



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Ed
UVA EDICIONES
Universidad
Valladolid

SINDROME DE TAKOTSUBO

TAKOTSUBO SYNDROME

Carmen M.ª Reillo Sánchez

Facultativo Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

Recibido: 06/08/2024
Aceptado: 20/08/2024

Correspondencia: carmen_reillo@hotmail.com
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.25-31>

El Síndrome de Takotsubo, también conocido como miocardiopatía de estrés o "síndrome del corazón roto", es una condición cardíaca temporal que simula un infarto agudo de miocardio, presentándose con síntomas como dolor torácico y dificultad para respirar, pero sin obstrucción significativa en las arterias coronarias. Se ha realizado de una revisión sistemática de la literatura reciente, donde se ha intentado recopilar y analizar estudios disponibles sobre la patología, su fisiopatología, presentación clínica, factores desencadenantes y tratamientos. Este síndrome se desencadena principalmente por situaciones de estrés emocional o físico intenso, como la pérdida de un ser querido, un accidente o una cirugía, lo que subraya su relación directa con los procesos de estrés. Aunque la fisiopatología no se comprende por completo, se cree que un aumento súbito en los niveles de catecolaminas, las hormonas liberadas en respuesta al estrés una disfunción transitoria del ventrículo izquierdo. El diagnóstico se basa en la identificación de disfunción ventricular transitoria, la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa, cambios en el electrocardiograma (ECG) o leves elevaciones de los marcadores cardíacos, y la recuperación completa de la función ventricular en semanas. La identificación rápida es esencial, ya que, aunque generalmente es reversible, el síndrome puede llevar a complicaciones graves como insuficiencia cardíaca y arritmias. El diagnóstico preciso permite un tratamiento adecuado y la distinción de otras condiciones cardíacas más peligrosas.

Takotsubo Syndrome, also known as stress cardiomyopathy or "broken heart syndrome," is a temporary cardiac condition that mimics acute myocardial infarction, presenting with symptoms such as chest pain and shortness of breath but without significant obstruction in the coronary arteries. A systematic review of recent literature has been conducted, aiming to collect and analyze available studies on the pathology, its pathophysiology, clinical presentation, triggers, and treatments. This syndrome is mainly triggered by intense emotional or physical stress, such as the loss of a loved one, an accident, or surgery, highlighting its direct link to stress-related processes. Although the pathophysiology is not fully understood, it is believed that a sudden increase in catecholamine levels, hormones released in response to stress, leads to a transient dysfunction of the left ventricle. Diagnosis is based on identifying transient ventricular dysfunction, the absence of significant obstructive coronary disease, electrocardiogram (ECG) changes, or mild elevations in cardiac markers, and the full recovery of ventricular function within weeks. Rapid identification is essential, as although the syndrome is generally reversible, it can lead to severe complications such as heart failure and arrhythmias. Accurate diagnosis enables appropriate treatment and differentiation from other more dangerous cardiac conditions.

PALABRAS CLAVE: estrés, catecolaminas, disfunción sistólica transitoria

KEYWORDS: stress, catecholamine, transient systolic dysfunction

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Takotsubo (STT) o también llamado “síndrome del corazón roto”, fue descrito por primera vez en los años 90 en Japón por Dote y colaboradores (1). Su nombre proviene de una vasija, abombada y de cuello estrecho que usaban tradicionalmente los pescadores japoneses para atrapar pulpos y que guarda similitud con el ventrículo izquierdo afectado en sístole (2).

El STT es un síndrome clínico cuya presentación puede confundirse con infarto agudo de miocardio, a menudo desencadenado por eventos estresantes físicos o emocionales tales como muerte inesperada de un ser querido, desastres naturales, diagnóstico médico aterrador... Está caracterizado por una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo aguda y transitoria, junto con alteraciones del movimiento de la pared, típicamente hipocinesia del segmento apical e hiperkinesia de los segmentos basales que genera el abombamiento apical característico (3).

Esta miocardiopatía afecta predominantemente a los caucásicos con una prevalencia del 1-3% de todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA), afectando predominantemente a mujeres postmenopáusicas, estimando una relación entre mujeres:hombres de 9:1. Aunque la clínica no difiere significativamente entre ambos sexos, hay diferencias que vale la pena destacar, como son los desencadenantes, siendo los físicos más frecuentes en hombres y los emocionales en mujeres. Hay varios estudios que han asociado la presencia de ciertas mutaciones con la predisposición genética al desarrollo de este síndrome. Estas mutaciones afectarían a genes relacionados con una hipersensibilización a la acción de las catecolaminas, sin embargo, no existe una evidencia clara sobre esto (4).

2. OBJETIVO

Realizar una revisión exhaustiva de las diversas hipótesis propuestas que intentan explicar la fisiopatología de esta enfermedad, y describir las principales características clínicas y pruebas diagnósticas que permiten su identificación.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Para la elaboración del presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la literatura científica existente. Se ha realizado una búsqueda sistemática en las principales bases de datos: Medline, PubMed y Elsevier. La búsqueda se ha realizado con las palabras “Síndrome de Takotsubo” seleccionando casos clínicos y metaanálisis de los últimos 5 años.

4. RESULTADOS

Fisiopatología:

STT es un síndrome clínico caracterizado por una disfunción sistólica del Ventrículo Izquierdo aguda y transitoria (< 21 días), a menudo relacionada con un episodio estresante emocional o físico, que se puede identificar en los días previos (uno a cinco días) (3). Con frecuencia suele cursar con signos y síntomas que se asemejan un síndrome coronario agudo (disnea, síncope o dolor torácico) por lo que su diagnóstico constituye un desafío, y en muchas ocasiones se realiza por exclusión.

Son muchos los estudios que han mostrado que en los pacientes con STT se produce un aumento de las concentraciones de catecolaminas circulantes y miocárdicas, demostrando un papel importante de este exceso en la fisiopatología de esta identidad, sin embargo, el mecanismo todavía no está claro. De hecho, existe discusión en la comunidad científica en torno a si el feocromocitoma debe ser incluido o no en el espectro de pacientes

con STT (5). Algunos opinan que podría ser una enfermedad que comparte síntomas y/o un mecanismo fisiopatológico con otras condiciones, mientras que otros la ven como una entidad distinta.

Las hipótesis generadas para explicar la causa y patogénesis del STT son muchas, pero ninguna es capaz de explicarlo por sí mismas. Lo más probable es que se trate de un conjunto de alteraciones que favorecen su desarrollo. A continuación, se describen las principales hipótesis:

1. *Disfunción en los barorreceptores*: Los barorreceptores, ubicados en el seno carotídeo y el arco aórtico, desempeñan un papel crucial en la regulación del sistema cardiovascular al ajustar la actividad del Sistema Nervioso Autónomo. La disfunción de la rama aferente de los barorreceptores permite que el Sistema Simpático actúe sin oposición, lo que produciría un aumento del estrés parietal y podría justificar el aturdimiento miocárdico del STT(6).
2. *Actividad simpática*: Diferentes estudios han evidenciado que situaciones de estrés emocional agudo inducen la activación cerebral, aumentando la biodisponibilidad del cortisol, adrenalina y noradrenalina. Existen evidencias que durante el STT se produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional, activando las neuronas noradrenérgicas y los circuitos adrenomedulares simpáticos que estimulan la secreción de catecolaminas estimulando el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Las terminaciones nerviosas simpáticas liberan noradrenalina directamente en la hendidura sináptica del miocardio. Este incremento local de catecolaminas en el corazón podría ser el responsable del "aturdimiento" miocárdico, sin embargo, se ha postulado otra hipótesis donde estas catecolaminas producirían un efecto tóxico directo, ya que este aumento brusco es capaz de producir una sobrecarga de calcio que provoca una necrosis en banda por contracción, miocitolisis coagulativa, donde el tiempo de exposición puede determinar la reversibilidad de las lesiones (2).
3. *Desproporción de receptores adrenérgicos beta2*: estos receptores que, ante altas concentraciones de epinefrina, se acoplan a proteínas Gi, con lo que disminuye la actividad contráctil del corazón (7).
4. *Disfunción endotelial*: La disfunción endotelial ocurre cuando hay un desequilibrio entre los factores que regulan la vasodilatación y la vasoconstricción. Como consecuencia, un vasoespasmo a nivel macro- y/o microvascular puede provocar una isquemia transitoria que explique la disfunción ventricular.
5. Estudios recientes han demostrado que pacientes con STT presentan alta incidencia de disfunción endotelial, junto con activación simpática excesiva lo que puede ser un factor que explique la contracción segmentaria ventricular (8).

Diagnóstico:

Las distintas pruebas necesarias para su correcto diagnóstico se detallan a continuación:

1. *Biomarcadores*: Troponina y péptidos natriuréticos. La troponina se suele elevar casi en el 100% de los casos con una rápida normalización, aunque su elevación es menor que en la cardiopatía isquémica. En cambio, la elevación de los péptidos natriuréticos es superior en el STT y presenta una mayor correlación con el grado de disfunción ventricular (9).
2. *Electrocardiograma (ECG)*: No debemos olvidar que el ECG puede ser normal, pero más de un 95% de los pacientes con STT presentan un ECG anormal. Este se caracteriza por una elevación inicial del segmento ST (40% de los casos), inversión de la onda T, y la prolongación significativa del intervalo QT que generalmente se desarrolla las 24-48 horas de la aparición de los primeros síntomas. La depresión del segmento ST es poco frecuente, ocurre en menos del 10% de los pacientes, y su presencia debería apuntar a un diagnóstico alternativo de SCA (10).

3. *Coronariografía izquierda*: La realización de un cateterismo izquierdo en aquellos pacientes con STT suele ser de carácter urgente, independientemente de su forma de presentación, y es obligado descartar enfermedad coronaria (7).
4. *Ecocardiografía*: Es probablemente la herramienta no invasiva más rentable y útil en la valoración del STT tanto en la fase aguda como en el seguimiento, y tiene implicación pronóstica. La identificación temprana de cualquier complicación es crucial para el correcto tratamiento, la estratificación del riesgo y el seguimiento de pacientes con STT (11). Por lo cual, es de vital importancia la realización de exámenes ecocardiográficos seriados en estos pacientes.
5. *Resonancia magnética cardíaca*. Facilita la detección de edema, inflamación y cicatrices, y proporciona una visualización detallada del ventrículo derecho. En el STT, el edema miocárdico suele encontrarse en los segmentos del miocardio que presentan alteraciones en la contractilidad. Por otro lado, tradicionalmente se ha considerado que una de las características principales del STT es la ausencia de realce tardío con gadolinio, el cual si está presente en los SCA y la miocarditis (11).

El principal reto de esta entidad es su diferenciación con el SCA. Existen varias entidades que han propuestos criterios para su diagnóstico:

1. Los primeros autores en proponer criterios diagnósticos fueron unos investigadores de la Clínica Mayo en 2004 y posteriormente en 2008 el mismo grupo los modificó.
2. Criterios de la Sociedad Europea de Insuficiencia Cardíaca.
3. Actualmente existe una herramienta extraída del registro internacional Inter-TAK (InterTAK diagnostic score), que permite diferenciar a través de 7 sencillas variables si se trata de un SCA o un STT. Aunque esta puntuación alcanza una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90%, no hay que olvidar que el diagnóstico de un STT exige descartar enfermedad coronaria. (3)

Criterios de la Clínica Mayo:

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 puede haber un desencadenante del cuadro.
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de rotura de placa aguda de aterosclerosis.
3. Nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación del ST y/o inversión de la onda T) o elevación modesta de la troponina Ausencia de feocromocitoma o miocarditis. (3)

Criterios de la Sociedad Europea de Insuficiencia Cardíaca:

1. Alteraciones transitorias en la contracción segmentaria del VI o VD que, con frecuencia, pero no siempre, están precedidas por un desencadenante estresante (emocional o físico).
2. Las anomalías regionales del movimiento de la pared usualmente se extienden más allá de una distribución vascular epicárdica única, y a menudo resultan en una disfunción circunferencial de los segmentos ventriculares involucrados.
3. Ausencia de enfermedad coronaria aterosclerótica culpable, incluida la rotura aguda de placa, la formación de trombos y la disección coronaria u otra afección que pudiera explicar el patrón de disfunción temporal del VI observado (por ejemplo, miocardiopatía hipertrófica, miocarditis viral).
4. Anomalías electrocardiográficas nuevas y reversibles (elevación del segmento ST, depresión del segmento ST, bloqueo de rama izquierda, inversión de la onda T y/o prolongación del intervalo

QT) durante la fase aguda (3 meses) con péptido natriurético sérico significativamente elevado (BNP o NT-proBNP) durante la fase aguda y elevación positiva pero relativamente pequeña de la troponina cardiaca en relación con el área miocárdica afectada - Recuperación de la función sistólica ventricular en imágenes cardiacas en el seguimiento (3 a 6 meses). (3)

Criterios de diagnóstico internacionales de Takotsubo (Criterios de diagnóstico de InterTAK):

1. Los pacientes muestran disfunción ventricular izquierda transitoria (hipocinesia, acinesia o discinesia) que se presenta con anomalías de la contracción segmentaria que pueden tener un predominio apical, medioventricular, basal o focal. La afectación del VD puede estar presente. Las anomalías de la contracción segmentaria se extienden más allá de una única distribución vascular epicárdica; sin embargo, pueden existir casos raros donde el movimiento de la pared esté focalizado en una región de una arteria epicárdica (STT focal).
2. Un desencadenante emocional, físico o combinado suele preceder al STT, pero no es obligatorio.
3. Los trastornos neurológicos (por ejemplo, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio o convulsiones), así como el feocromocitoma pueden servir como desencadenantes de STT.
4. Hay nuevas anomalías en el ECG (elevación del segmento ST, depresión del segmento ST, inversión de la onda T y prolongación del QT); sin embargo, existen casos raros sin ninguna alteración en el ECG.
5. Los niveles de biomarcadores cardiacos (troponina y creatina cinasa) son moderadamente elevados en la mayoría de los casos. La elevación significativa del péptido natriurético cerebral es común.
6. La enfermedad arterial coronaria significativa no es una contradicción en el STT.
7. Se debe descartar la miocarditis como causa.
8. Las mujeres posmenopáusicas se ven predominantemente afectadas. (3)

En resumen, ambos criterios coinciden en muchos de los elementos fundamentales del diagnóstico, como la disfunción ventricular transitoria, la falta de relación con una arteria coronaria específica, las anomalías ECG y la recuperación funcional. Sin embargo, los criterios InterTAK son más inclusivos en cuanto a la posible coexistencia de enfermedad coronaria significativa y mencionan factores desencadenantes específicos, como trastornos neurológicos o feocromocitoma, que no se destacan en los criterios europeos.

Tratamiento:

Las recomendaciones del manejo se van a basar en la fisiopatología y en el curso natural de la enfermedad. (12) Aquellos pacientes catalogados como de alto riesgo pueden presentar una tasa de mortalidad intrahospitalaria superior al 5%, por lo que precisarían de una vigilancia estrecha en unidades de cuidados intensivos (7). Entre los posibles tratamientos están los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima angiotensina (3).

Pronóstico:

La mortalidad hospitalaria ronda el 4-5%, y las principales causas de muerte estuvieron en relación con SC refractario o fibrilación ventricular (13). La incidencia de SCA no es tan baja como se creía (es cercana al 11%) y se asocia a una mayor mortalidad a corto y largo plazo, pudiendo causar complicaciones mecánicas (rotura cardiaca) y arritmias potencialmente letales. Cinco variables se han relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar SC: Obstrucción transitoria del ventrículo izquierdo (OTVI), sexo masculino, menor función ventricular, mayor intervalo QT y presentar un desencadenante físico como inicio del cuadro (14,15).

Con respecto a las recurrencias, su incidencia real está infraestimada debido a la dificultad en el seguimiento a medio y largo plazo de estos pacientes. Se estima una tasa de recurrencia anual del 1,5%, con una incidencia acumulada del 5% a los 6 años (16). Diversos factores se han asociado a una mayor probabilidad de recurrencia, como la función ventricular. Existen datos que alertan sobre una mayor probabilidad de recurrencia en pacientes con enfermedad psiquiátrica (17).

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este documento se ha intentado describir las posibles hipótesis sobre la causa y patogénesis del STT, sin embargo, ninguna explica por sí sola el síndrome. Su diagnóstico suele ser un reto para el clínico debido a su clínica muy similar con el síndrome coronario agudo, lo que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con éste. El diagnóstico se realiza en muchas ocasiones por descarte, pero es importante identificar a los pacientes que lo sufren ya que su mortalidad puede ascender al 5%.

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

Sin conflicto de intereses.

BIBLOGRAFÍA

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: A review of 5 cases] Japanese. *J Cardiol.* 1991;21:203–14.
2. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation.* 2017;135:2426–41.
3. Aparisi Á, Uribarri A. Takotsubo syndrome. *Med Clin (Barc).* 2020 Oct 23;155(8):347-355
4. Bossone E, Savarese G, Ferrara F, Citro R, Mosca S, Musella F, et al. Takotsubo cardiomyopathy: overview. *Heart Fail Clin.* 2013;9:249–66.
5. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, Takotsubo Cardiomyopathy Group. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. *Circ J.* 2007;71:990–2.
6. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Martinez J, Katz SD, Tully L, Reynolds HR. Autonomic findings in Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;117:206–13.
7. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A position statement from the Task-force on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:8–27.
8. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell’Oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol.* 2012;3:284.
9. Randhawa MS, Dhillon AS, Taylor HC, Sun Z, Desai MY. Diagnostic utility of cardiac biomarkers in discriminating Takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2014;20:2–8.
10. Duran-Cambra A, Sutil-Vega M, Fiol M, Núñez-Gil IJ, Vila M, Sans-Roselló J, Cinca J, Sionis A. Systematic review of the electrocardiographic changes in the takotsubo syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015 Jan;20(1):1-6.
11. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, Lerakis S, Parodi G, Silverio A, Eitel I, Schneider B, Prasad A, Bossone E. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):57-74.

12. Bietry R, Reventovich A, Katz SD. Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin.* 2013;9:177–86.
13. Redfors B, Shao Y, Ali A, Omerovic E. Current hypotheses regarding the pathophysiology behind the takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2014;177:771–9.
14. Almendro-Delia M, Núñez-Gil IJ, Lobo M, Andrés M, Vedia O, Sionis A, et al. Short- and long-term prognostic relevance of cardiogenic shock in Takotsubo syndrome: Results from the RETAKO Registry. *JACC Heart Fail.* 2018;6:928–36.54.
15. Pérez-Castellanos A, Martínez-Sellés M, Mejía-Rentería H, Andrés M, Sionis A, Almendro-Delia M, et al. Takotsubo syndrome in men: Rare, but with poor prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71:703–8.55.
16. Brunetti ND, Santoro F, de Gennaro L, Correale M, Gaglione A, di Biase M. Drug treatment rates with beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and recurrences in takotsubo cardiomyopathy: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol.* 2016;214:340–2.52.
17. Nayeri A, Rafla-Yuan E, Krishnan S, Ziaieian B, Cadeiras M, McPherson JA, et al. Psychiatric illness in Takotsubo (stress) cardiomyopathy: A review. *Psychosomatics.* 2018;59:220–6.