6%
• <i>Aortico</i>	5	6,2%
• <i>Sin especificar</i>	2	2,5%
<i>Tercer ruido</i>	10	12,3%
<i>Arrítmica</i>	5	6,2%
<i>Ruidos apagados</i>	1	1,2%
Normal	52	64,2%

Tabla 12. Auscultación cardiaca

En la exploración cardiaca la mayoría de los pacientes no presentaron alteraciones (64,2%). Aun así, es el aparato en el que más signos exploratorios se encontraron, principalmente soplos sistólicos (14,8%) y un tercer ruido (12,3%).

Auscultación pulmonar	Nº Pacientes	Porcentaje
<i>Crepitantes</i>	12	14,8%
<i>Roncus</i>	2	2,5%
<i>Hipoventilación</i>	5	6,2%
<i>Sibilancias</i>	2	2,5%
Normal	59	72,8%

Tabla 13. Auscultación pulmonar

La auscultación pulmonar también fue normal en la mayoría de los pacientes (72,8%) y la alteración que con más frecuencia se presentó fueron los crepitantes (14,8%).

Abdomen	Nº Pacientes	Porcentaje
<i>Doloroso</i>	1	1,2%
<i>Hepatomegalia</i>	1	1,2%
Normal	76	93,8%

Tabla 14. Exploración abdominal

Por otro lado, tanto la exploración del abdomen como el de las extremidades inferiores fueron normales en casi la totalidad de los casos, 84 y 94% respectivamente. Los edemas se describieron en un 9,9% de los pacientes pero en la mayoría de los casos fue manifestación de una insuficiencia venosa.

Extrem. inferiores	Nº Pacientes	Porcentaje
<i>Edemas</i>	8	9,9%
<i>Pulsos pedios (-)</i>	1	1,2%
Normal	68	84,0%

Tabla 15. Extremidades inferiores

Marcadores de daño miocárdico

En el estudio intentamos recoger tanto los valores de troponina, como los de CK y CKmasa; sin embargo, en muchos casos no llegamos a conseguirlos. La positividad de la troponina se describió en 69 de los 76 pacientes en los que se hallaron datos (90,9%).

Los cálculos que se exponen a continuación no se han podido realizar sobre la totalidad de los pacientes y está especificado, en cada caso, cual fue la muestra de pacientes válida.

Enzima	Nº Pacientes	Media	Desv. Típica	Rango
<i>Trop</i>	76	9,2697	42,04822	(0-367)
<i>CK</i>	44	251,16	233,895	(6-887)
<i>CKm</i>	34	24,95	44,095	(1-247)

Tabla 16. Valores enzimáticos

Como se puede ver en la tabla superior el marcador que con mayor facilidad fue recogido fue la troponina, que es además el más importante. Los niveles de troponina estaban señalados en casi la totalidad de los pacientes (76 pacientes). El valor medio de la troponina está claramente por encima de la normalidad. Aun así, como vemos en la tabla, el rango de valores es muy amplio y hay, desde nulas alteraciones, hasta alteraciones muy por encima de lo valorado como fisiológico.

Electrocardiograma

El electrocardiograma de los pacientes incluidos en el estudio estaba detallado en todos los casos. Sin embargo, en algunos, no encontramos la descripción del ritmo. Aun así, estos fueron los menos, únicamente en 12 pacientes no estaba referido el tipo de ritmo que presentaban.

Del resto de pacientes la mayoría estaban en ritmo sinusal, 62 pacientes (76,5%). 5 pacientes presentaban un ritmo de fibrilación auricular (6,2%) y 2 pacientes tenían el ritmo de marcapasos (2,5%).

	Pacientes con alteraciones	Pacientes sin alteraciones
<i>Onda Q</i>	4 (4,94%)	77 (91,6%)
<i>ST descendido</i>	10 (12,3%)	71 (87,7%)
<i>ST elevado</i>	34 (42%)	47 (58%)
<i>T negativa</i>	53 (65,4%)	28 (34,6%)

Tabla 17. Alteraciones electrocardiográficas

Las alteraciones del ECG fueron muy frecuentes. La alteración más frecuente fue la inversión de la onda T, que se presentó en más de la mitad de los pacientes (65,4%). La segunda alteración más frecuente fue la elevación del segmento ST (42%).

En la revisión bibliográfica se señaló que las alteraciones electrocardiográficas del síndrome de Tako-tsubo suelen comenzar con una elevación del ST que posteriormente se transforma en una inversión de la onda T. Esto sucedió en muchos de los pacientes estudiados. De hecho, en la totalidad de pacientes que presentaron una elevación del ST posteriormente apareció una inversión de la onda T. Sin embargo, el resto de pacientes presentaron una inversión de la onda T como primera alteración electrocardiográfica. Esto puede ser porque al acudir al hospital ya había finalizado la fase de elevación del ST y por tanto no dio tiempo a observar las alteraciones dicho segmento.

El descenso del segmento ST fue bastante infrecuente, solo con un 12,3% de los pacientes afectados. Sin embargo, la alteración menos frecuente fue la aparición de onda Q (4,94%). Esto tiene sentido ya que, como se mostró en el apartado de factores de riesgo, muy pocos pacientes habían presentado un infarto agudo de miocardio previo al cuadro de Tako-tsubo.

	Cara anterior	SIV	Cara lateral	Cara lateral alta	Cara inferior
<i>Onda Q</i>	2 (2,5%)	1 (1,2%)	3 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>ST descendido</i>	4 (4,9%)	6 (7,4%)	5 (6,2%)	0 (0%)	4 (4,9%)
<i>ST elevado</i>	14 (17,3%)	16 (19,8%)	17 (21%)	11 (13,6%)	9 (11,1%)
<i>T negativa</i>	20 (34,6%)	33 (40,7%)	43 (53,1%)	23 (28,4%)	17 (21%)

Tabla 18. Zonas afectas en el ECG

Como se aprecia en la tabla superior la cara del corazón más frecuentemente afectada, por cualquier tipo de alteración, fue la cara lateral que, en el caso de la inversión de la onda T, se encontró alterada en más de la mitad de los pacientes (53,1%). En el caso de la elevación del ST

esta alteración no se describió ni en un cuarto de los casos, pero aun así fue la cara más frecuentemente afectada (21%).

El septo interventricular también se vio afecto con bastante frecuencia, tanto por inversiones de la onda T (40,7%), como por elevaciones del segmento ST (19,8%). Esta cara también fue la segunda parte del corazón más afecta por el descenso del segmento ST.

La cara anterior y la cara lateral alta se vieron afectadas en una proporción similar de pacientes tanto en el caso de la inversión de la onda T (20 pacientes y 23 pacientes respectivamente), como en el caso de la elevación del segmento ST (14 pacientes y 11 pacientes respectivamente).

Claramente la parte del corazón con menor proporción de pacientes afectados fue la cara inferior. Solo se describió elevación del ST en esta cara en un 11,1% de los pacientes y, en el caso de inversión de la onda T, la proporción fue mayor, pero menor que en cualquier otra cara (21%). El descenso del ST en cara inferior solo afectó a 4 pacientes y la presencia onda Q no se describió en esta cara en ningún paciente.

Además de las alteraciones clásicas del cuadro de Tako-tsubo, en 6 pacientes se describió un hemibloqueo de la subdivisión anterior (7,4%) y, en 4 pacientes, un bloqueo de rama derecha (4,94%).

Ecocardiograma

Puesto que fue criterio de inclusión, las alteraciones segmentarias de la contractilidad se presentaron en la totalidad de los pacientes. Aun así, la distribución fue variable y se afectaron diferentes regiones del corazón según el caso. En la tabla siguiente se exponen las diferentes zonas afectadas y el tipo de afectación: aquinesia, hipoquinesia o disquinesia.

	Anterior	Lateral	Septal	Apical	Apical extenso	Diafragmática	Basal
AK	22	14	20	50	21	7	1
HK	13	10	10	15	5	7	5
DK	2	1	1	3	2	1	1
Total	37 (45,7%)	25 (30,9%)	31 (38,3%)	68 (84%)	28 (34,6%)	15 (18,5%)	7 (8,6%)

Tabla 19. Zonas afectas en la ecocardiografía

La alteración segmentaria que se presentó con más frecuencia fue la aquinesia, es decir, la ausencia de contracción. En segundo lugar apareció la hipoquinesia, es decir, disminución de la contracción. La disquinesia fue una alteración relativamente infrecuente.

La zona del corazón más afecta, como cabía esperar, fue la región apical, que se afectó en 68 pacientes, un 84% del total. De estos pacientes 28 tuvieron una disfunción extensa, es decir, no solo presentaron alteraciones en el ápex puro sino también en las zonas contiguas. Las dos caras afectas con mayor frecuencia, tras el ápex, fueron la cara anterior y la cara septal, con 37 y 31 pacientes respectivamente, un 45,7 y 38,3% del total.

La cara lateral también se afectó pero no con tanta frecuencia, 25 pacientes presentaron alteraciones en esta zona (30.9%). Por último, la cara diafragmática y basal se afectaron de forma muy aislada, se encontraron alteraciones en estas zonas en 15 y 7 pacientes respectivamente (18,5% y 8,6%).

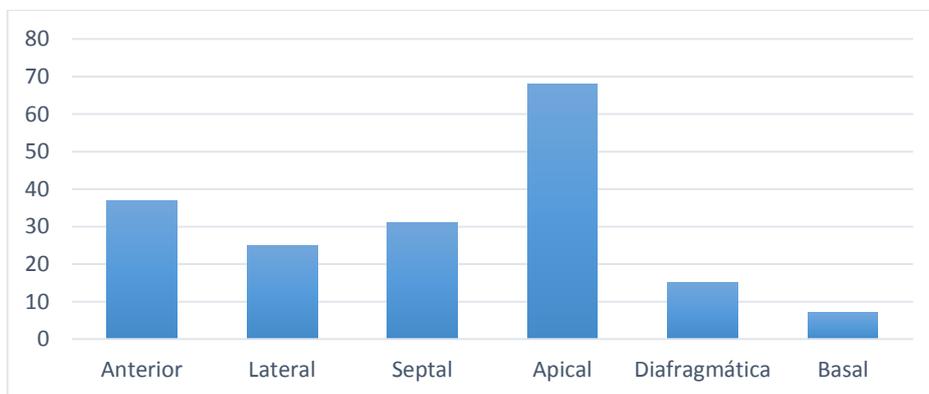


Ilustración 4. Zonas afectas en la ecocardiografía

Podemos concluir que, con mucho margen, el ápex es la zona más afectada. Las caras anterior, septal y lateral también se afectan con relativa frecuencia mientras que las caras basal y diafragmática se ven alteradas de forma relativamente infrecuente.

Valvulopatía	IM	IAo	IT	EAO
<i>Mínima</i>	2			
<i>Ligera</i>	16	3	2	
<i>Ligera-moderada</i>	3	2	1	
<i>Moderada</i>	4		2	
<i>Severa</i>	4		2	
Total	29 (35,8%)	6 (7,4%)	7 (8,64%)	2 (2,5%)

Tabla 20. Alteraciones valvulares

Ya se señaló en la revisión bibliográfica que la presencia de alteraciones valvulares, en especial insuficiencia mitral, eran frecuentes en los pacientes con la patología que nos ocupa. En nuestro estudio hemos podido corroborarlo. 29 pacientes presentaron insuficiencia mitral en la valoración ecocardiográfica al ingreso, lo que supone un 35,8% del total, porcentaje considerable. La gran mayoría de estos pacientes, el 55,2%, presentaron una alteración ligera.

El resto de alteraciones valvulares fueron infrecuentes. La insuficiencia aortica se presentó en 6 pacientes (7,4%) y la insuficiencia tricuspidea en 7 pacientes (8,64%).

Otras alteraciones que encontramos en las descripciones de la ecocardiografía con cierta frecuencia fueron la hipertrofia ventricular, que se presentó en 20 pacientes, 24,7% del total, y el gradiente intraventricular, que se encontró en 7 pacientes, 8,6%.

Por último, algo de gran importancia también valorado en la ecocardiografía es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, que también se vio afectada en casi la totalidad de los pacientes. La media de fracción de eyección de ventrículo izquierdo fue 34,19%, valor que es considerablemente inferior a la normalidad. Aun así, la desviación típica es importante y, como se puede ver, el rango de variación es amplio, hubo desde fracciones casi nulas hasta fracciones totalmente dentro de la normalidad.

	Media	Desv. Típ.	Rango
FEVI	34,19%	11,90	(7%-67%)

Tabla 21. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

Coronariografía y ventriculografía

La coronariografía se recogió en la totalidad de los pacientes ya que, como ya se ha señalado, fue criterio de inclusión. Aun así, la información de la coronariografía fue escasa, y la ventriculografía no estaba señalada en todos los pacientes.

La dominancia solo se pudo recoger en 47 pacientes. De estos pacientes el 48,1% de ellos presentaban dominancia derecha, un 4,9% izquierda y otro 4,9% equilibrada.

En cuanto a la permeabilidad coronaria casi la totalidad de los pacientes presentaron una coronariografía sin lesiones significativas. 74 pacientes no presentaron alteraciones, lo que supone un 91,36% del total. 4 pacientes presentaron alguna lesión de más del 50% (5%). En 2 pacientes hubo que colocar un stent (2,5%), y uno de los pacientes ya contaba con un stent previo.

La ventriculografía se realizó en 63 pacientes, y todos ellos presentaron alteraciones segmentarias de la contractilidad.

Tratamiento

<u>Tratamiento</u>	Nº Pacientes	Porcentaje
<i>Medidas higiénico-dietéticas</i>	37	45,7%
<i>Adiro</i>	49	60,5%
<i>Clopidogrel</i>	6	7,4%
<i>Estatinas</i>	52	64,2%
<i>IECAs</i>	53	65,4%
<i>ARAI</i>	5	6,2%
<i>Beta-bloqueantes</i>	54	55,6%
<i>Diuréticos</i>	15	18,5%
<i>NTG parche</i>	3	3,7%
<i>NTG rescate</i>	18	22,2%
<i>Antagonistas del calcio</i>	8	9,9%
<i>IBP</i>	40	49,4%

Tabla 22. Fármacos recetados

En la tabla superior se recoge el número y porcentaje de pacientes que recibieron cada tipo de fármacos o recomendaciones.



Los fármacos más veces recetados fueron los IECAs (65,4%), las estatinas (64,2%) y el Adiro (60,5%). Y, seguidamente, los beta-bloqueantes (55,6%) y los inhibidores de la bomba de protones (49,4%). Las medidas higienico dietéticas se recomendaron en casi la mitad de los pacientes (45,7%), aun así estas medidas deberían estarían indicadas en cualquier paciente con enfermedad cardiovascular.

El resto de fármacos no fueron tan frecuentemente prescritos como los anteriores. Si acaso los diuréticos (18,5%) y la nitroglicerina sublingual de rescate (22,2%), se recetaron con algo más de frecuencia que el resto.

Evolución

La evolución posterior al cuadro agudo de Tako-tsubo fue buena. Se dio el alta al 100% de los pacientes, lo que implica que no hubo ninguna defunción.

De todos los pacientes diagnosticados solo se recogieron datos de 11 (13,6%) que volvieran a presentar síntomas durante su ingreso.

En la ecocardiografía al alta solo 5 (6,2%) no presentaron mejoría de las alteraciones segmentarias de la contractilidad descritas previamente.

	Nº Pacientes	Media	Desv. Típ.	Rango
FEVI al alta	48	52,27%	9,6	(30%-70%)

Tabla 23. Fracción de eyección de ventriculo izquierdo al alta

La fracción de eyección de ventrículo izquierdo al alta solo se pudo recoger en 48 pacientes. Aun así, con estos podemos hacernos una idea de la mejoría que hubo en este aspecto. La media de los valores de la fracción de eyección al alta fue de 52,27%, 18,8 puntos por encima que al ingreso, esta es una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Además la desviación típica fue menor que al ingreso y como vemos el rango no llega a unos niveles tan bajos como los del ingreso.

Tras el alta apenas se recogieron datos de problemas posteriores. Solo tenemos datos de 4 pacientes que presentaron un infarto agudo de miocardio posterior al cuadro de Tako-tsubo y un paciente al que se le implantó un marcapasos también en un episodio posterior al estudiado.

Discusión

Este estudio supone la primera serie de revisión de casos de Tako-tsubo realizada en nuestro hospital. A pesar de la limitación que supone una enfermedad con escasa incidencia los datos del registro son bastante similares a los recogidos en la revisión bibliográfica presentada y nos dan una idea aproximada de la epidemiología de este síndrome en nuestra comunidad.

Como cabía esperar, y se describe en absolutamente todas las series, en nuestro estudio el grueso de los pacientes fueron mujeres postmenopausicas (7, 9, 14-17). La media de edad descrita en nuestros casos, 67,9 años, corresponde con la edad descrita por los diferentes estudios internacionales, que varía entre 58 y 75 años (7, 9, 14, 17-19). No se ha descrito ninguna preferencia estacional del cuadro en ninguna serie de casos ni tampoco en la nuestra.

Los factores de riesgo cardiovascular fueron muy prevalentes entre nuestros pacientes, llegando a afectar casi al 90% de ellos. La presencia de una situación estresante que precede al cuadro se describe en la bibliografía con una frecuencia del 7 al 86% (3-5, 7, 9, 10, 18, 19, 24-28), en nuestro caso la presencia de estrés se halló en casi la mitad de los pacientes (48,1%), siendo el estrés emocional más frecuente que el físico. Se describe en la bibliografía una asociación entre el sexo femenino y el estrés emocional. En nuestra revisión hubo una tendencia no significativa a esta asociación ($p=0,057$) (16). La bibliografía también señala mayor prevalencia de estrés físico entre los hombres, sin embargo en nuestro estudio la asociación no fue significativa ($p=0,68$) (16).

La presentación clínica más común es un cuadro similar al del infarto agudo de miocardio (24, 26, 46) y así se manifestó en la mayoría de los casos de nuestro estudio (77,8%). La disnea y el síncope también fueron frecuentes pero no tanto, al igual que sucede en el resto de series (2, 28). La disnea fue el segundo síntoma más frecuente, con un 30% de pacientes afectos. Sin embargo, las palpitaciones, que se refieren con cierta frecuencia en la bibliografía, no se hallaron apenas en nuestra serie.

En cuanto a las complicaciones inmediatas, que no son infrecuentes en este síndrome y que suelen ocurrir en la fase aguda, no se presentaron en prácticamente ninguno de los pacientes de nuestra serie. 5 pacientes presentaron un paro cardíaco y esta fue la única complicación que se describió.

La exploración física de los pacientes incluidos en el estudio fue, generalmente, normal. En la bibliografía no se describe ningún signo característico para reconocer el síndrome. Los criterios diagnósticos de la Clínica Mayo (9) están todos basados en pruebas complementarias y fueron los que utilizamos para incluir los casos a estudio.

Los marcadores de daño miocárdico solo están medianamente elevados en este cuadro. Sin embargo, a pesar de que la elevación no es tan manifiesta como en el caso de infarto agudo de miocardio, su positividad es muy frecuente, del 86% según la bibliografía revisada (18). En nuestro estudio la mayoría de los pacientes presentaron elevación de enzimas cardíacas; el

90,9% de los pacientes presentaron elevaciones patológicas de la troponina. La media de los valores de la troponina fue de 9,27, muy por encima de lo fisiológico.

Aunque el péptido natriuretico cerebral se describe como marcador relativamente específico del síndrome de Tako-tsubo, nosotros no pudimos recogerlo al no estar valorado en ninguno de los enfermos incluidos en el estudio.

Las alteraciones electrocardiográficas son frecuentes en esta patología, aunque también muy variables. Los pacientes pueden presentar elevación del ST, depresión del ST, inversión de la onda T, ECG inespecífico o incluso normal (4, 24, 27). En la bibliografía se describe la elevación del ST en precordiales como el hallazgo más frecuente, que afecta a entre el 34 y el 56% de los pacientes (47, 48). En nuestro caso la elevación del ST se presentó en un 42% de los pacientes, lo que corresponde con lo descrito. Sin embargo, esta no fue la manifestación electrocardiográfica más frecuente. Como se describe en el apartado de resultados, la afectación más frecuente fue la inversión de la onda T que se describió en un 65,4% de los pacientes. Aun así, se sabe que esta anomalía electrocardiográfica es una alteración posterior a la elevación del ST. Como ya se ha señalado nuestros hallazgos pueden deberse a que el electrocardiograma se realizó de forma tardía, cuando los cambios iniciales ya habían desaparecido.

La ecocardiografía suele ser la primera prueba de imagen no invasiva utilizada para atender a pacientes con síndrome de Tako-tsubo. Las imágenes normalmente muestran alteraciones segmentarias de la contractilidad (18, 19, 24-27, 46). En nuestra revisión estas alteraciones se hallaron en la totalidad de los pacientes ya que fueron criterio de inclusión en el estudio.

La fracción de eyección de ventrículo izquierdo varía dentro de la bibliografía de un 20 a un 49% (18, 24, 26, 27). En este estudio la fracción media de los pacientes fue de 34,19%, lo que se corresponde con lo descrito.

Las alteraciones valvulares, en especial la insuficiencia mitral, son descritas con frecuencia entre los pacientes con el síndrome. La bibliografía señala la frecuencia de insuficiencia mitral entre un 14 y 25% (52, 56). En nuestro caso esta alteración se describió en un 35,8% de los pacientes. Si bien es cierto que la bibliografía señala la insuficiencia mitral como una complicación aguda del cuadro y nosotros referimos nuestra frecuencia de una forma global, sin valorar si es previa o posterior al cuadro clínico de Tako-tsubo, por lo tanto es normal que sea ligeramente superior a la descrita previamente por otras series.

La coronariografía, no así la ventriculografía, es imprescindible para confirmar el diagnóstico del síndrome de Tako-tsubo. Por esto fue un criterio de inclusión en el estudio la realización de esta prueba. No suelen existir lesiones obstructivas mayores del 50% en los vasos coronarios (9), aun así, en los últimos años se han descrito casos de pacientes con coronariopatía y Tako-tsubo (62-64). En nuestra serie solo 4 pacientes (5%) presentaron una lesión mayor del 50%. Pero, por otra parte, hubo otro paciente en el que fue necesario colocar un stent para revascularizar una arteria.



Aunque la bibliografía las describe como posibles técnicas de diagnóstico, en ninguno de nuestros pacientes se realizó ni resonancia magnética ni PET/SPECT.

No existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados que proporcionen datos suficientes sobre el tratamiento de este síndrome. Generalmente el tratamiento se suele hacer según el criterio del médico responsable. El tratamiento inicial del síndrome suele realizarse igual que el de un infarto agudo de miocardio dada la dificultad para diferenciar ambas entidades (3, 4). En segundo lugar, una vez hecho el diagnóstico definitivo, es razonable tratar a los pacientes con medicamentos que mejoren la función sistólica como son los IECAs, betabloqueantes y diuréticos (46). Para los pacientes con una disfunción ventricular severa se recomienda anticoagulación para prevenir trombos hasta que la acinesia o discinesia se haya resuelto o hasta los tres meses (4).

En nuestra serie de casos el 68% de los pacientes recibieron antiagregantes, 71,6% IECAs o ARAII, 55,6% betabloqueantes y 18,5% diuréticos. Además muchos de ellos recibieron tratamiento específico para la aterosclerosis y la isquemia miocárdica, como son las estatinas (64,2%) o la nitroglicerina (26%).

El pronóstico de este síndrome es bueno, las tasas de recurrencia van del 0 al 11,4% (7, 15-17, 59, 61). En nuestro estudio no recogimos ningún caso de recurrencia aunque es cierto que, en muchos casos, al ser un estudio retrospectivo, el seguimiento posterior fue incompleto.

Las diferentes series revisadas muestran disparidad de resultados en cuanto a mortalidad que va de un 0 a un 8% durante el ingreso (14, 24, 26, 46). Ninguno de nuestros pacientes falleció durante el ingreso.

En cuanto a la recuperación de la función ventricular esta suele ser completa en 1 a 4 semanas según la bibliografía (19, 24, 26, 27, 64). En nuestra revisión la media de fracción de eyección de ventrículo izquierdo al alta fue muy superior a la del ingreso, 18,8 puntos. Además en la ecocardiografía al alta solo un 6,2% de los pacientes no presentaron mejoría de las alteraciones de la contractilidad.

Conclusiones

El síndrome de Tako-tsubo es una enfermedad con baja incidencia, que afecta a mujeres postmenopausicas con factores de riesgo cardiovascular. Es relativamente frecuente la presencia de una situación estresante física o psicológica desencadenante.

El síntoma de presentación más común es el dolor anginoso acompañado o no de cortejo vegetativo. Los marcadores de daño miocárdico se elevan en casi la totalidad de los casos y las manifestaciones electrocardiográficas son similares a las de un infarto agudo de miocardio.

El ecocardiograma muestra alteraciones segmentarias de la contractilidad y una fracción de eyección disminuida, en muchos casos muy por debajo de lo fisiológico.

Las alteraciones coronariograficas son muy infrecuentes ya que, en la mayoría de los casos, la presencia de las mismas confirma un infarto agudo de miocardio y nos permite descartar un síndrome de Tako-tsubo.

El tratamiento todavía no está estandarizado y es muy variable. Se suelen utilizar fármacos similares a los del infarto agudo de miocardio. En general se recetan por un lado medicamentos antianginosos y antiateroescleroticos, y por otro medicamentos que mejoran la función ventricular.

El pronóstico es bueno y la evolución durante el ingreso suele ser asintomática y con clara mejoría de la función ventricular. Las recurrencias son infrecuentes y la muerte es excepcional.

Agradecimientos

Al doctor José Ramón Berrazueta, catedrático de Cardiología en la Universidad de Cantabria, por guiarme en mi revisión bibliográfica y apoyarme en la revisión de todos los casos. Por estar siempre a mi disposición y resolver todas mis dudas.

Al doctor Francisco Gonzalez Vilchez, director del trabajo, por ayudarme con los cálculos estadísticos y guiarme a la hora de exponer los resultados. Por estar siempre a mi disposición y resolver todas mis dudas.

Al doctor JA. Vázquez de Prada, codirector del trabajo, por estar siempre disponible y a mi disposición.

Al doctor Martín Durán, tutor del trabajo, por su apoyo y por darme acceso a diferentes artículos a la hora de realizar la revisión bibliográfica.

Al hospital Universitario Marqués de Valdecilla y a la Universidad de Cantabria por permitirme realizar esta revisión.

Bibliografía

1. Guy S Reeder M, Abhiram Prasad M. Stress (takotsubo) cardiomyopathy. Wolters Kluwer Health. 2014:12.
2. Núñez-Gil IJ, Luaces Méndez M, García-Rubira JC. Cardiopatía de estrés o síndrome de Tako-Tsubo: conceptos actuales. Revista argentina de cardiología. 2009;77:218-23.
3. Perez Perez FM, Sanchez Salado J. Síndrome de tako-tsubo. Discinesia transitoria del ventriculo izquierdo. Semergen. 2013.
4. Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. Heart. 2014.
5. Nyquist KE, Abramson DW, Huffman JC. Apical Ballooning Syndrome: The “Broken Heart” Syndrome. Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry. 2010;12(5):PCC.10r00949.
6. Longo DL, Kasper DL, Jamenson JL, Fauci AS, Hauser SL. Harrison Principios de Medicina Interna. 18º ed.
7. Eduardo Bossone M, PhD, FESC, FCCP, FACC, Rodolfo Citro M, Francesco Ferrara M, Jorge A. Salerno-Uriarte M, PhD. Takotsubo cardiomyopathy: what is the epidemiological scale of the problem? Dialogues in cardiovascular medicine. 2014;19.
8. Kurowski V KA, von Hof K, et al. . Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (takotsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. . Chest 2007.
9. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2008;155(3):408-17.
10. Bybee KA PA, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, et al. . Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. . Am J Cardiol. 2004.
11. Nef HM, Mollmann H, Elsasser. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). . A Heart. 2007.
12. Núñez Gil IJ, Andrés M, Almendro Delia M, Sionis A, Martín A, Bastante T, et al. Caracterización del síndrome de *tako-tsubo* en España: resultados del registro nacional RETAKO. Revista Española de Cardiología. 2015;68(06):505-12.
13. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics– 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. . Circulation. 2007.
14. Akashi YG, DS; Barbaro, G; Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. . Circulation 2008.
15. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010;55(4):333-41.
16. Schneider BA, A; Stöllberger, C; et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2011.
17. Citro R, Rigo F, Previtali M, Ciampi Q, Canterin A, Provenza G, et al. Differences in Clinical Features and In-Hospital Outcomes of Older Adults with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. Journal of the American Geriatrics Society. 2012;60(1):93-8.



18. Gianni M DF, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. . *Eur Heart J*. 2006.
19. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003;89(9):1027-31.
20. Maruyama S, Nomura Y, Fukushige T, Eguchi T, Nishi J, Yoshinaga M, et al. Suspected takotsubo cardiomyopathy caused by withdrawal of buprenorphine in a child. *Circ J*. 2006.
21. Núñez-Gil IJ, Molina M, Bernardo E, Ibañez B, Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC, et al. Síndrome de "tako-tsubo" e insuficiencia cardiaca: seguimiento a largo plazo. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(11):996-1002.
22. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, et al. Standard and Advanced Echocardiography in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: Clinical and Prognostic Implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):57-74.
23. Citro R, Rigo F, Previtali M, al. e. Clinical characteristics and outcome of left ventricular ballooning syndrome in a European population. *Am J Cardiol*. 2011.
24. Tsuchihashi KU, K; Uchida, T; et al. . Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris Myocardial Infarction Investigations in Japan*. . *J Am Coll Cardiol* 2001.
25. Abe YK, M; Matsuoka, R; et al. . Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. . *J Am Coll Cardiol* 2003.
26. Sharkey SWL, JR; Zenovich, AG; et al. . Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. . *Circulation* 2005.
27. Wittstein IT, DR; Lima, JA; Baughman, KL; Schulman, SP; Genstenblith, G; et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. . *N Engl J Med* 2005.
28. Lyon AR. Takotsubo cardiomyopathy. *Dialogues in cardiovascular medicine*. 2014;19.
29. Summers MP, A. Takotsubo cardiomyopathy: definition and clinical profile. *Heart Fail Clin*. 2008.
30. Pison L, De Vusser P, Mullens W. Apical ballooning in relatives. *Heart*. 2004;90(12):e67.
31. Kumar G, Holmes DR, Jr., Prasad A. "Familial" apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Int J Cardiol*. 2010;144(3):444-5.
32. Vriz OM, R; Citro, R; et al. Analysis of beta1 and beta2-adrenergic receptors polymorphism in patients with apical ballooning cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2011.
33. Ibañez B NF, Córdoba M, e tal. . Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart*. 2005.
34. Hoyt J, Lerman A, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Left anterior descending artery length and coronary atherosclerosis in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress induced cardiomyopathy). *Int J Cardiol*. 2010;145(1):112-5.
35. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31(11):1319-27.
36. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Tako-tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. . *Eur J Echocardiogr*. 2006.
37. Ohba Y, Takemoto M, Nakano M, Yamamoto H. Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction. *Int J Cardiol*. 2006;107(1):120-2.

38. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shakir KM. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(9):1137-49.
39. Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *The American journal of medicine*. 2006;119(1):10-7.
40. Ono Y, Kawamura T, Ito J, Kanayama S, Miura T, Kikuchi F. Ampulla (takotsubo) cardiomyopathy associated with subarachnoidhemorrhag worsening in the late phase of vasospasm-case report. *Neurol Med Chir*. 2004.
41. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, al. e. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of Btype natriuretic peptide and troponin levels. *Heart*. 2009.
42. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy– a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. . *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008.
43. Heubach JF RU, Kaumann AJ. . Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2adrenoceptors overexpressed in mouse heart. . *Mol Pharmacol* 2004.
44. Heubach JF BM, Harding SE, Ravens U, Kaumann AJ. Cardiostimulant and cardiodepressant effects through overexpressed human beta2-adrenoceptors in murine heart: regional differences and functional role of beta1-adrenoceptors. *Naunyn-chmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003.
45. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, al. e. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenoceptor/Gi-dependent manner. *Circulation*. 2012.
46. Bybee KAK, T; Prasad, A; et al. . Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics STsegment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004.
47. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1723-8.
48. Dib C, Asirvatham S, Elesber A, Rihal C, Friedman P, Prasad A. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *Am Heart J*. 2009;157(5):933-8.
49. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2433-9.
50. Jaguszewski M, Fijalkowski M, Nowak R, Czapiewski P, Ghadri JR, Templin C, et al. Ventricular rupture in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012;33(8):1027.
51. Villareal RP, Achari A, Wilansky S, Wilson JM. Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clinic proceedings*. 2001;76(1):79-83.
52. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, Prasad A. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1400-1.

53. Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, Valeti U, Motiei A, Lerman A, et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):1082-3.

54. Citro R, Rigo F, Ciampi Q, D'Andrea A, Provenza G, Mirra M, et al. Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(7):542-9.

55. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Jama.* 2011;306(3):277-86.

56. Schneider B. Takotsubo cardiomyopathy: is it a benign heart failure syndrome? *Dialogues in cardiovascular medicine.* 2014;19.

57. Naruse Y, Sato A, Kasahara K, Makino K, Sano M, Takeuchi Y, et al. The clinical impact of late gadolinium enhancement in Takotsubo cardiomyopathy: serial analysis of cardiovascular magnetic resonance images. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2011;13:67.

58. Dec GW. Recognition of the apical ballooning syndrome in the United States. *Circulation.* 2005;111(4):388-90.

59. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest.* 2007;132(3):809-16.

60. Frohlich GM SB, Schmid F, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012.

61. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):448-52.

62. Haghi D, Hamm K, Heggemann F, Walter T, Suselbeck T, Papavassiliu T, et al. Coincidence of coronary artery disease and Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Herz.* 2010;35(4):252-6.

63. Haghi D, Papavassiliu T, Hamm K, Kaden JJ, Borggreffe M, Suselbeck T. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2007;71(7):1092-4.

64. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coronary artery disease.* 2009;20(3):214-8.

65. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(15):999-1006.

66. Meimoun P, Clerc J, Vincent C, Flahaut F, Germain AL, Elmkies F, et al. Non-invasive detection of tako-tsubo cardiomyopathy vs. acute anterior myocardial infarction by transthoracic Doppler echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2013;14(5):464-70.

67. Medeiros K, O'Connor MJ, Baicu CF, Fitzgibbons TP, Shaw P, Tighe DA, et al. Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy. *Circulation.* 2014;129(16):1659-67.

68. Park SM, Prasad A, Rihal C, Bell MR, Oh JK. Left ventricular systolic and diastolic function in patients with apical ballooning syndrome compared with patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: a functional paradox. *Mayo Clinic proceedings.* 2009;84(6):514-21.



69. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):277-313.
70. Jang JY, Woo JS, Kim WS, Ha SJ, Sohn IS, Kim W, et al. Serial assessment of left ventricular remodeling by measurement of left ventricular torsion using speckle tracking echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):917-23.
71. Nascimento FO, Yang S, Larrauri-Reyes M, Pineda AM, Cornielle V, Santana O, et al. Usefulness of the troponin-ejection fraction product to differentiate stress cardiomyopathy from ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;113(3):429-33.
72. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1316-21.
73. Omerovic E. Takotsubo cardiomyopathy: what current knowledge guides clinical management strategies? *Dialogues in cardiovascular medicine*. 2014;19:147.
74. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Ienco V, Carpagnano G, Lodispoto M, et al. Safety and Feasibility of Levosimendan Administration in Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Series. *Cardiovascular Therapeutics*. 2013;31(6):e133-e7.
75. Aurigemma GP, Tighe DA. Echocardiography and reversible left ventricular dysfunction. *The American journal of medicine*. 2006;119(1):18-21.
76. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*. 2008;118(4):397-409.
77. Prasad A LA, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008.