



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Factores predictores de recuperación precoz de la función sistólica del ventrículo izquierdo en el síndrome de Takotsubo

Predictive factors of left ventricle systolic function early recovery in Takotsubo syndrome



Autora

Lucía Moreno de Redrojo Cortés

Director

Pablo Revilla Martí

Facultad de Medicina
Año 2020

ÍNDICE

RESUMEN/PALABRAS CLAVE	2
ABSTRACT/KEY WORDS	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS	9
MATERIALES Y MÉTODOS	10
A. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO.....	10
B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
C. ASPECTOS ÉTICOS	14
RESULTADOS	15
A. PERFIL DEMOGRÁFICO Y EPIDEMIOLOGÍA	15
B. DATOS CLÍNICOS AL INGRESO	17
C. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DURANTE EL INGRESO.....	18
<i>Electrocardiograma.....</i>	<i>18</i>
<i>Ecocardiograma</i>	<i>18</i>
<i>Cateterismo cardiaco</i>	<i>20</i>
<i>Analítica sanguínea.....</i>	<i>21</i>
D. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	21
<i>Previo al ingreso</i>	<i>21</i>
<i>Durante el ingreso.....</i>	<i>22</i>
E. COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO	23
F. SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	25
G. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	26
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

Introducción y objetivos: El síndrome de Takotsubo es una cardiomiopatía reversible caracterizada por alteraciones transitorias de la motilidad cardiaca. Su pronóstico es desconocido en la actualidad, pero se conjetura sobre la existencia de factores que ejerzan como predictores independientes de recuperación precoz de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI). El objetivo de este estudio es esclarecer este supuesto y conocer la proporción de pacientes con una normalización precoz de la funcionalidad cardiaca, así como la mortalidad asociada.

Metodología: Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de los pacientes atendidos por síndrome de Takotsubo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa entre 2015 y 2020. Se dividió la muestra (n=47) en dos grupos según la FEVI medida mediante ecocardiografía entre los días cuarto y octavo del ingreso. Se consideró como recuperación precoz una FEVI $\geq 53\%$ (n=29) y tardía $< 53\%$ (n=18). Se compararon las características demográficas, clínicas, analíticas y parámetros cardiacos de ambos grupos. Se evaluó también la supervivencia.

Resultados: El 61,7% de los pacientes normalizó la función ventricular de forma precoz. En el análisis bivalente se observó una tendencia a la recuperación precoz ante valores de la FEVI superiores en admisión (42% vs 37%, $p=0,015$), menor proporción de alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica (41,38% vs 94,12%, $p=0,001$), recuento leucocitario menor ($7700/\text{mm}^3$ vs $10150/\text{mm}^3$, $p=0,05$), grados leves de insuficiencia cardiaca (96,55% vs 72,22%, $p=0,025$) y ausencia de shock cardiogénico (0% vs 22,22%, $p=0,017$). En el análisis multivariante no se objetivaron factores predictores independientes ni se halló una asociación con la mortalidad a largo plazo en el análisis de supervivencia.

Conclusiones: El valor superior de la FEVI y menores alteraciones segmentarias al ingreso, la presencia de un recuento leucocitario menor y grados leves de insuficiencia cardiaca durante la estancia hospitalaria y la ausencia de shock cardiogénico en la evolución orientan hacia una recuperación precoz de la funcionalidad cardiaca.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Takotsubo, factores predictores, recuperación.*

ABSTRACT

Background and aims: Takotsubo syndrome is a reversible cardiomyopathy distinguished by transitory myocardial wall motion abnormalities. Although little is known about its prognosis, certain factors are suspected to exert as independent predictors of early Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF) recovery. With the current study, we sought to elucidate this issue and determine the incidence of early recovery, along with the mortality associated with it.

Methodology: We conducted an observational retrospective study which included patients with Takotsubo syndrome assisted in Lozano Blesa Clinical University Hospital from 2015 to 2020. The sample (n=47) was divided into two groups determined by the LVEF value, which was measured by echocardiography performed between the fourth and eighth day of the hospitalisation period. A LVEF $\geq 53\%$ was established as the cut-off for early recovery (n=29). Consequently, a LVEF below 53% was considered to be belated recovery (n=18). Patient's demographic and clinical characteristics, analytic results and cardiac assessments were compared between both groups. Survival was also evaluated.

Results: 61,7% of the patients regained normal ventricle function within hospitalisation. Bivariate analysis demonstrated an promptly recovery tendency in patients with higher LVEF values in admission (42% vs 37%, p=0,015), fewer myocardial wall motion abnormalities (41,38% vs 94,12%, p=0,001), fewer leucocytes rates (7700/mm³ vs 10150/mm³, p=0,05), lower heart failure stages (96,55% vs 72,22%, p=0,025) and absence of cardiogenic shock (0% vs 22,22%, p=0,017). Neither were any independent predictor factors observed in the multivariate analysis, nor was an association with long term mortality appreciated in survival analysis.

Conclusions: Upper LVEF value and fewer segmental wall motion abnormalities in admission, greater leucocyte rates and lower heart failure stages during hospitalisation and absence of cardiogenic shock in syndrome evolution lead to myocardial function early recovery.

KEY WORDS: *Takotsubo syndrome, predictive factors, recovery.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Takotsubo o síndrome de discinesia apical transitoria es una miocardiopatía reversible caracterizada por un fallo cardíaco agudo secundario a la aparición de alteraciones transitorias de la contractilidad ventricular.

Fue descrito inicialmente en Japón en 1984 en el Hospital de Hiroshima y el término, derivado de los vocablos japoneses *tako* y *tsubo*, fue introducido por *Sato et al* en 1990¹. Su nombre es debido a la similitud entre la imagen ecocardiográfica del ventrículo izquierdo y la vasija empleada tradicionalmente por los pescadores nipones para atrapar pulpos.

Su prevalencia a nivel global es baja, resultando difícil la estimación de la cifra exacta debido al elevado infradiagnóstico por su similitud clínica con el síndrome coronario agudo. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años, especialmente en la raza caucásica². Se calcula que representa entre el 1 y 3% del total de pacientes diagnosticados de infarto agudo de miocardio, elevándose la cifra al 5-6% si se restringe el análisis al sexo femenino³.

Actualmente, no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que originan este síndrome. Se han identificado como factores precipitantes el estrés físico y emocional; si bien, este elemento no está presente hasta en un tercio de los pacientes^{2,4}.

La hipótesis más compartida defiende que, ante un acontecimiento estresante, se desencadena una respuesta a nivel central: se produce la activación del *locus coeruleus*, secretándose norepinefrina. Su liberación ejerce de estímulo del eje hipotalámico-adrenal, provocando un aumento de la producción de catecolaminas en la médula suprarrenal que son vertidas al torrente sanguíneo. Al mismo tiempo, se produce la activación del sistema nervioso simpático, liberando norepinefrina a través de las terminaciones nerviosas simpáticas, incluidas las localizadas a nivel cardíaco⁵.

*Akashi et al*⁶ confirmaron dicha elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas y sus metabolitos en la fase aguda del síndrome. En su estudio, también

observaron, mediante tomografía por emisión de positrones, la existencia de una hiperactividad simpática a nivel cardiaco en fases iniciales. Conclusiones similares se obtuvieron en otros estudios⁷.

Niveles aumentados de estas moléculas se han evidenciado también en otras entidades con las que se ha relacionado el síndrome: desórdenes psiquiátricos⁸⁻¹⁰ y neurológicos¹¹, sepsis¹² y enfermedades oncológicas¹³⁻¹⁵ como el feocromocitoma^{16,17} (pudiendo ser el síndrome de Takotsubo un fenómeno paraneoplásico secundario a la producción de catecolaminas por las células tumorales).

También se ha observado que la ingesta de cocaína¹⁸ y la administración de determinados fármacos (quimioterápicos^{13,19}, antidepresivos²⁰, catecolaminas y β -agonistas en el contexto de la anestesia o pruebas cardiológicas) pueden desencadenar esta patología².

Sin embargo, se desconocen los mecanismos por los que el exceso catecolaminérgico precipita la disfunción cardiaca. Se han descrito la ruptura de placa, el espasmo vascular, la disfunción microcirculatoria y la toxicidad catecolaminérgica sobre los cardiomiocitos como posibles hipótesis^{3,5}. Se ha observado también una disminución de la actividad de los barorreceptores en el control del tono simpático vascular mediante estudios microneurográficos²¹.

Otra cuestión es cómo este incremento de catecolaminas a nivel cardiaco provoca el patrón morfológico ecocardiográfico clásico. La teoría sostenida en la actualidad explica que este hecho es debido a la existencia de concentraciones diferentes de receptores adrenérgicos en el miocardio, predominando los receptores β_2 en los segmentos apicales y los β_1 en los basales^{2,5,22}.

La elevada prevalencia femenina (relación 9:1 según el *Registro Internacional de Takotsubo*), así como la edad de presentación más tardía en las mujeres (>50 años) sugiere que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia ejerce también de factor predisponente^{5,23}. Sin embargo, los estudios observacionales efectuados sobre humanos no han objetivado dicha relación causal²⁴.

También se investiga la existencia de polimorfismos en genes como los que codifican los receptores α y β adrenérgicos, los receptores acoplados a proteína-G y los receptores estrogénicos como causa de susceptibilidad aumentada en determinadas personas²⁵⁻²⁷. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento son demasiado pequeños para establecer conclusiones definitivas respecto a esta asociación².

La presentación clínica más frecuente de esta patología es en forma de un cuadro sugestivo de síndrome coronario agudo, con disnea y dolor torácico como síntomas predominantes. Si bien, las manifestaciones son muy variadas, pudiendo diagnosticarse mediante la aparición de las complicaciones derivadas de la pérdida de funcionalidad cardíaca (fallo cardíaco, edema pulmonar, shock cardiogénico o parada cardiorrespiratoria) o incluso de forma incidental^{3,4,6}.

Electrocardiográficamente se caracteriza por el ascenso inicial del segmento ST, seguido de la inversión de la onda T (alteración que puede persistir incluso después de la recuperación de la contractilidad cardíaca) y prolongación del intervalo QT. También se ha descrito la disminución generalizada de la amplitud del QRS en todas las derivaciones como consecuencia del edema miocárdico²⁸⁻³⁰. Se ha objetivado un mayor registro de alteraciones en la población africana. Sin embargo, existen discrepancias respecto a la existencia de asociación racial o étnica²⁻⁴.

Analíticamente, se produce un incremento de troponinas y péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) durante la fase aguda^{4,30}. Se ha observado además un ratio mayor de 0,015 de troponina de alta sensibilidad (hs-Tn) e isoenzima MB de la creatina cinasa (CKMB), superior al presente en el síndrome coronario agudo³¹.

Han sido establecidos diferentes patrones morfológicos según los hallazgos ecocardiográficos: *patrón clásico* (80%), caracterizado por una discinesia apical con contractilidad conservada, e incluso hipercontractilidad, de los segmentos basales; *patrón medio-ventricular* (15%), definido por una hipocinesia de la parte media del ventrículo izquierdo con hipercontractilidad de los segmentos apical y basal; *patrón invertido* (2-5%), contrario al patrón clásico; *patrón focal* (1.5%), definido por una hipocinesia o acinesia de un segmento aislado y otros *patrones atípicos*, que suponen

una minoría de casos e incluyen, entre otros, aquellos patrones en los que está afectado el ventrículo derecho^{4,6}.

Múltiples criterios se han empleado para su diagnóstico, destacando entre ellos los propuestos por la Clínica Mayo en 2004 (modificados y simplificados en 2008)⁴, los criterios de Gothenburg⁶ y los criterios diagnósticos internacionales (InterTAK)³².

Con el objetivo de establecer unas guías internacionales de tratamiento, debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados sobre la población, se han establecido unas pautas de tratamiento consensuadas por Comités de Expertos (evidencia nivel C)^{2,3,29,30}.

En estas guías se aconseja el ingreso en una Unidad de Cardiología con monitorización obligatoria durante las primeras 48 horas y el establecimiento de una estrategia terapéutica de tipo sintomático según la clínica del paciente y las complicaciones acontecidas durante la fase aguda del síndrome.

Cabe remarcar la recomendación de evitar el uso de agentes inotrópicos que incrementen la concentración de catecolaminas en sangre, debido a su relación en la patogénesis del síndrome²². Además, en todos los escenarios se debe tener especial precaución con aquellos fármacos que produzcan como efecto secundario la prolongación del segmento QT, para evitar la inducción de arritmias ventriculares potencialmente mortales²⁹.

Respecto a la necesidad de anticoagulación y antiagregación no existe un consenso, debiéndose individualizar según las características de cada caso, tanto para el tratamiento agudo como a largo plazo^{29,30}

Como tratamiento a largo plazo se ha propuesto el mantenimiento de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina II (ambos han demostrado un aumento de la supervivencia³⁰), además del control de los factores de riesgo cardiovascular y tratamiento de los desórdenes psicológicos subyacentes (estatina, aspirina, psicoterapias, etc.). No se recomienda la toma de antidepresivos, ya que en su mayoría actúan aumentando los niveles de

acetilcolina en la hendidura sináptica, por lo que favorecerían una posterior recurrencia^{4,29}. Los betabloqueantes tampoco son empleados como tratamiento a largo plazo porque no se ha demostrado que disminuyan el riesgo de recurrencia^{4,33}.

En la actualidad, se considera *recuperación completa* la restauración de la motilidad cardiaca y fracción de eyección, fenómeno que se produce hasta 1-2 meses después del evento^{30,34}. Sin embargo, se ha observado la persistencia de sintomatología un año después³⁵, habiendo sido asociado al mantenimiento de marcadores inflamatorios elevados y edema miocárdico (evidenciado mediante Resonancia Magnética)^{34,36,37}, así como a la presencia de bandas de necrosis cardiaca³⁸.

Independientemente, se ha estimado una tasa anual de recurrencia del 1.5%^{31,32}, alcanzando un 12% a los cuatro años²⁷. Sin embargo, se considera que estos datos son una infraestimación del valor real debido a falta de estudios de seguimiento a largo plazo. Dichas recurrencias se han documentado desde 3 semanas hasta 9 años después del episodio inicial, siendo más frecuentes en el sexo femenino^{4,30,33}.

Se calcula que la mortalidad global varía entre el 1 y 5%, siendo el shock cardiogénico y las arritmias ventriculares las principales causas de defunción intrahospitalaria^{4,29,30}. Según la información obtenida del *Nationwide Inpatient Sample (NIS-USA)* y el *Registro Internacional de Takotsubo*, la mortalidad es mayor en el sexo masculino².

El pronóstico de esta entidad es un elemento en discusión en la actualidad, puesto que a pesar de haber sido considerada inicialmente como una patología benigna (por el carácter reversible de las alteraciones funcionales que la define), las evidencias de morbilidad y mortalidad asociadas han puesto en duda esta premisa.

Es esta falta de evidencia pronóstica la que nos ha conducido a plantear este estudio como Trabajo de Fin de Grado.

OBJETIVOS

Los objetivos propuestos en el estudio realizado durante este Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

- Objetivo principal:
 1. Conocer los factores predictores de recuperación precoz de la función sistólica ventricular izquierda en pacientes diagnosticados de síndrome de Takotsubo según los criterios modificados de la Clínica Mayo de 2008.

- Objetivos secundarios
 2. Estudiar la proporción de pacientes que normalizan precozmente la función sistólica ventricular izquierda.
 3. Evaluar la supervivencia de los pacientes en función de la recuperación precoz de la función sistólica ventricular izquierda.

MATERIALES Y MÉTODOS

A. Diseño y población a estudio

Se realiza un estudio observacional retrospectivo de ámbito local que reúne los pacientes diagnosticados de síndrome de Takotsubo de forma consecutiva entre los años 2015 y 2020 que recibieron atención inicial en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Para su inclusión en el estudio se exigió que fuesen mayores de 18 años y cumplieren los criterios diagnósticos de la Clínica Mayo modificados en 2008³⁹ detallados a continuación:

1. Alteraciones transitorias en la contractilidad ventricular izquierda (discinesia, acinesia o hipocinesia) a nivel de los segmentos medios, con afectación apical o sin ella; que se extiende más allá del territorio de una arteria coronaria determinada; habiendo, ocasionalmente, una situación estresante desencadenante, aunque no siempre presente.
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de ruptura de placa aguda.
3. Nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación del ST y/o inversión de la onda T) o elevación modesta de la troponina.
4. Ausencia de feocromocitoma o miocarditis.

Fue requisito también la completa normalización de la función ventricular izquierda durante el periodo de seguimiento, con la salvedad de que se produjese la defunción del sujeto durante el ingreso o el seguimiento. Dichos casos sí que se tuvieron en consideración, puesto que el deceso se produjo antes del tiempo marcado por el estudio como límite para la recuperación de la motilidad cardíaca.

Por el contrario, se excluyeron todos los pacientes que carecían de dos determinaciones de la función sistólica durante la estancia hospitalaria, correspondiendo la primera al ingreso y la segunda entre los días cuarto y octavo, o que, después del seguimiento, no hubiesen alcanzado la normalización de la función

ventricular. Asimismo, no fueron admitidos aquellos pacientes cuyos datos no estuviesen disponibles en la historia clínica o cuyo seguimiento se hubiese descontinuado.

De un total de 51 pacientes diagnosticados de esta patología durante el periodo a estudio, finalmente se admitieron 47 para formar parte del proyecto (Figura 1). Los restantes quedaron excluidos debido a las situaciones mencionadas previamente en los criterios de participación.

Se recogieron las características demográficas, clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y angiográficas de cada uno de ellos, así como los tratamientos recibidos y los eventos ocurridos durante el ingreso hospitalario y en el seguimiento para evaluar la relación entre cada una de ellas y la recuperación de la función ventricular izquierda.

Se consideró como recuperación precoz la normalización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta hospitalaria. Esta medición fue realizada mediante ecocardiografía entre los días cuarto y octavo del ingreso y se estableció una FEVI $\geq 53\%$ como punto de corte conforme a las guías de práctica clínica⁴⁰, asumiendo el mismo valor para hombres y mujeres.

Atendiendo a este criterio, se dividió la muestra en dos grupos. El primero reunió aquellos pacientes con una FEVI normal al alta ($\geq 53\%$), mientras que el segundo lo conformaron aquellos con una FEVI deprimida ($< 53\%$) (Figura 1).

En base a los datos presentes en las historias clínicas, se calculó la estancia mediana de los pacientes incluidos en el estudio, siendo de 7 días (RI 5-11). Este dato se corresponde con la mediana de tiempo de recuperación de la función ventricular. El tiempo mínimo de ingreso fue de 4 días y el máximo de 33. Se empleó la mediana como medida de tendencia central debido a la existencia de valores extremos en la muestra.

Se definió como desencadenante la existencia de un factor o evento ocurrido inmediatamente antes del inicio de la sintomatología, guardando una relación causal con el cuadro. Estos precipitantes fueron clasificados, según su naturaleza, en emocionales y físicos. Entre los de tipo emocional destacaron las pérdidas de un allegado

y discusiones en el seno familiar; mientras que los físicos incluyeron, entre otros, intervenciones quirúrgicas, sepsis y reacciones adversas a fármacos.

Respecto a los eventos adversos acontecidos durante la estancia hospitalaria, fueron considerados como tales la aparición de insuficiencia cardiaca (clasificada atendiendo a los grados de la *New York Heart Association*), insuficiencia mitral, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular de origen embólico, embolia periférica, infección intercurrente, hemorragia mayor, arritmias potencialmente mortales, shock cardiogénico, necesidad de hemodiálisis, ventilación mecánica no invasiva o intubación orotraqueal y defunción.

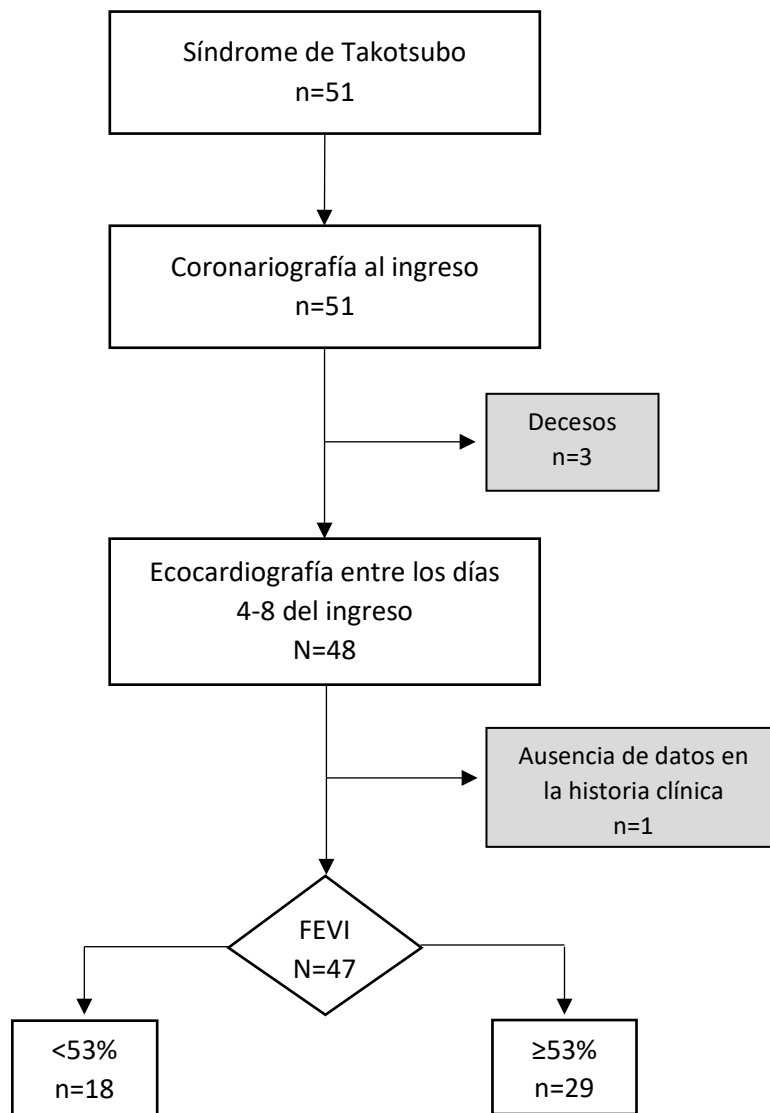


Figura 1. Diagrama de flujo de distribución de la muestra según FEVI al alta hospitalaria. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

B. Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio. Las variables categóricas fueron representadas mediante frecuencias relativas (%) y frecuencias absolutas (n). Las variables cuantitativas fueron expresadas como media y Desviación Estándar (DE) o mediana y Rango Intercuartílico (RI), según criterios de normalidad. El test de Shapiro-Wilks fue el empleado para analizar la normalidad de las variables.

Se realizó un análisis bivalente para estudiar la relación entre la recuperación precoz de la función sistólica ventricular izquierda (si/no) y las principales variables clínicas. Se empleó el test de Chi-Cuadrado o el test de Fisher para comparar variables cualitativas y el test U de Mann-Whitney o el test T de Student, según criterios de normalidad, para el estudio de las variables cuantitativas en dos grupos independientes (recuperación precoz si/no). Un valor p inferior a 0,05 fue establecido como nivel indicativo de significación estadística.

Posteriormente, se efectuó un análisis multivariante mediante modelos basados en análisis de regresión logística binaria, empleando como variable dependiente la recuperación precoz de la función sistólica ventricular (si/no) y como variables independientes aquellas estadísticamente significativas del análisis bivalente, además de factores relevantes como el sexo y el patrón morfológico ecocardiográfico. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado fue medida en términos de Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza al 95%.

Por último se estudió la supervivencia de los pacientes según el tiempo de recuperación de la función sistólica ventricular izquierda, que fue evaluada utilizando el método de Kaplan-Meier. Se analizó también la diferencia entre grupos mediante el test de Logrank.

Para el procesamiento estadístico se utilizaron el programa R 3.2.2 y el paquete multimedia Office 2013 (Microsoft; Estados Unidos).

C. Aspectos éticos

Durante el desarrollo del estudio se han seguido los protocolos internos del hospital para la revisión de historias clínicas, respetando la confidencialidad del paciente, prescindiendo de datos personales y empleando un código disociado para su identificación.

El proyecto cuenta con la aprobación y autorización de la Dirección del Centro y del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.

RESULTADOS

A. Perfil demográfico y epidemiología

Se incluyeron 47 pacientes, 16 hombres y 31 mujeres, con una mediana de edad de 72 años. El paciente más joven tenía 41 años y el más mayor 88. Se estudiaron las características epidemiológicas de los pacientes y se registraron sus antecedentes (Tabla 1). Se observó que la patología más frecuente en la muestra fue la hipertensión arterial (76,6%) seguida de la dislipemia (53,19%), mientras que las menos frecuentes fueron la enfermedad renal crónica y la migraña.

Tabla 1. Perfil epidemiológico de los pacientes del estudio.	
Edad (años)	72 (RI 66-76,5)
Sexo	
Hombre	16 (34,04%)
Mujer	31 (65,96%)
Hábitos tóxicos	
Tabaquismo	12 (25,53%)
Antecedentes médicos	
<i>Patología cardiovascular</i>	
- Cardiopatía isquémica	0
- Diabetes mellitus tipo 2	9 (19,15%)
- Dislipemia	25 (53,19%)
- Hipertensión arterial	36 (76,6%)
<i>Patología pulmonar</i>	
- Asma	6 (12,77%)
- EPOC	4 (8,51%)
<i>Patología nefrológica</i>	
- Enfermedad renal crónica	2 (4,26%)
<i>Patología neurológica</i>	
- Accidente cerebrovascular	3 (6,38%)
- Migraña	1 (2,13%)
<i>Patología hematológica</i>	
- Anemia	6 (12,77%)
<i>Patología tumoral</i>	
- Inmunodepresión	3 (6,38%)
<i>Patología psiquiátrica</i>	
- Trastorno depresivo	8 (17,02%)
<i>Salvo otra indicación, datos se expresan en n (%) para variables categóricas y mediana [rango intercuartílico] para variables cuantitativas.</i>	

Se analizó la relación entre las variables demográficas de edad y sexo y la recuperación precoz de la funcionalidad cardiaca, si bien no se objetivó una asociación estadística significativa (Tabla 2). Tampoco se observaron diferencias según la talla o el peso, ni según la presencia de antecedentes personales de los sujetos de la muestra (Tabla 3).

Tabla 2: Variables Demográficas.

	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
Edad	72 [66-76,5]	72 [65-77]	72,5 [70-75,75]	0,913
Sexo				1,000
Hombre	16 (34,04%)	10 (34,48%)	6 (33,33%)	
Mujer	31 (65,96%)	19 (65,52%)	12 (66,67%)	
Talla	159 [154-163]	159 [152,5-162]	162 [155-167]	0,481
Peso	65 [62-74]	65 [60,5-73,5]	65 [62,5-76,5]	0,645

FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo.

Tabla 3: Antecedentes personales.

	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
HTA	36 (76,6%)	23 (79,31%)	13 (72,22%)	0,726
DM2	9 (19,15%)	4 (13,79%)	5 (27,78%)	0,274
Dislipemia	25 (53,19%)	17 (58,62%)	8 (44,44%)	0,518
Tabaquismo	12 (25,53%)	5 (17,24%)	7 (38,89%)	0,168
Cardiopatía isquémica	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
EPOC	4 (8,51%)	3 (10,34%)	1 (5,56%)	1,000
Asma	6 (12,77%)	4 (13,79%)	2 (11,11%)	1,000
Enfermedad renal crónica	2 (4,26%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0,517
ACV	3 (6,38%)	1 (3,45%)	2 (11,11%)	0,549
Anemia	6 (12,77%)	3 (10,34%)	3 (16,67%)	0,662
Migraña	1 (2,13%)	1 (3,45%)	0 (0%)	1,000
Patología tumoral	4 (8,51%)	3 (10,34%)	1 (5,56%)	1,000
Inmunodepresión	3 (6,38%)	3 (10,34%)	0 (0%)	0,276
Trastorno depresivo	8 (17,02%)	4 (13,79%)	4 (22,22%)	0,692

ACV: accidente cerebrovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial.

B. Datos clínicos al ingreso

Los síntomas que presentaron los pacientes con mayor frecuencia como forma de presentación fueron: dolor torácico típico (70,21%), cortejo vegetativo (53,19%) y disnea (40,43%). Si bien, no se puso en evidencia una relación estadísticamente significativa entre la variable principal y la sintomatología recogida (Tabla 4).

Destaca que cuatro de los cinco pacientes que presentaron shock cardiogénico, se asociaron con la persistencia de la FEVI deprimida al alta hospitalaria ($p=0,063$). También mencionar la existencia de un factor desencadenante (emocional, físico o ambos) en un 70,21% de la muestra, siendo en su mayoría de tipo emocional.

En estos pacientes, cuyo cuadro estuvo precedido por un precipitante, se observó un porcentaje superior de ausencia de recuperación precoz de la función cardiaca. Lo opuesto sucedió entre aquellos que no presentaron dicho precedente, pues en este subgrupo tan solo hubo dos pacientes con una FEVI deprimida al alta frente a los doce que recuperaron la motilidad cardiaca de forma precoz.

Tabla 4: Presentación clínica al ingreso.				
	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
Dolor torácico				0,126
No	13 (27,66%)	6 (20,69%)	7 (38,89%)	
Típico	33 (70,21%)	23 (79,31%)	10 (55,56%)	
Atípico	1 (2,13%)	0 (0%)	1 (5,56%)	
Disnea	19 (40,43%)	11 (37,93%)	8 (44,44%)	0,891
Palpitaciones	1 (2,13%)	1 (3,45%)	0 (0%)	1,000
Síncope	3 (6,38%)	3 (10,34%)	0 (0%)	0,276
Shock cardiogénico	5 (10,64%)	1 (3,45%)	4 (22,22%)	0,063
Cortejo vegetativo	25 (53,19%)	17 (58,62%)	8 (44,44%)	0,518
Trigger				0,079
Ausente	14 (29,79%)	12 (41,38%)	2 (11,11%)	
Emocional	19 (40,43%)	9 (31,03%)	10 (55,56%)	
Físico	13 (27,66%)	7 (24,14%)	6 (33,33%)	
Ambos	1 (2,13%)	1 (3,45%)	0 (0%)	
TAS (mmHg)	120 [108,5-142]	120 [108-130]	119 [110-149]	0,864
TAD (mmHg)	70 [60-77,5]	70 [58-75]	70,00 [60-79]	0,559
FC (lpm)	67 [60-80]	72 [60-85]	62,50 [57-76,5]	0,220

FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; mmHg: milímetros de mercurio; lpm: latidos por minuto; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

C. Pruebas complementarias durante el ingreso

Electrocardiograma

Se estudiaron los datos electrocardiográficos al ingreso de cada uno de los pacientes. Se debe remarcar la presencia de ritmo sinusal en el 85,11% de ellos. Asimismo, el 93,62% no revelaron alteraciones en la conducción, siendo el bloqueo auriculoventricular completo la única anomalía en este aspecto encontrada en los pacientes restantes. Por último, entre las anormalidades halladas en la repolarización, la elevación del segmento ST y la negativización de la onda T fueron las más reiteradas.

Se estudió la relación entre la presencia o ausencia de alteraciones en el trazado y la restauración temprana de la función ventricular izquierda. Sin embargo, tras analizar los datos, no se observó asociación estadística con ninguno de ellos (Tabla 5).

Ecocardiograma

Esta prueba, junto a la ventriculografía realizada durante el cateterismo cardiaco, fue la escogida para la cuantificación de la variable principal del estudio: la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el ingreso y el seguimiento de los pacientes.

Se calculó tanto al ingreso (mediante ventriculografía) como al alta hospitalaria (mediante ecocardiografía realizada entre los días cuarto y octavo del ingreso) y se estudió la variación aparecida. Al alta hospitalaria se observó que un 61,7% de los pacientes obtuvieron una FEVI superior al 53%. El mayor valor de la FEVI en la muestra fue de 79% y el más pequeño de 30%.

Se comparó, en cada paciente, la diferencia entre la FEVI al alta y su valor basal. Se vio que más del 50% tuvieron un incremento superior a 11 unidades porcentuales. Tan sólo un paciente tuvo un descenso del nivel de la FEVI durante el ingreso (Tabla 6).

Se advirtió que aquellos pacientes con recuperación precoz de la función ventricular al alta presentaron una FEVI significativamente superior al diagnóstico respecto a aquellos que alcanzaron una recuperación de forma más tardía, con un p valor asociado de 0,015 (Tabla 7).

Tabla 5: Parámetros electrocardiográficos.

	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
Ritmo				0,794
Sinusal	40 (85,11%)	25 (86,21%)	15 (83,33%)	
Fibrilación auricular	6 (12,77%)	3 (10,34%)	3 (16,67%)	
Taquicardia auricular	1 (2,13%)	1 (3,45%)	0 (0%)	
Conducción AV				0,549
Normal	44 (93,62%)	28 (96,55%)	16 (88,89%)	
BAV 3 ^{er} grado	3 (6,38%)	1 (3,45%)	2 (11,11%)	
Repolarización				0,533
Sin alteraciones	4 (8,51%)	2 (6,9%)	2 (11,11%)	
Elevación segmento ST	18 (38,3%)	13 (44,83%)	5 (27,78%)	
Descenso segmento ST	7 (14,89%)	5 (17,24%)	2 (11,11%)	
Onda T negativa	18 (38,3%)	9 (31,03%)	9 (50%)	

AV: auriculoventricular; BAV: auriculoventricular: bloqueo auriculoventricular; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo.

Tabla 6: FEVI al alta hospitalaria (cuantificada por ecocardiografía).

	Total n=47
FEVI	
Normal (≥53%)	29 (61,7%)
Patológica (<53%)	18 (38,3%)
Mediana [RI] de FEVI	55 [46-60]
Incremento absoluto de FEVI durante el ingreso	11 [8-20]

FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; RI: rango intercuartílico.

Tabla 7: Parámetros ecocardiográficos y cateterismo cardiaco.

	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
Patrón morfológico				0,875
Apical/apical y otro segmento	32 (68,09%)	19 (65,52%)	13 (72,22%)	
Medio ventricular-basal-focal	15 (31,91%)	10 (34,48%)	5 (27,78%)	
FEVI Basal	38 [35-45]	42 [37-45]	37 [30-39,5]	0,015
Presencia de enfermedad arterial coronaria	2 (4,26%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0,517
Dominancia de las arterias coronarias				0,835
Balanceada	4 (8,51%)	2 (6,90%)	2 (11,11%)	
Derecha	40 (85,11%)	25 (86,21%)	15 (83,33%)	
Izquierda	3 (6,38%)	2 (6,9%)	1 (5,56%)	
Presencia de puente intramiocárdico en DA	4 (8,51%)	3 (10,34%)	1 (5,56%)	1,000

DA: arteria descendente anterior; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo.

Se valoró asimismo la presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica. Se demostró que el porcentaje de pacientes que presentaron una FEVI deprimida al alta hospitalaria fue significativamente superior en el grupo de la muestra que presentó alteraciones de la contractilidad al ingreso (94,12%), con un p valor de 0,001 (Tabla 8).

Tabla 8: Alteraciones segmentarias de la contractilidad.				
	Total <i>n=47</i>	FEVI normal <i>n=29</i>	FEVI deprimida <i>n=18</i>	p
Presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica	28 (60,87%)	12 (41,38%)	16 (94,12%)	0,001
<i>FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo.</i>				

Se clasificaron las anomalías en la contractilidad según su patrón morfológico. El hallado con mayor frecuencia fue el de tipo apical. Otros patrones ecocardiográficos observados fueron el medio ventricular, basal y focal, si bien su frecuencia fue inferior. Sin embargo, no se demostró una relación entre el patrón ecocardiográfico hallado y la recuperación precoz de la función sistólica ventricular (Tabla 7).

Cateterismo cardiaco

Todos los pacientes habían sido sometidos a un cateterismo cardiaco a su ingreso. Se examinaron los informes y se consideró como FEVI inicial la calculada mediante ventriculografía.

Se evaluó la existencia de enfermedad coronaria simultánea, estando presente en el 4,26% de la muestra. Se estudió también la dominancia de las arterias miocárdicas en cada uno de los pacientes y la presencia de un puente intramiocárdico en la arteria descendente anterior. Se evaluó la relación entre todas las variantes halladas, pero no se establecieron asociaciones estadísticamente significativas con la recuperación de la funcionalidad cardiaca (Tabla 7).

Analítica sanguínea

Se recogieron las cifras de hemoglobina, leucocitos, creatinina, troponina T (TnT) y creatina fosfocinasa (CPK) de las analíticas sanguíneas efectuadas durante la estancia hospitalaria de los pacientes.

Se observó la existencia de una diferencia significativa en la cifra de leucocitos del hemograma, siendo mayor en el grupo de pacientes que no presentaron una recuperación precoz de la contractilidad (p valor de 0,05). Se evidenció, por tanto, la existencia de una predisposición al restablecimiento tardío de la función ventricular izquierda ante la presencia de leucocitosis durante el ingreso. El resto de parámetros no mostraron asociación con la variable principal a estudio (Tabla 9).

Tabla 9: Analíticas sanguíneas durante el ingreso.				
	Total <i>n=47</i>	FEVI normal <i>n=29</i>	FEVI deprimida <i>n=18</i>	p
Hemoglobina (g/dL)	13,40 [12,65-14,8]	13,7 [12,9-14,9]	13,15 [12,03-14]	0,128
Leucocitos (/mm³)	8300 [6950-11050]	7700 [6900-9600]	10150 [8252,5-12900]	0,050
CPK (mg/dl)	0,88 [0,7-1,07]	0,88 [0,70-1,07]	0,95 [0,69-1,07]	0,852
TnT pico (ng/dl)	427 [301-1063]	463 [316,5-954]	371,5 [247,5-1620,5]	0,773
CPK pico (U/l)	143,50 [86,5-234]	148 [101,5-234]	134 [53,5-218,25]	0,518

CPK: creatina fosfocinasa; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; TnT: troponina T.

D. Tratamiento farmacológico

Previo al ingreso

Se investigó acerca del tratamiento que tomaban habitualmente los pacientes en sus domicilios antes del ingreso. Se reparó en que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fueron el tratamiento previo más frecuentemente administrado, seguido por las estatinas y diuréticos. Por el contrario, entre las terapias menos utilizadas se encontraron los betabloqueantes y los inhibidores de P2Y12.

No se encontraron diferencias significativas entre la toma de ninguna de las familias farmacológicas referidas y la recuperación precoz de la función sistólica ventricular (Tabla 10).

Tabla 10: Tratamiento farmacológico previo al ingreso.

	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
AAS	5 (10,64%)	2 (6,90%)	3 (16,67%)	0,357
Inhibidor P2Y12	2 (4,26%)	1 (3,45%)	1 (5,56%)	1,000
Anticoagulante oral	8 (17,02%)	4 (13,79%)	4 (22,22%)	0,692
IECA	27 (57,45%)	19 (65,52%)	8 (44,44%)	0,264
Betabloqueante	4 (8,51%)	1 (3,45%)	3 (16,67%)	0,150
Estatina	15 (31,91%)	10 (34,48%)	5 (27,78%)	0,875
Calcio antagonista	7 (14,89%)	5 (17,24%)	2 (11,11%)	0,692
Antidepresivo	9 (19,15%)	4 (13,79%)	5 (27,78%)	0,274
Ansiolítico	14 (29,79%)	8 (27,59%)	6 (33,33%)	0,928
Diurético	15 (31,91%)	7 (24,14%)	8 (44,44%)	0,259

AAS: ácido acetil salicílico; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Durante el ingreso

Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II), seguidos de los betabloqueantes fueron los tratamientos más empleados durante la estancia hospitalaria. No se apreció una asociación significativa entre ninguno de los tratamientos recibidos y la recuperación precoz de la función ventricular (Tabla 11).

Tabla 11: Tratamiento durante el ingreso.

	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
AAS	19 (41,3%)	12 (41,38%)	7 (41,18%)	1,000
Inhibidor P2Y12	4 (8,7%)	3 (10,34%)	1 (5,88%)	1,000
Anticoagulante oral	9 (19,57%)	5 (17,24%)	4 (23,53%)	0,707
IECA/ARA-II	34 (73,91%)	21 (72,41%)	13 (76,47%)	1,000
Betabloqueante	24 (52,17%)	17 (58,62%)	7 (41,18%)	0,402
Estatina	22 (47,83%)	17 (58,62%)	5 (29,41%)	0,108
Diurético	17 (36,96%)	8 (27,59%)	9 (52,94%)	0,161
Calcio antagonista	7 (15,22%)	3 (10,34%)	4 (23,53%)	0,397
Nitrato	2 (4,35%)	1 (3,45%)	1 (5,88%)	1,000
Antidepresivo	10 (21,74%)	5 (17,24%)	5 (29,41%)	0,462
Ansiolítico	11 (23,91%)	6 (20,69%)	5 (29,41%)	0,722
Antidiabético Oral	6 (13,04%)	3 (10,34%)	3 (17,65%)	0,655
Insulina	3 (6,52%)	2 (6,9%)	1 (5,88%)	1,000

AAS: ácido acetil salicílico; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

E. Complicaciones durante el ingreso

Se registraron los eventos acontecidos durante el ingreso hospitalario de los pacientes para estudiar la relación entre su presencia y la recuperación de la función sistólica ventricular (Tabla 12).

La complicación que apareció con mayor frecuencia fue la insuficiencia cardiaca (Figura 2). Atendiendo a este parámetro y utilizando como criterio la clasificación funcional de la New York Heart Association, se dividió a los pacientes en dos grupos: formas leves (grados I-II) y formas graves (grados III-IV).

Las formas leves fueron las más prevalentes globalmente, aunque el porcentaje de sujetos con grados funcionales más bajos fue mayor entre los pacientes con una FEVI normal al alta hospitalaria (96,55%) que entre aquellos con niveles patológicos (72,22%).

En cambio, el porcentaje de las formas graves (representado en verde y morado en la Figura 2) fue más acusado en el grupo de pacientes con una FEVI deprimida al alta hospitalaria en comparación con el otro subgrupo (27,78% vs 3,45%, $p 0,025$).

Se evidenció así un patrón diferente en el grado de insuficiencia cardiaca entre los dos grupos (Figura 2).

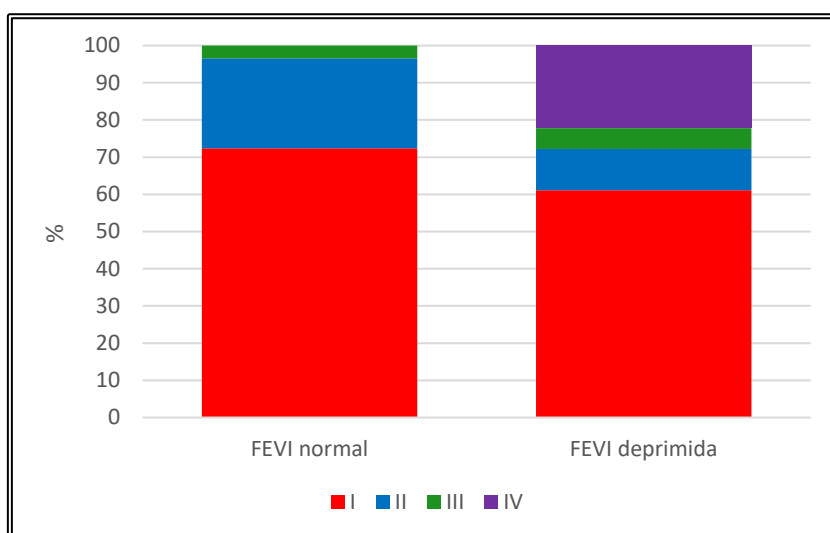


Figura 2. Grado de insuficiencia cardiaca según recuperación de la función sistólica ventricular izquierda al alta hospitalaria.

Se observó también una tendencia estadísticamente significativa con el evento shock cardiogénico. Entre los pacientes con la FEVI deprimida, un 22,22% padecieron

dicha complicación frente a ninguno de los 29 pacientes que presentaron una FEVI normal al alta (p valor asociado de 0,017).

También habría que mencionar, pese a no mostrar asociación estadística significativa, que el 22,22% de los pacientes con la FEVI deprimida al alta requirieron soporte vasoactivo durante la estancia hospitalaria frente al 3,45% entre los pacientes con la FEVI normal.

Tabla 12: Complicaciones durante el ingreso.

	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
Grado de IC				0,039
I	32 (68,09%)	21 (72,41%)	11 (61,11%)	
II	9 (19,15%)	7 (24,14%)	2 (11,11%)	
III	2 (4,26%)	1 (3,45%)	1 (5,56%)	
IV	4 (8,51%)	0 (0%)	4 (22,22%)	
Grado de IC				0,025
I-II	41 (87,23%)	28 (96,55%)	13 (72,22%)	
III-IV	6 (12,77%)	1 (3,45%)	5 (27,78%)	
Insuficiencia mitral grado III-IV	3 (6,38%)	2 (6,90%)	1 (5,56%)	1,000
Obstrucción en TSVI	2 (4,26%)	1 (3,45%)	1 (5,56%)	1,000
Embolismo en SNC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
TEP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
Embolismo periférico	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
Presencia de trombo intraventricular	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
Infección intercurrente	6 (12,77%)	3 (10,34%)	3 (16,67%)	0,662
Pericarditis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
Hemorragia mayor	1 (2,13%)	0 (0,00%)	1 (5,56%)	0,383
Hemodiálisis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
Soporte vasoactivo	5 (10,64%)	1 (3,45%)	4 (22,22%)	0,063
Ventilación mecánica no invasiva	2 (4,26%)	0 (0%)	2 (11,11%)	0,142
Intubación orotraqueal	4 (8,51%)	1 (3,45%)	3 (16,67%)	0,150
Arritmias ventriculares	2 (4,26%)	0 (0%)	2 (11,11%)	0,142
Shock cardiogénico	4 (8,51%)	0 (0%)	4 (22,22%)	0,017
Defunción	1 (2,13%)	0 (0%)	1 (5,56%)	0,383

FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; SNC: sistema nervioso central; TEP: tromboembolismo pulmonar; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

F. Seguimiento y análisis de supervivencia

Se realizó un seguimiento medio de $18,9 \pm 11,7$ meses a los pacientes. Se analizaron los eventos ocurridos y se evaluó la supervivencia de la muestra durante ese periodo.

Se observó que se produjeron recurrencias de la enfermedad en 2 pacientes y fallecieron 5. Las recurrencias acontecieron a los dos y a los diecinueve meses tras el diagnóstico respectivamente y ambos casos fueron mujeres. Entre las defunciones, dos se produjeron por causas cardiovasculares. Al estudiar los datos, no se evidenciaron diferencias entre la presencia de eventos de defunción y/o recurrencia y la precocidad de la recuperación de funcionalidad cardiaca (Tabla 13).

Tabla 13: Defunción y recurrencia.

	Total n=47	FEVI normal n=29	FEVI deprimida n=18	p
Recurrencia	2 (4,35%)	1 (3,45%)	1 (5,88%)	1,000
Defunción	5 (10,64%)	2 (6,9%)	3 (16,67%)	0,357
Causa cardiovascular	2 (40%)	0 (0%)	2 (66,67%)	0,400

FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo.

Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al analizar la supervivencia de la muestra, siendo el p valor de 0,35 (Figura 3).

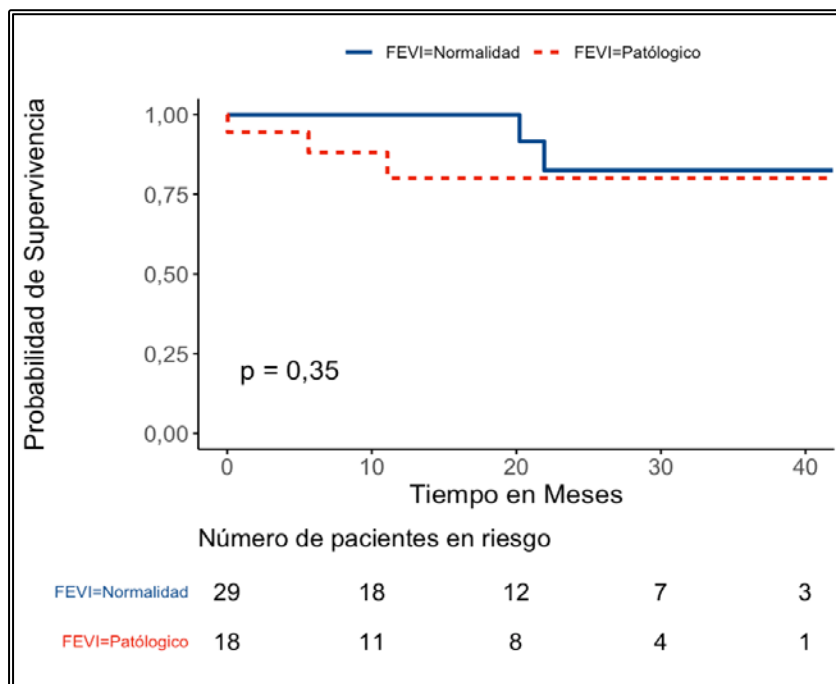


Figura 3. Análisis de supervivencia según la recuperación precoz de la función sistólica ventricular izquierda.

G. Análisis multivariante

Se seleccionaron aquellas variables en las que se había demostrado una asociación estadísticamente significativa con la recuperación precoz o tardía de la función sistólica ventricular para realizar un análisis multivariante (Tabla 14). No se incluyó entre las variables independientes el shock cardiogénico porque, debido a la ausencia de pacientes que hubiesen presentado este evento entre aquellos con restauración precoz de la función ventricular, se producirían incongruencias matemáticas en el modelo. Por la misma razón, se excluyó también al único paciente que presentó ambos tipos de desencadenante (emocional y físico).

Tabla 14: Factores asociados con ausencia de recuperación temprana. Regresión logística multivariante ajustada por sexo, FEVI basal, grado de IC, niveles de leucocitos, factor desencadenante y patrón morfológico.

FEVI al alta		FEVI normal	FEVI deprimida	OR (univariable)	OR (multivariable)
Sexo	Hombre	10 (62,5)	6 (37,5)		
	Mujer	19 (61,3)	12 (38,7)	1,05 (0,31-3,79) p=0,936	1,66 (0,3-12,06) p=0,576
FEVI Basal*		40,8 (8,2)	34,0 (8,1)	0,9 (0,81-0,97) p=0,018	0,93 (0,83-1,03) p=0,203
Grado de IC	I-II	28 (68,3)	13 (31,7)		
	III-IV	1 (16,7)	5 (83,3)	10,77 (1,54-217,7) p=0,038	4,79 (0,40-148,11) p=0,262
Leucocitos*		8655,2 (2916,2)	12592,8 (9916,1)	1 (1-1) p=0,094	1 (1-1) p=0,434
Trigger	Ausente	12 (85,7)	2 (14,3)		
	Emocional	9 (47,4)	10 (52,6)	6,67 (1,34-50,90) p=0,033	6,12 (1-62,26) p=0,073
	Físico	7 (53,8)	6 (46,2)	5,14 (0,9-42,31) p=0,083	3,61 (0,44-40,51) p=0,242
Patrón morfológico ecocardiográfico	Apical/ apical y otro segmento	19 (59,4)	13 (40,6)		
	Medio ventricular - basal - focal	10 (66,7)	5 (33,3)	0,73 (0,19-2,58) p=0,632	1,38 (0,26-7,55) p=0,705

FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; OR: odds ratio.

Los datos se expresan en n (%) para variables categóricas y mediana (rango intercuartílico) para variables cuantitativas, salvo (*) expresados mediante media (desviación estándar).

Tras estos ajustes se observó como principal factor de riesgo asociado el desencadenante emocional. Aunque no es estadísticamente significativo, los pacientes con un precipitante de este tipo tienen 6,12 veces más de probabilidad de no alcanzar una recuperación temprana que un paciente sin este desencadenante (OR 6,12 IC 95% [1,00-62,26]).

Cabe resaltar la gran amplitud de los intervalos de confianza en el análisis, posiblemente debidos a la baja frecuencia de las variables evaluadas. Un tamaño muestral mayor permitiría obtener intervalos de confianza más precisos, lo que concedería a su vez aportar conclusiones más concretas al estudio (Figura 3).

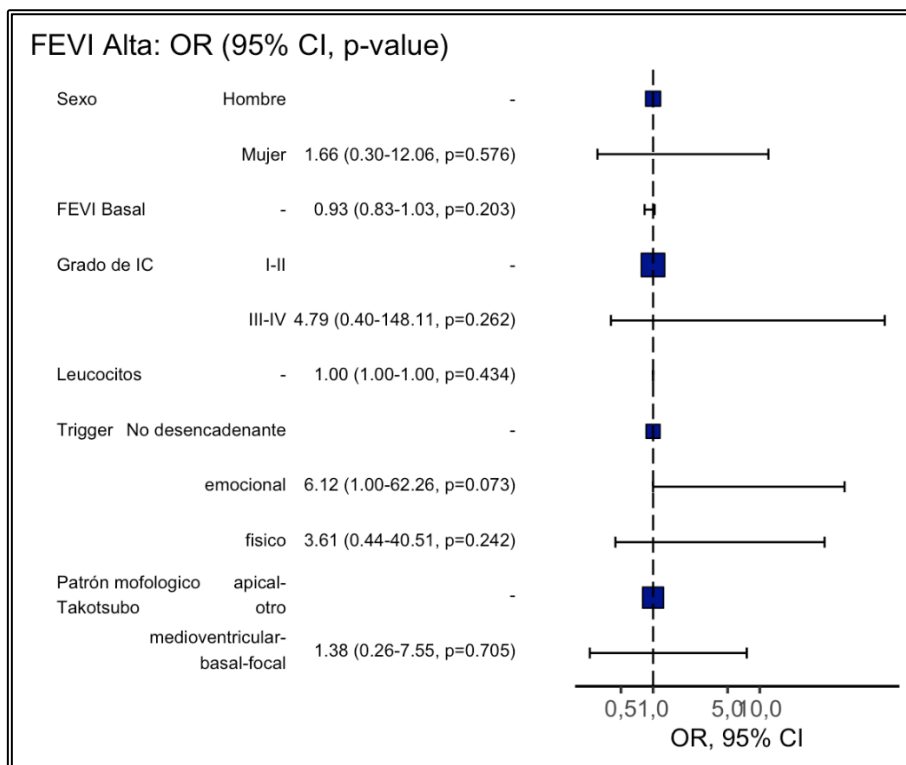


Figura 3. Factores asociados a la ausencia de recuperación temprana. Análisis multivariante ajustado por las variables que mostraron asociación estadística con el valor de la FEVI al alta hospitalaria. Las barras de error representan el Intervalo de Confianza (IC) al 95%.

DISCUSIÓN

El síndrome de Takotsubo se caracteriza por la reversibilidad de las alteraciones de la motilidad cardiaca que lo definen, siendo históricamente considerado como una entidad benigna por ello. Sin embargo, en los últimos tiempos se ha observado la existencia de cifras no despreciables de mortalidad en determinados subgrupos de pacientes. Una de las hipótesis que se investigan en la actualidad es la presencia de factores asociados con un menor grado de recuperación de la función sistólica. Con ellos se podría predecir la evolución de los pacientes y establecer terapias farmacológicas que incidiesen directamente sobre ellos, disminuyendo así, en última instancia, la mortalidad.

Por ello, establecimos como objetivos de este estudio la búsqueda de factores predictores independientes de la recuperación precoz de la función del ventrículo izquierdo y posterior evaluación de la diferencia, en términos de supervivencia, entre los dos grupos (recuperación precoz/tardía).

Los 47 pacientes incluidos en el estudio, según los criterios previamente especificados, suponen una muestra representativa de esta patología con las características descritas en la bibliografía existente: edad avanzada con predominio del sexo femenino, presencia de un factor precipitante previo en dos tercios de los casos, presentación típica como cuadro sugestivo de cardiopatía isquémica con disnea, dolor torácico y cortejo vegetativo como síntomas más frecuentes, elevación del segmento ST como alteración inicial en el electrocardiograma, patrón clásico ecocardiográfico e insuficiencia cardiaca como complicación más frecuente.

Como se ha descrito en el apartado *Resultados*, los hallazgos fundamentales de este estudio han sido la demostración, en el análisis bivariante, de una tendencia significativa de recuperación precoz de la funcionalidad del ventrículo izquierdo en pacientes con un valor superior de la FEVI al ingreso y mejor situación clínica, definida por un menor grado de insuficiencia cardiaca, valores inferiores de marcadores inflamatorios y ausencia de shock cardiogénico durante la evolución del síndrome.

En primer lugar, cabe destacar la implicación del valor de la FEVI al diagnóstico, siendo menor el tiempo de recuperación en aquellos pacientes con una cifra inicial superior. Este hecho fue observado también en un estudio basado en el análisis de los datos del *Registro Internacional de Takotsubo*. En él se investigó la presencia de predictores clínicos y el impacto pronóstico según el tiempo de recuperación de los pacientes⁴¹. En contraposición, la investigación realizada por *Shaikh et al.* no reveló diferencias según la cifra de la FEVI al inicio⁴².

Dentro de nuestro estudio observamos otro dato en relación con esta proposición: la existencia de un menor porcentaje de alteraciones segmentarias de la contractilidad cardiaca entre los pacientes que recuperaron precozmente la función sistólica ventricular izquierda (41,38% vs 94,12% p=0,001). En este sentido, la presencia de mayores alteraciones de la contractilidad cardiaca denotaría un mayor sufrimiento o aturdimiento miocárdico, provocando consecuentemente una deficiencia funcional, que se vería reflejada a través de una mayor depresión del valor de la FEVI al inicio del cuadro y una mayor lentitud en la recuperación posterior.

Otra hipótesis barajada al respecto es la presencia y persistencia de anomalías a nivel celular, evidenciadas en análisis anatomopatológicos realizados en pacientes tras su defunción. Se ha visto la existencia de bandas de contracción necrosadas en el miocardio, similares a las aparecidas como consecuencia de la cardiopatía isquémica, con un patrón común en pacientes diagnosticados de síndrome de Takotsubo^{38,43}. Estos hallazgos se han asociado, además, con la existencia de niveles incrementados de catecolaminas⁴³.

Se especula que el carácter permanente de estas lesiones estaría relacionado con la posterior recurrencia y mortalidad a largo plazo. Sin embargo, no se ha estudiado su relación con la velocidad de recuperación de la funcionalidad cardiaca.

Además de esas bandas de contracción necrosadas, se ha estudiado la posibilidad de persistencia de inflamación miocárdica no resuelta tras la normalización de las alteraciones ecocardiográficas³⁴. Diversos estudios han demostrado la persistencia de síntomas^{35,44}, niveles de NT-proBNP elevados⁴⁵ y anomalías en la resonancia magnética^{36,37} meses después del diagnóstico de síndrome de Takotsubo.

Este hecho provocaría un cambio en la definición de “resolución completa” empleada clásicamente, en la que las alteraciones de la motilidad constituyen su principal marcador.

Quizás exista relación también con los hallazgos obtenidos por *Schwarz et al.*⁴⁶, quienes observaron la persistencia de alteraciones en la motilidad miocárdica en algunos pacientes tras la normalización de la FEVI.

Respecto a los desencadenantes, los resultados orientan a que la existencia de un factor predisponente previo, ya sea de tipo físico o emocional, no favorece la recuperación ventricular precoz. Este resultado es un punto discordante respecto a la bibliografía existente, donde se pone de manifiesto la relación directa entre la presencia de un evento precipitante y el restablecimiento precoz de la funcionalidad miocárdica.

*Shaikh et al.*⁴² evidenciaron la presencia de un elemento desencadenante en el 83% de los pacientes con una restauración temprana (definida como una FEVI \geq 50% 25 días después del evento), frente a un 50% en el subgrupo con recuperación tardía.

El tipo de factor desencadenante más frecuente también supone una cuestión de discrepancia entre las diferentes investigaciones. Mientras que en nuestro estudio y en el llevado a cabo por *Shiomura et al.*⁴⁷ se observó un mayor porcentaje de desencadenante de tipo emocional, en el efectuado por *Shaikh et al.*⁴² se constató una mayor proporción de estresores físicos como precipitantes del síndrome.

Apoyando esta discordancia se encuentra otro estudio realizado por *Kim et al.*⁴⁸, quienes evidenciaron también una mayor tasa de estresores físicos; siendo concretamente las enfermedades médicas, el factor que mostró una mayor predisposición como desencadenante. No obstante, no observaron una diferencia significativa en este aspecto en relación con la recuperación de las alteraciones de la motilidad cardíaca; pero sí probaron, en otro estudio realizado con anterioridad, un incremento de la mortalidad intrahospitalaria en aquellos casos que manifestaban una enfermedad médica como factor precipitante⁴⁹.

En línea con las observaciones realizadas por *Jurisc et al.*⁴¹, evidenciamos la presencia de niveles superiores en el recuento de leucocitos al ingreso entre los pacientes que no recuperaron de forma precoz la motilidad cardiaca. Por lo tanto, la cifra de leucocitos, como marcador de inflamación, estaría directamente relacionado con el grado de edema cardiaco e implicaría una resolución más tardía del cuadro.

Como se ha descrito previamente, esta cifra podría incluso permanecer elevada después de la normalización de las alteraciones de motilidad miocárdica. Podría emplearse en tal caso, junto a otros marcadores de inflamación, como señal de persistencia de alteraciones a nivel celular.

En el estudio de *Jurisc et al.* también se mostraron como factores predictores de mala evolución el sexo masculino, así como valores elevados de troponina y de otros marcadores inflamatorios (como la proteína C reactiva), hechos no advertidos por nuestra parte⁴¹.

Además, demostraron la asociación del sexo masculino, los eventos neurológicos agudos concomitantes y la FEVI<45% con la recuperación tardía de la motilidad. Evidenciaron una elevación de proteína C reactiva en los pacientes con patología neurológica aguda, así como la presencia de bandas de contracción necróticas secundarias a este tipo de patologías. Establecieron así, en base a las evidencias citadas, una correlación entre todos estos factores como predictores de recuperación tardía⁴¹.

Estos datos, entre otros, fueron empleados para la creación de *la escala pronóstica de InterTAK*. Basándose en las evidencias bibliográficas existentes, *Wischnewsky et al.* desarrollaron esta herramienta para predecir eventos desfavorables en la evolución de los pacientes con síndrome de Takotsubo según aquellos parámetros que habían demostrado incrementar la mortalidad a corto y largo plazo⁵⁰.

La escala consta de nueve ítems, cada uno de los cuales asocia un número definido de puntos: presencia de patologías neurológicas desencadenantes; actividades físicas, condición médica o procedimientos como precipitante; edad>70 años; tensión arterial sistólica (TAS) <119 mmHg en admisión; diabetes mellitus, FEVI ≤45% al ingreso; sexo masculino; frecuencia cardiaca >94 latidos por minuto y ausencia de factor

precipitante. Según el sumatorio total de puntos, se establecen cuatro categorías que estratifican el riesgo asociado del paciente: leve (≤ 15 puntos), intermedio (16-22 puntos), alto (25-28 puntos) y muy alto (≥ 29 puntos)⁵⁰.

Otra escala elaborada en relación con el síndrome de Takotsubo fue la validada por *Madhavan et al.*⁵¹, quienes confeccionaron una escala de riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes diagnosticados según los criterios modificados de la Clínica Mayo de 2008. Esta escala, denominada *Mayo Clinic risk score*, se basa en tres parámetros: edad >70 años, presencia de estresante físico y fracción de eyección $< 40\%$, otorgando un punto por cada dato presente. Demostraron que el sumatorio de 1, 2 y 3 puntos estaba asociado con un 28%, 58% y 85% de riesgo de insuficiencia cardiaca aguda, respectivamente. Sin embargo, no estudiaron la existencia de diferencias en términos de riesgo según el tiempo que tardaron los pacientes en recuperar la funcionalidad.

En nuestro estudio sí que observamos un patrón diferente en el grado de insuficiencia cardiaca entre los dos grupos (recuperación precoz/tardía), siendo los grados leves (I y II) los encontrados de forma más prevalente en ambos grupos. Si bien, estos fueron mayores en el subgrupo de recuperación precoz (96,55% vs 72,22%, con un valor de $p=0,025$). En el polo opuesto encontramos que el porcentaje de pacientes con formas severas de insuficiencia cardiaca (III y IV) fue mayor en el grupo de pacientes sin recuperación temprana (27,78% vs 3,45%; $p=0.025$).

En relación con nuestra observación, *Shiomura et al.* definieron que el péptido natriurético cerebral (BNP) en plasma ejercía de factor de riesgo independiente en aquellos pacientes con recuperación tardía de la función sistólica del ventrículo izquierdo⁴⁷. Esta secreción de BNP es secundaria al estiramiento de las fibras miocárdicas en el contexto de la disfunción e insuficiencia cardiaca⁵².

Además de la insuficiencia cardiaca, otra de las complicaciones ocurridas durante la evolución que conviene remarcar es el evento de shock cardiogénico. Con anterioridad se había advertido este suceso ejercía de predictor independiente de mortalidad tanto a corto como largo plazo⁵³. En concordancia con esta evidencia, observamos que la recuperación de la función sistólica ventricular izquierda era menor en aquellos pacientes que presentaron dicha clínica.

Jurisc et al. obtuvieron también, en su estudio, tasas superiores de este evento entre el grupo de pacientes que no consiguieron la reversión temprana de las alteraciones de motilidad⁴¹. Este dato contrasta, sin embargo, con el estudio ejecutado por *Shaikh et al.*. En él, no se identificaron diferencias en términos de incidencia de shock cardiogénico entre los grupos de recuperación temprana y tardía de la funcionalidad cardiaca⁴².

Respecto a los antecedentes médicos, investigaciones mencionadas anteriormente han objetivado que la existencia de determinadas comorbilidades, tales como el hipotiroidismo⁴⁸ o el trastorno de ansiedad generalizada⁴², están asociadas con nuestra variable a estudio. También establecieron una asociación con el tratamiento sustitutivo tiroideo⁴⁸.

En nuestro estudio, sin embargo, ningún antecedente ni tratamiento utilizado previamente o como consecuencia del diagnóstico, resultó estadísticamente significativo.

Por último, debemos matizar que, a pesar de la obtención de resultados significativos en el análisis bivariante, al ajustar en el análisis multivariante las variables que mostraron asociación estadística, no se obtuvo una relación significativa. Esto es debido, probablemente, al reducido número de pacientes que integran la muestra del estudio; hecho que puede haber condicionado el resultado del análisis multivariante.

De manera marginal ($p=0,073$), en el análisis multivariante observamos que los pacientes con desencadenante previo de tipo emocional tenían 6,12 veces más probabilidad de no recuperar precozmente la función sistólica ventricular izquierda que aquellos sin factor precipitante.

Tampoco observamos diferencias de supervivencia dependiendo de la recuperación precoz de la función sistólica ventricular izquierda. Este dato contrasta con la bibliografía, puesto que la fracción de eyección es un parámetro que se ha establecido como uno de los marcadores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo, siendo *la escala pronóstica de interTAK*⁵⁰ un ejemplo de ello. Por ello consideramos que

este parámetro deberá ser investigado en mayor profundidad en muestras superiores a la estudiada que permitan obtener un análisis significativo.

Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones de nuestro estudio destaca su pequeño tamaño muestral, que constituye la principal restricción, y su dimensión local, pues abarca exclusivamente los pacientes diagnosticados de síndrome de Takotsubo en nuestro centro. En consecuencia, a pesar de que nuestra muestra es representativa de esta patología, nuestro estudio es de utilidad como generador de hipótesis y se debe tener especial precaución respecto a la extrapolación de los resultados obtenidos a la población general.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, se han detectado diferencias significativas entre los grupos con implicaciones clínicas apoyadas por la bibliografía existente al respecto.

Por todo ello, consideramos que las conclusiones obtenidas de nuestro estudio deberían ser empleadas como hipótesis conductoras de futuras investigaciones con mayores tamaños muestrales que permitan aportar conclusiones más concretas y extrapolables a la población general.

CONCLUSIONES

1. No se han encontrado factores predictores independientes de recuperación precoz de la función sistólica ventricular izquierda en pacientes diagnosticados de síndrome de Takotsubo en nuestro estudio. Sin embargo, se ha evidenciado la existencia de una tendencia a la mejoría precoz de la FEVI en aquellos pacientes con: un valor superior de la FEVI al ingreso, inexistencia de un factor precipitante, una menor proporción alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica en admisión, un recuento más bajo de leucocitos durante la estancia hospitalaria, un menor grado de insuficiencia cardiaca y una ausencia de shock cardiogénico en la evolución del cuadro.
2. El porcentaje de pacientes diagnosticados de síndrome de Takotsubo que experimenta una recuperación precoz de la función sistólica ventricular izquierda es del 61,7%.
3. No se ha hallado una asociación entre la recuperación precoz de la función sistólica ventricular izquierda y la mortalidad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sato TH, Uchida T, Dote K IM. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Kagakuhyoronsha Publishing Co; 1990:56-64.
2. Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, et al. Takotsubo syndrome: state-of-the-art review by an expert panel – Part 1. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2019 Jan;20(1):70-9.
3. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018 Jun 7;39(22):2032-46.
4. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015 Sep 3;373(10):929-38.
5. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation.* 2017 Jun 13;135:2426-41.
6. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:387-97.
7. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005 Feb 10;352(6):539-48.
8. Compare A, Bigi R, Orrego PS, Proietti R, Grossi E, Steptoe A. Type D personality is associated with the development of stress cardiomyopathy following emotional triggers. *Ann Behav Med.* 2013;45:299-307.
9. Delmas C, Lairez O, Mulin E, Delmas T, Boudou N, Dumonteil N, et al. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2013 Jan;77:175-80.
10. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo/stress-induced cardiomyopathy). Potential pre-disposing factors? *J Am Coll Cardiol.* 2010 Feb 16;55(7):700-1.
11. Finsterer J, Wahbi K. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014 Dec 15;177(2):322-9.
12. Y-hassan S, Settergren M, Henareh L. Sepsis-induced myocardial depression and takotsubo syndrome. *Acute Card Care.* 2014 Sep;16(3):102-9.
13. Brunetti ND, Tarantino N, Guastafierro F, De Gennaro L, Correale M, Stiermaier T,

- et al. Malignancies and outcome in Takotsubo syndrome : a meta-analysis study on cancer and stress cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2019 Jul;24(4):481-8.
14. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, Schramm K, Tülümen E, et al. Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: short and long-term outcome. *Int J Cardiol.* 2017 Jul 1;238:159-65.
 15. Burgdorf C, Nef HM, Haghgi D, Kurowski V, Radke PW. Tako-Tsubo (stress-induced) cardiomyopathy and cancer. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 15;152(12):830-1.
 16. Y-hassan S. Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced Takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases. *Am J Cardiol.* 2016 Jun 1;117(11):1836-44.
 17. Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, Plouin PF, Hagège A, Amar L. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart.* 2013 Oct;99(19):1438-44.
 18. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the patologic link? *Mayo Clin Proc.* 2006 Jun;81(6):829-32.
 19. Madias JE. What is/are the trigger(s) of takotsubo syndrome in cancer patients receiving chemotherapy ? *Int J Cardiol.* 2016 Nov;222:253.
 20. Dias A, Franco E, Figueredo VM, Hebert K, Quevedo HC. Occurrence of Takotsubo cardiomyopathy and use of antidepressants. *Int J Cardiol.* 2014 Jun 15;174(2):433-6.
 21. Vaccaro A, Despas F, Delmas C, Lairez O, Lambert E, Lambert G, et al. Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiopathy. *PLoS One.* 2014 Mar 25;9(3).
 22. Yalta K, Yilmaztepe M, Zorkun C. Left ventricular dysfunction in the setting of Takotsubo cardiomyopathy: a review of clinical patterns and practical implications. *Card Fail Rev.* 2018 May;4(1):14-20.
 23. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Dec;1148:479-85.
 24. Salmoirago-Blotcher E, Dunsiger S, Swales HH, Aurigemma GP, Ockene I, Rosman L, et al. Reproductive history of women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016 Dec 15;118(12):1922-8.
 25. Limongelli G, D'Alessandro R, Masarone D, Maddaloni V, Vriza O, Minisini R, et al. Takotsubo cardiomyopathy: do the genetics matter? *Heart Fail Clin.* 2013 Apr;9(2):207-16.
 26. Spinelli L, Trimarco V, Di Marino S, Marino M, Iaccarino G, Trimarco B. L41Q

- polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *Eur J Heart Fail.* 2010 Jan;12(1):13-6.
27. Eitel I, Moeller C, Munz M, Stiermaier T, Meitinger T, Thiele H, et al. Genome-wide association study in takotsubo syndrome — Preliminary results and future directions. *Int J Cardiol.* 2017 Jun 1;236:335-9.
 28. Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR, Imori Y, D'Ascenzo F, Kovac M, et al. ECG criteria to differentiate between Takotsubo (stress) cardiomyopathy and myocardial infarction 2016 Jun 13;5(6):e003418.
 29. Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, et al. Takotsubo syndrome: state-of-the-art review by an expert panel – Part 2. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2019 Feb;20(2):153-66.
 30. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome and management. *Eur Heart J.* 2018 Jun 7;39(22):2047-62.
 31. Pirlet C, Pierard L, Legrand V, Gach O. Ratio of high-sensitivity troponin to creatine kinase-MB in takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2017 Sep 15;243:300-5.
 32. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J, et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Aug;19(8):1036-42.
 33. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 1;174(3):696-701.
 34. Singh K. Tako-Tsubo syndrome: issue of incomplete recovery and recurrence. *Eur J Heart Fail.* 2016 Dec;18(12):1408-10.
 35. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, Wilson H, Srivanasan J, Horgan G, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation.* 2018 Mar 6;137(10):1039-48.
 36. Dawson DK, Neil CJ, Henning A, Cameron D, Jagpal B, Bruce M, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: a heart stressed out of energy? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Aug;8(8):985-7.
 37. Neil C, Nguyen TH, Kucia A, Crouch B, Sverdlov A, Chirkov Y, et al. Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart.* 2012 Sep;98(17):1278-84.
 38. Basso C, Thiene G. The pathophysiology of myocardial reperfusion: a pathologist's perspective. *Heart.* 2006 Nov;92(11):1559-62.
 39. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress

- cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008 Mar;155(3):408-17.
40. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
 41. Jurisic S, Gili S, Cammann VL, Kato K, Szawan KA, D'Ascenzo F, et al. Clinical predictors and prognostic impact of recovery of wall motion abnormalities in Takotsubo syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019 Nov 5;8(21):e011194.
 42. Shaikh N, Sardar M, Jacob A, Alagusundaramoorthy SS, Eng M, Checton J, et al. Possible predictive factors for recovery of left ventricular systolic function in Takotsubo cardiomyopathy. *Intractable Rare Dis Res.* 2018 May;7(2):100-5.
 43. Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2007 Nov;28(21):2598-604.
 44. Parodi G, Bellandi B, Del Pace S, Barchielli A, Zampini L, Velluzzi S, et al. Natural history of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Chest.* 2011 Apr;139(4):887-92.
 45. 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 Nov 1;108(9):1316-21.
 46. Schwarz K, Ahearn T, Srinivasan J, Neil CJ, Scally C, Rudd A, et al. Alterations in cardiac deformation, timing of contraction and relaxation, and early myocardial fibrosis accompany the apparent recovery of acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy: an end to the concept of transience. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Aug;30(8):745-55.
 47. Shiomura R, Nakamura S, Takano H, Kato K, Inui K, Kubota Y, et al. Impact of brain natriuretic peptide, calcium channel blockers, and body mass index on recovery time from left ventricular systolic dysfunction in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015 Aug;116(4):515-9.
 48. Kim JI, Yerasi C, Azzouqa A, Koiffman E, Weissman G, Wang Z, et al. Patient characteristics in variable left ventricular recovery from Takotsubo syndrome. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2018;19(3 Pt A):247-50.
 49. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, Wang Z, Torguson R, Gai J, et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care.* 2017 Apr;6(3):280-6.
 50. Wischnewsky MB, Candreva A, Bacchi B, Cammann VL, Kato K, Szawan KA, et al.

Prediction of short- and long-term mortality in takotsubo syndrome: the InterTAK Prognostic Score. *Eur J Heart Fail.* 2019 Aug 27;21(11):1469-72.

51. 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 Mar 22;57(12):1400-1.
52. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail.* 2005 Jun;11 Suppl 5:81-3.
53. 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 Hear Fail.* 2018 Nov;6(11):928-36.

