



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Síndrome de Takotsubo (puesta al día) Takotsubo Syndrome (up to date)

Autor/es

Vicente Gil Iglesias

Key words:

Takotsubo
Cardiomyopathies
Apical Ballooning
Broken Heart
Catecholamines
EKG

Director/es

Dra. Bernad Pérez

Facultad de Medicina
2017

El Sd. De Takotsubo (STT) es una miocardiopatía cuya sintomatología es similar a los SCA, pero se da por una alteración en la morfología ventricular no por isquemia de una arteria coronaria. Afecta en mayor proporción a mujeres postmenopáusicas. No se conoce bien su fisiopatología, pero se cree que las catecolaminas ejercen un papel fundamental. Para su diagnóstico es fundamental la coronariografía y la ventriculografía. Algunos cambios microscópicos importantes son la balonización y vacuolización de los cardiocitos. Su tratamiento se basa en su gravedad, pero no difiere mucho del tratamiento de los SCA, se utilizan los β -bloqueantes y los IECAS entre otros. **Objetivo:** revisión de la literatura y comprobación de su relación con factores estresores.

The Takotsubo Sd. (TTS) is a myocardopathy whose symptoms are similar to ACS. However this syndrome is due to an alteration of the ventricle's structure and not because of an obstruction in the coronary arteries. Postmenopausal women are the most affected by this anomaly. The physiopathology is not well known but catecholamines may be crucial to TTS. The coronariography and ventriculography are the most important tests for the diagnosis. Microscopically we can see ballooning and vacuolation in the cardiac cells. The treatment is very similar to ACS as we can use β -blockers and IECAS. **Objective:** review of the literature and verification of its relationship with stressors.

Contenido

Introducción	3
Material y método.....	5
Epidemiología.....	5
Fisiopatología	6
Sistema adrenérgico.....	6
Genética del sistema adrenérgico.....	8
Agonistas adrenérgicos	11
Sistema histaminérgico	13
Microcirculación.....	14
Metabolismo	15
Hormonas sexuales	15
Conclusión fisiopatología	17
Clínica	18
Sintomatología después del ataque agudo de STT	20
Complicaciones del STT	20
Formas clínicas	20
Diagnóstico.....	22
Biomarcadores	22
Coronariografía y ventriculografía	23
Ecocardiografía.....	24
Resonancia magnética nuclear y TAC.....	25
Imágenes por Radionucleótidos.....	26
ECG	26
Diferencias ECG entre STT y IAM.....	27
Diferencias ECG entre STT con elevación del ST y SCACEST	27
STT sin elevación del ST.....	28
Hallazgos macroscópicos y microscópicos	29
Pronóstico	30
Tratamiento.....	31
Tratamiento en STT de bajo riesgo	31
Tratamiento en STT de alto riesgo	32
Conclusión	33
Bibliografía	34

Introducción

El síndrome de Takotsubo (STT) es una miocardiopatía de origen incierto, que se ha asociado al estrés físico y psicológico, debido a esto también se conoce como miocardiopatía por estrés, “apical ballooning”, síndrome del corazón roto y discinesia apical. En un gran número de casos el STT debuta debido a situaciones detonantes o estímulos gatillo (70-80% de los casos)¹, que pueden ser psicológicos (50%), físicos (20%), físico-psicológico (3%) o no presentar de forma clara un desencadenante (27%), datos que varían entre las distintas series.²

Fue descrito a principios de la década de los noventa en Japón y se le denominó como a las vasijas que se utilizan en dicho país para la caza de pulpos, ya que el ventrículo sufre unas

anomalías estructurales transitorias, adoptando la forma de dicha vasija, como se puede apreciar en la *Ilustración*

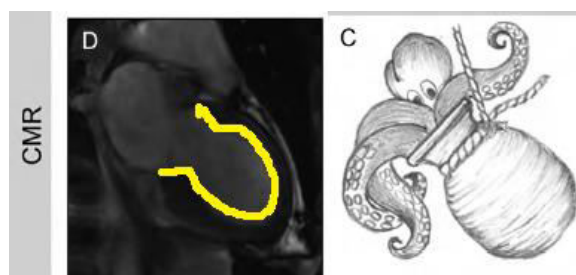


Ilustración 1. (D) RM cardíaca en sístole (C) imagen takot-subo, vasija para cazar pulpos.³

1, produciéndose una disfunción sistólica en el ventrículo.³

Esta patología suele presentarse con una clínica de dolor precordial que puede o no estar irradiado, mal estar y ansiedad. Dicha forma de presentación hace que sea extremadamente parecida a los síndromes isquémicos coronarios agudos (síndrome coronario agudo con elevación del ST, síndrome coronario agudo sin elevación del ST o el IAM no Q). Ambas entidades tienen una clínica similar, elevación de los biomarcadores como las troponinas I y T y cambios electrocardiográficos. Todo esto se expondrá más adelante con mayor detalle. A pesar de las similitudes que se acaban de exponer, el STT parece tener una mejor denotación en lo que se refiere al pronóstico.⁴

Una de las características del STT es la ausencia de placas de ateroma, estenosis o émbolos aterotrombóticos que sean suficientes para ser los causantes de la disfunción ventricular.⁴

Los cambios electrocardiográficos con los que cursa el STT son variados, existiendo alteraciones en el segmento ST; onda Q; onda T; intervalo QT e intervalo QTc, pero tienden a regresar a la normalidad, sin embargo en algunas ocasiones pueden prevalecer a lo largo del tiempo.^{4,5}

La población afectada es variada, se considera que entorno al 1-2% de las personas que acuden al hospital por síndromes coronarios agudos son en realidad un STT,⁴ pueden padecerla los hombres jóvenes, los hombres adultos, las mujeres jóvenes, pero el grupo poblacional al cual se encuentra más asociado son las mujeres adultas postmenopáusicas. En cuanto a la raza, no es un dato bien conocido por el momento, ya que la mayoría de la literatura son series de casos y algunos estudios observacionales cuya raza predominante es la caucásica, por lo que se hace necesario la elaboración de estudios más extensos que incluya un número de muestras representativas de distintas razas y etnias.

La forma clásica consiste en anomalías del movimiento en el ventrículo izquierdo tales como la hipocinesia apical y medio ventricular con hipercontractibilidad basal, otra forma es el STT invertido y el STT medio ventricular.⁵ La disfunción biventricular apical y el STT del ventrículo derecho, son formas de presentación del STT más infrecuentes.^{1,4} *Ilustración 2.*

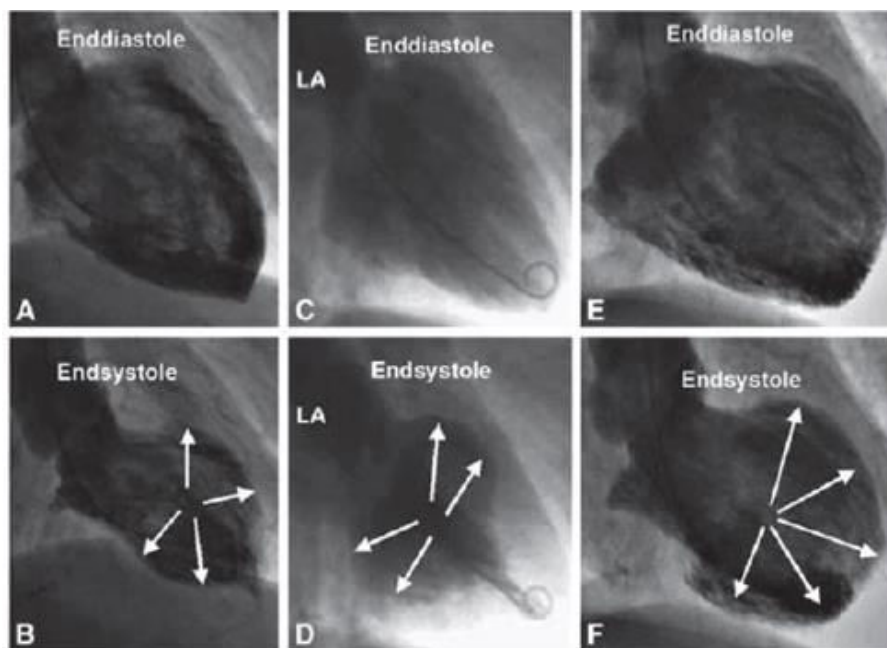


Ilustración 2. Ventriculografía. (A y B se corresponden a variante medio ventricular) (C y D pertenecen a la variante de STT invertido) (E y F se identifican como la variante clásica).⁴

Material y método

Para la realización del presente trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos. El operador booleano más usado fue “AND” o “Y”

- Pubmed directrices:
 - Takotsubo AND review en free full text con límite de 5 años en cualquier idioma, así se pudo obtener 5 estudios. Quitando el límite de tiempo se obtuvo 1 estudio más
 - Takotsubo AND genes en free full text con límite de 5 años en cualquier idioma con un resultado de 2 estudios utilizados
 - Takotsubo AND etiology en free full text con límite de 5 años en cualquier idioma 1 estudio
 - Takotsubo AND EKG en free full text con límite de 5 años en cualquier idioma 2 trabajos usados
 - Takotsubo AND autopsy AND microscopy en free full text con límite de 5 años en cualquier idioma 2 estudios
 - Takotsubo AND physiopathology en free full text con límite de 5 años en cualquier idioma 3 trabajos
 - Takotsubo AND FSH en free full text con límite de 5 años en cualquier idioma 1 estudio
 - Takotsubo AND adrenergic system en free full text sin límites 2 estudios
- Revista Española de cardiología
 - Takotsubo sin límites 5 artículos
 - Cocaína Y efectos cardiacos 1 estudio
- Google académico
 - Takotsubo Y autopsia en free full text con límite de 5 años 2 artículos, sin límite de tiempo 1 estudio más
 - Takotsubo Y fisiopatología 1 artículo

Epidemiología

La prevalencia exacta del STT no se conoce correctamente, pero se estima que equivaldría al 1.1-2.3% de todos los casos que en principio se piensan que son SCA. La edad hacia la que el STT presenta mayor afinidad es alrededor de los 61,7

años a los 76 años, las presentaciones atípicas se pueden observar en pacientes de unos 30 años.^{1,4,5,6,7,8,9}

En cuanto a la prevalencia por sexos, es mucho más frecuentes en las mujeres correspondiendo al 90%, mientras que los hombres es un 10%. Se ha comprobado que las mujeres presentan una mayor propensión hacia los desencadenantes psicológicos, mientras que los hombres hacia los físicos.^{2,5,8,9}

Por último los factores desencadenantes se dan en una proporción aproximada del 70% de los casos, equivaliendo a 41% los psicológicos y 31% los físicos, y 30% no factores gatillo.^{1,2,5,6,9,10,11}

Fisiopatología

Sistema adrenérgico

El corazón es un órgano complejo, formado por sus distintas capas (endocardio, miocardio y pericardio), irrigado por las coronarias e innervado por el sistema nervioso autónomo simpático y por el parasimpático (proveniente del X par craneal o nervio vago).

Dado que una de las grandes hipótesis que se proponen para la explicar el citado síndrome es la disfunción ventricular provocada por las catecolaminas, se ha de ahondar en sus mecanismos, receptores y mutaciones de estos.

El corazón posee una gran cantidad de receptores α y β (estos últimos son más sensibles, por lo tanto una menor concentración de catecolaminas ya inducirá un efecto). Los receptores β se dividen a su vez en β_1 , β_2 y β_3 , existiendo una mayor concentración de β_1 y β_3 en dicho órgano. Los efectos del receptor β_1 en el corazón se pueden encontrar

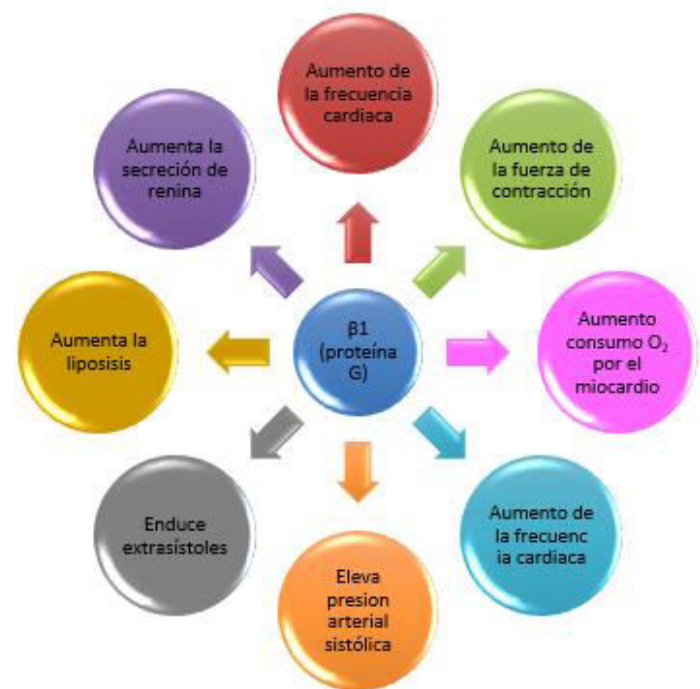


Ilustración 3. Efectos del receptor β_1 en el corazón

en la *Ilustración 3*. Mientras que en los vasos sanguíneos los β_2 producen vasodilatación.¹²

Existen distintas sustancias que son las denominadas catecolaminas, estas son las encargadas de activar dichos receptores y desencadenar toda la cascada de efectos. Entre ellas tenemos catecolaminas endógenas como la Adrenalina y la Noradrenalina, las cuales se producen ante situaciones de estrés psicológico y físico y de “peligro”, por lo que también son consideradas como las hormonas de la huida.

A pesar de lo anteriormente expuesto, las catecolaminas no solo ejercen sus efectos sobre los receptores β , sino que también lo hacen en los receptores α_1 , que en los vasos sanguíneos provocarían una vasoconstricción.¹²

Varios autores piensan que la disfunción que se produce en el ventrículo izquierdo puede ser debida a un efecto tóxico directo de las catecolaminas sobre los miocardiocitos, por su resultado incrementador de la contracción miocárdica (siendo este efecto tóxico mayor cuando son liberadas directamente en el corazón desde el SNP, y menor si son captadas desde el torrente sanguíneo) y por la inflamación, pero también por su resultado vasoconstrictor en los vasos coronarios.⁸ La segregación y activación de dichas sustancias promueven además una mayor producción por parte de las glándulas suprarrenales, que verterán al torrente sanguíneo más catecolaminas.^{8,12}

Se ha podido constatar como pacientes con STT presentan mayor concentración de estas sustancias durante la fase aguda, en contraposición con los mismos pacientes fuera de esta fase, así como con pacientes que presentan IAM.⁴ De hecho algunos estudios han descrito valores de hasta 7-34 veces por encima del nivel normal y de 2-3 veces el valor que presentan los pacientes con IAM anterior.⁵ A pesar de este hallazgo no se puede realizar la generalización a la población entera ya que se necesitarían más estudios, puesto que existen casos en los cuales no hay dicha elevación de los niveles de catecolaminas, por lo que sería necesario precisar si la elevación es estadísticamente significativa y dichos estudios presentan la necesaria validez externa para poder inferir sus hallazgos a la población.

Aun con estos datos, se presenta otro problema, y es la propia forma del síndrome. Es decir la hipocinesia apical y medio ventricular con hipercontractibilidad basal (y sus otras variantes), puesto que las catecolaminas liberadas deberían de actuar por igual en todo el miocardio, y no provocando zonas acinéticas con otras hipercinéticas. Así pues, se piensa que en el miocardio no existe una distribución

homogénea de receptores β -adrenérgicos, puesto que se ha especulado que existiría un cambio en la señalización intracelular cuando los receptores se saturan, pasando de un acoplamiento Gs (proteína G estimulante) a Gi (proteína G inhibitoria).^{5,6,9}

Como se ha descrito al principio, los receptores β son muy sensibles a las catecolaminas, siendo necesaria poca concentración para que se produzcan los efectos (activación Gs), si estos se saturasen por las altas concentraciones y como se teoriza cambiasen su señalización a Gi sería obligado que existiese una distribución irregular de los receptores para que con las altas concentraciones de catecolaminas que se han podido hallar en la literatura se pudiese dar la hipercinesia en la zona basal y la hipocinesia en la apical, haciendo que la distribución lógica sea de mayor cantidad de receptores en la zona apical, mientras que la zona basal existiesen menos.^{5,6,9}

Genética del sistema adrenérgico

No solo han surgido teorías acerca de la concentración de catecolaminas y de la distribución de los receptores adrenérgicos, también se han propuesto distintas hipótesis y estudios sobre los polimorfismos y genética de estos receptores, por lo que se van a ver algunos de estos.

Campo de estudio: polimorfismo receptor adrenérgico

Se cree que el STT es una patología que está ligada a la genética (debido a casos en los cuales madre e hijo han padecido la enfermedad) y también a la interacción con el medio ambiente, pues los estresores han sido una clave importante en el STT desde el establecimiento del síndrome.¹³

Aun con los distintos estudios genéticos que se han realizado a lo largo de estos años, no se ha podido encontrar unos genes que fuesen causa suficiente para que se diese el STT. Sí que se han hallado alteraciones genéticas que predispondrían a una menor resistencia a los factores estresores (ya sean psicológicos o físicos), pero estas alteraciones en los distintos estudios se han distribuido entre los pacientes con STT y también en el grupo de los controles, por lo que no se puede afirmar que si se posee dicha alteración ya sea suficiente para presentar el síndrome.

Por un lado, en uno de estos estudios se corroboró que el cambio de un solo nucleótido en los receptores β_1 y en los α_{2c} era suficiente para que estos fuesen más eficientes.¹⁴ Por dicha razón *Sharkey W.S. et al* han propuesto que el cambio en el aminoácido 389 o 49 del receptor β_1 y la delección de los aminoácidos en la posición 322-325 en los receptores α_{2c} puedan provocar una susceptibilidad hacia el STT. En

su estudio incluyeron 41 pacientes con STT y 43 controles. Aunque intentan estratificar las muestras por etnia, no es representativo puesto que el 98% de la población caso es caucásica, y del control el 82%, ergo la representatividad de las demás etnias es muy escasa.¹⁴

En cuanto a la investigación de los genotipos, la referencia fue el tipo salvaje (variantes comunes) tanto para α como para β y los “problemas” α (del 322-325) junto con β 1Arg389, β 1Gly389, β 1Ser49 y β 1Gly49.¹⁴

El resultado no fue el esperado, ya que se comprobó que no existía una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mayor presentación de estos genotipos problemas en los casos que en los controles.¹⁴

Por otro lado se han encontrado que ciertas mutaciones en genes relevantes podrían ayudar a provocar una susceptibilidad al STT, pero al igual que en el anterior estudio no se ha podido corroborar estadísticamente que sean la causa del síndrome en sí mismo. Dichas alteraciones son:

- PRKCA: que interviene en la inhibición de la fosforilación de la PK (proteinkinasa), y se relaciona con la proteína G, los miofilamentos y los canales de Ca.^{13,14}
- ADH5: codifica la glutatión reductasa que regula a los agonistas β -adrenérgicos e interviene en la modulación de la actividad de las hormonas sexuales.^{13,14}
- EPHA4: controla al músculo liso vascular.^{13,14}
- CACNG1: que codifica un subtipo de canal de Ca.¹³

En cuanto a la variabilidad genética en el receptor de la proteína G kinasa 5 (GRK5) y su relación con el STT no está del todo clara, puesto que existen estudios como el realizado por *Spinelli et al.* que afirma que existe asociación entre el GRK5 y el STT por una variante en la Leu41 (variante que es menos frecuente en los caucásicos y más frecuente en los afroamericanos) que se presentaría más en el STT y provocaría una mayor sensibilización de los receptores β -adrenérgicos, pero los autores no especifican la etnia que usan en su estudio por lo que puede comprometer los hallazgos al generalizar a la población mundial (de distintas etnias). Mientras que el estudio llevado a cabo por *Figtree G.A. et al.* no han encontrado una diferencia estadísticamente significativa.^{3,5}

Por lo que se ha de proseguir con estudios bien randomizados y apareados con controles que engloben una población de distintas etnias.

En otro estudio se ha propuesto como una concausa la alteración del gen BAG3. El BAG3 está incluido dentro de la familia BAG que son chaperonas que interactúan con la ATPasa y se piensa que ayudan al miocardiocito a producir una resistencia contra la apoptosis en condiciones de estrés, resistencia en la que también intervienen otros factores, incluso se ha corroborado que es un componente importante en la fisiología tanto arquitectural como funcional del corazón. Se ha podido correlacionar que la alteración del BAG3 puede causar o ser un factor de riesgo para la miocardiopatía dilatada familiar y el STT. Se pudo encontrar una mutación frecuente en los afectados por el STT en 3'-UTR del gen BAG3 (g2252c), que provocaría que toda la cascada de traducción posterior se viese comprometida, por lo que el miocardiocito quedaría más desprotegido de las agresiones provocadas por el estrés.¹⁵

Ilustración 4.

Alleles	aa	TTC (N)	%TTC	HD (N)	%HD
Homozygous mutations					
g2252c	3'-UTR	9		6	
c1526t	P407L	2		1	
t757c	C151R	4		3	
Subtotal (A)		15	21.4	10	12.3
Double heterozygous mutations					
g2252c and c1526t	3'-UTR	4		7	
g2252c and t757c	3'-UTR	13		7	
g2252c and g1546a	3'-UTR	1		0	
Subtotal (B)		18	25.7	14	17.3
Single heterozygous mutations					
g518a	R71Q	3		0	
g2252c	3'-UTR	13		14	
c1526t	P407L	0		0	
g1963a	E553K	1		0	
t757c	C151R	1		0	
Subtotal (C)		18	24.7	14	17.3
Wild type		19		43	
Subtotal (D)		19	27.1	43	53.1
Total		70	100	81	100

Ilustración 4. Mutaciones en regiones codificación BAG3 y porcentajes presentados en enfermos por STT y sanos.¹⁵

También se ha podido relacionar un fallo en el ARNm (encargado del transporte de información para la codificación de las proteínas), existiendo un cambio en los niveles de ARNm circulante en el STT. Se corroboró que el encargado de aumentar los niveles de BAG3 es el miR-371a-5p, el cual en individuos con el genotipo salvaje hace que aumenten los niveles de BAG3, mientras que en genotipos con la mutación g2252c no se daría la traducción para aumentar el BAG3.¹⁵

Cuando las catecolaminas entran en contacto con su receptor la proteína Gs activaría la adenilato ciclasa, esta aumentaría los niveles de AMPc en el interior celular para poder producir los efectos de la hormona, a su vez se la fosforilación del ERK produce un paso de la β -catenina al interior del núcleo produciéndose una transcripción, esta aumenta los niveles de ARNm (miR-371a-5p) que al traducirse produciría un aumento en la expresión del BAG3. En los afectados por la mutación g2252c, frecuente en afectos por el STT, se hace imposible que se traduzca el ARNm y por lo tanto no aumentan los niveles de BAG3.¹⁵

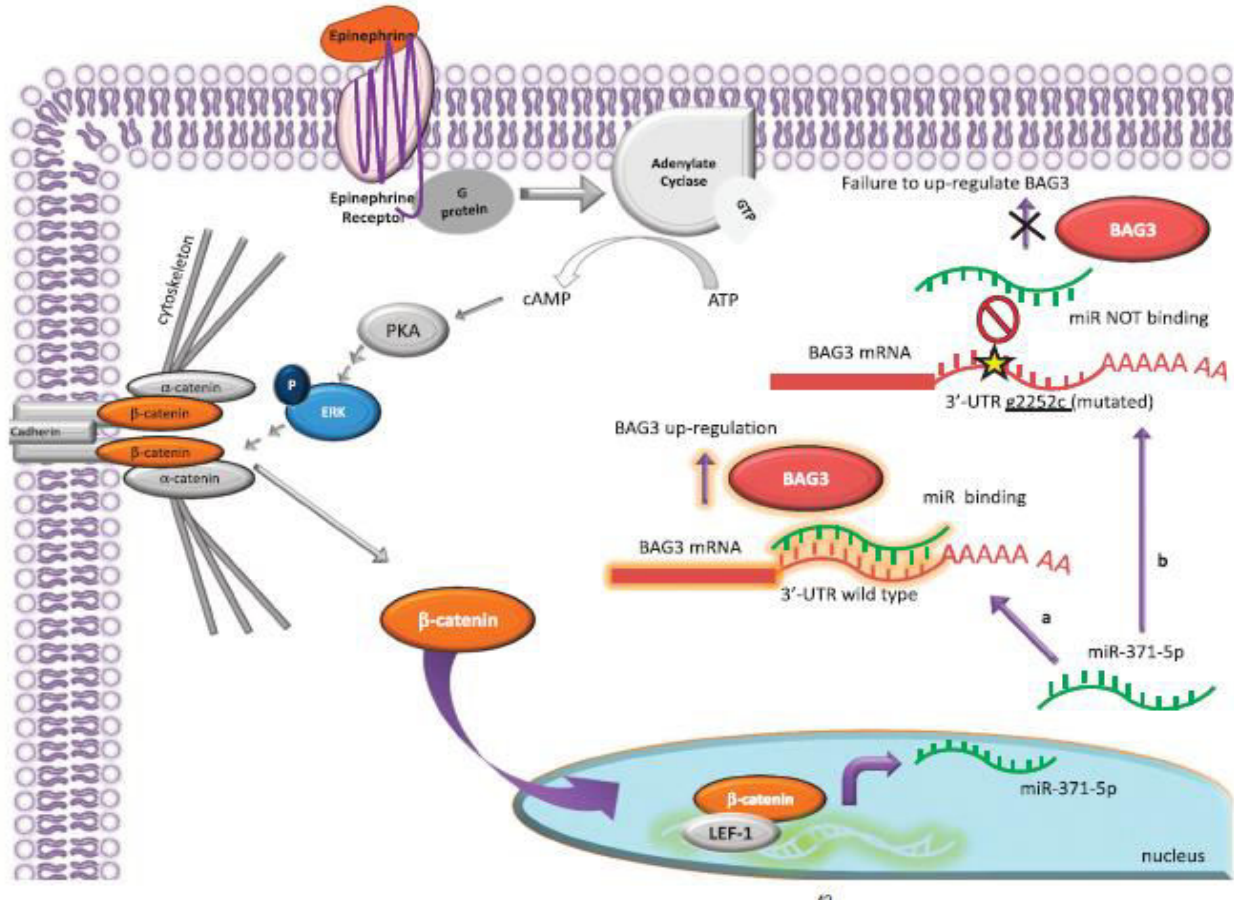


Ilustración 5. Esquema simplificado de la regulación de la expresión de la chaperona BAG3.¹⁵

Aunque no se haya encontrado ninguna causa genética que sea capaz de

producir el síndrome, todos los estudios realizados pueden ser una gran ayuda a la hora de plantear otras posibles actuaciones, además sí que ha sido posible hallar correlaciones entre ciertas mutaciones y una menor protección de los miocardiocitos ante la liberación masiva de catecolaminas en las situaciones de estrés, ya sean físicas o psicológicas. También puede ser posible que no tenga una causa genética pura, y que por lo tanto se necesita de una predisposición (marcada por la genética) y otro factor (que bien puede ser los acontecimientos gatillo).

Agonistas adrenérgicos

Como se ha podido ir viendo, las catecolaminas pueden tener un papel fundamental en la fisiopatología de este síndrome, pero es importante no centrarse solo en ellas, puesto que no son las únicas moléculas que pueden actuar a nivel de los receptores adrenérgicos, ya que también pueden hacerlo los llamados agonistas adrenérgicos, sustancias que son capaces de unirse con los receptores adrenérgicos. Mientras que las catecolaminas como la adrenalina o noradrenalina pueden actuar en los distintos receptores, los agonistas adrenérgicos suelen tener un receptor al que dirigen su acción, es decir se suelen especializar en unirse a un solo receptor (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3), por lo que dependiendo del efecto que se pretenda obtener se puede administrar un agonista u otro. Por esta razón es importante que se intente conocer si los agonistas adrenérgicos podrían producir STT.^{12,19}

A *Vasconcelos Filho et al.* se les presentó un caso en el cual una paciente a la que se le realizó un ECG de esfuerzo con dobutamina presentó una elevación del segmento ST en las derivaciones I, aVL y V2. Posteriormente se le practicó un cateterismo coronario en el cual no se reveló obstrucciones significativas, por lo que se efectuó un ecocardiograma, en el cual se evidenció una hipocinesia apical con hipercinesia basal, presentación típica del STT, ergo se diagnosticó a la paciente de STT.¹⁶

La dobutamina es un simpaticomimético selectivo que tiene gran afinidad por los receptores β_1 . Presenta isómeros, el + se une al receptor ya mencionado, y el – se une con mayor preferencia al α . Por lo tanto esta molécula ejerce las mismas acciones que las catecolaminas, y por ende es capaz de desencadenar el ataque agudo de STT en los predispuestos.¹²

Al igual que la dobutamina cualquier simpaticomimético podrá ser capaz de provocar el STT, por consiguiente, se ha de tener en cuenta no solo en la práctica clínica habitual, sino también a la hora de realizar investigaciones sobre este tema, ya que como se ha comentado al principio el STT se ha asociado a estresores gatillo,

pero también se ha podido comprobar que hay casos en los cuales no existen estos estresores, aunque puede darse el caso que no hayan sido descubiertos si los investigadores han pasado por alto el papel de este tipo de moléculas.

Si las catecolaminas y otros fármacos agonistas pueden desencadenar el STT, ¿podría alguna sustancia de recreo realizar la misma acción? Parece ser que sí, puesto que se han descrito casos en los que la cocaína ha originado un STT.¹⁷

La cocaína es un alcaloide que impide la metabolización de las catecolaminas a nivel presináptico, por lo que es un estimulante, aunque presenta otras acciones en dependencia de la administración y la dosificación, pero el efecto predominante es el simpaticomimético. Entre los distintos efectos que provoca están el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, vasoconstricción por estímulo α_1 (efecto no dependiente de dosis), disfunción endotelial, vasoespasmo coronario (por las acciones anteriores), hipertrofia del ventrículo izquierdo (si se usa de forma crónica), disfunción ventricular y efecto tóxico directo en los miocardiocitos (inflamación, necrosis, fibrosis e infiltrado linfocitario y eosinofílico).^{17,18}

La cocaína por tanto es una molécula capaz de desencadenar un STT, por lo que también se debería tener en cuenta a la hora de realizar estudios sobre el presente tema. De hecho esta sustancia tiene una prevalencia de consumo elevada en la población joven, sobre todo en varones.^{4,5,7,8,17,18} Esto podría explicar en parte ciertos casos de STT que se han detectado en pacientes jóvenes y en varones, puesto que la franja etaria y el sexo predilecto por esta patología es de mujeres postmenopáusicas, dado que en los estudios consultados no se especifica que se haya preguntado por el uso de agonistas o de ciertas drogas recreativas, se puede especular acerca de la prevalencia que estas sustancias pueden tener en el STT.

Sistema histaminérgico

El sistema histaminérgico está compuesto por tres receptores los H_1 , H_2 y H_3 . Los H_1 se encuentran en los vasos sanguíneos y en el sistema de conducción cardíaco. Los H_2 en tan en los vasos, miocardiocitos y en el sistema de conducción cardíaco. Y los H_3 se encontrarían en la neurona presináptica de las fibras simpáticas que inervan los vasos.^{7,12}

En el caso de los H_1 existen pruebas contradictorias sobre el papel de estos receptores en la literatura (vasodilatación vs vasoconstricción), se cree que el efecto final dependería de la situación basal de los vasos sanguíneos. En cuanto a los H_2

ocurre una situación similar, pero se ha visto que también aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción. Por último los H_3 se encargan de la liberación de neurotransmisores.^{7,12}

Se ha descrito un caso en el cual una mujer presentó un STT debido a una gran liberación de histamina, que fue provocada por una infusión de plaquetas. Esta reacción alérgica hizo que se activasen los H_1 y H_2 . Estos últimos con un efecto parecido al sistema adrenérgico. Además si se activan los H_3 y producen mayor cantidad de neurotransmisores como la histamina y la noradrenalina, se estará accionando el sistema adrenérgico por un lado y por el otro se reforzará el histaminérgico, que podrá mantener el ciclo mencionado, y desencadenar el STT.⁷

Microcirculación

Otra de las teorías que han propuesto los investigadores se basa en la alteración de la microcirculación coronaria.

Existen varios estudios en los que se ha podido observar a través de distintas pruebas la existencia de una disfunción de la microcirculación. Esta alteración de la circulación coronaria no está relacionada con placas de ateroma ni con émbolos, puesto que en las distintas pruebas que han sido usadas con los diferentes pacientes, se ha podido advertir que no existían estenosis significativas como para producir una isquemia miocárdica que explicase el STT.^{2,4,1}

No se conoce bien la fisiopatología de esta alteración, pero puede que esté relacionada de cierta forma con lo que se ha podido exponer anteriormente en este trabajo. Como sabemos, el sistema adrenérgico puede influir en los vasos sanguíneos a través de los receptores α y β provocando una vasoconstricción, pero este sistema no es el único, puesto que también el histaminérgico tiene un papel en la regulación de los vasos sanguíneos, y también puede ocasionar vasoconstricción (en dependencia de la situación en la que se encuentre el vaso).^{5,7,12}

Otra causa para esta afectación sería la alteración de la endotelina 1 que algunos autores han correlacionado con el vasoespasmo.²

Como se ha dicho, los investigadores han observado una vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo en las zonas afectadas del ventrículo izquierdo en comparación con las que no presentaban las alteraciones contráctiles del síndrome. Se piensa que se da una alteración en la vasodilatación, quedando está paralizada, y como resultado se provocaría una pequeña isquemia en el miocardio.⁸ También se ha podido hallar en otros estudios que existe un tiempo menor para la diástole, y puesto

que el relleno de la vascularización coronaria se realiza durante este tiempo, esta teoría estaría en consonancia con la afectación isquémica que se cree que existe.¹

Dicha disfunción es transitoria y se iría recuperando en unos pocos días, según va mejorando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el restablecimiento de la función sistólica del corazón.⁵

La disfunción microcirculatoria sería un acontecimiento multivaso, sin una distribución territorial coronaria fija. Esta alteración de la circulación no se conoce bien si es la causa o la consecuencia de la alteración de la contractibilidad de la pared ventricular.^{4,5}

Metabolismo

El metabolismo del corazón se realiza, en su mayoría, gracias a los ácidos grasos, siendo solo el 30% aproximadamente por la glucosa.¹⁹

En el STT se ha podido observar cómo se produce la alteración del metabolismo. Dicha alteración puede ser al igual que antes la causa o la consecuencia, por lo que aún faltan estudios para conocer sus incógnitas.

Sí se ha corroborado que existe una disminución en la captación de la glucosa por el miocardio, sobre todo por la región apical. Esta disfunción metabólica se relaciona a la vez con las anomalías de la perfusión, y aunque no se conoce la causa de la alteración, se presupone que es debido al efecto toxico de las catecolaminas en los miocardiocitos, puesto que estas harían que los miocardiocitos entrasen en fase de apoptosis, y por lo tanto a menos cardiocitos menor consumo de glucosa por los mismos.¹

Lo mismo que sucede con la glucosa pasa con los ácidos grasos, puesto que como se ha comentado al principio la mayor fuente de energía del corazón son los ácidos grasos, por lo que la alteración en el metabolismo de estos será incluso mayor que para la glucosa. De hecho el metabolismo de los ácidos grasos está más alterado que la perfusión, e incluso presenta una duración mayor que la disfunción vascular e incluso que las alteraciones contráctiles de la pared ventricular.⁸

Hormonas sexuales

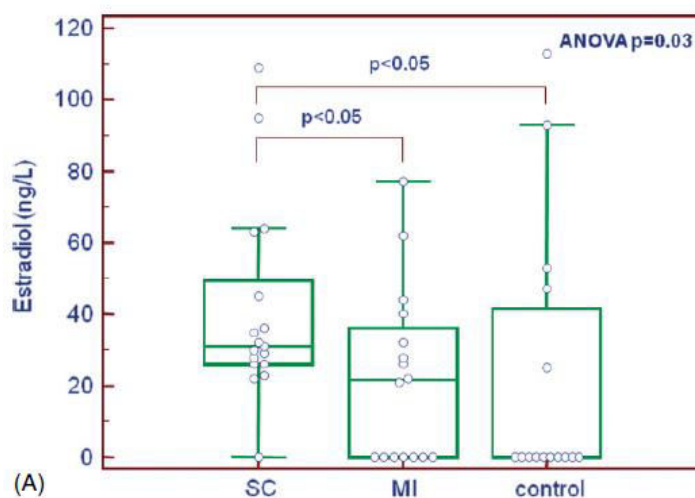
Aunque el papel que tienen las hormonas sexuales no se ha estudiado tanto como las catecolaminas, es importante que se averigüe su rol dentro de este síndrome, puesto que la mayoría de las personas afectadas por esta patología son mujeres post-menopáusicas.

Entre las acciones del estradiol, las más relacionadas con este trabajo serían el aumento del flujo en los vasos coronarios y también el efecto cardioprotector por la disminución del colesterol (sobre todo por el descenso de las lipoproteínas de baja densidad como el LDL y el aumento de las de alta densidad HDL).²⁰ Pero la acción más relevante que influye en la hipótesis del papel de los estrógenos en el STT es la atenuación de la respuesta de los receptores adrenérgicos cuando estos son activados.⁵ De hecho se pudo comprobar con experimentos en animales que los que mantienen los niveles de estrógenos son más resistentes a los efectos del estrés, puesto que en ratas ovariectomizadas y sometidas a estrés, presentaron mayor disfunción cardíaca que las que estaban siendo tratadas con terapia suplementaria.⁸

Es decir tienen mayor resistencia a la activación adrenérgica por la amortiguación que crean los estrógenos, pues con la reducción del nivel de estrógenos se ha hallado una disfunción endotelial y una propensión hacia la vasoconstricción, que se piensa que es debido a la alteración de la óxido-nítrico sintetasa.^{3,6} Al mismo tiempo, existe un cambio en la sensibilidad y en la densidad de los receptores β -adrenérgicos en el corazón.⁸

En contra posición, *Roman et al.* en su estudio pudo constatar que los niveles de estrógenos de las pacientes con STT durante el ingreso en el hospital eran mayores, que en los casos de síndrome coronario agudo y el grupo control *Ilustración 6*. Pero no existía una diferencia significativa de las demás hormonas sexuales.

Esta concentración de estrógenos y progesterona era inversamente proporcional a la edad de las pacientes. Los mismos hallazgos fueron encontrados en el estudio que realizó *Brenner et al.*^{1,21}



*Ilustración 6. Niveles de estrógenos durante el ingreso hospitalario en la fase aguda del STT.*²¹

Siguiendo con el estudio anterior, no se pudo demostrar que existiese una correlación entre las hormonas sexuales y la PCR, la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En las siguientes inspecciones que se realizaron al cabo de un mes, los niveles de estrógenos y progesterona en las pacientes con STT disminuyeron

significativamente, mientras que en el caso de la FSH y LH no variaron mucho.²¹

Ilustración 7.

Los autores concluyen que los estrógenos altos durante la menopausia hacen que las pacientes estén protegidas contra los síndromes coronarios agudos, pero que redirigen el riesgo hacia el STT. Pero también puede ser que los niveles altos de estrógenos sean un factor de confusión, puesto que no se dice la edad de las pacientes y el criterio de exclusión es la amenorrea <2 meses o la terapia sustitutiva. Y dado que el climaterio ocupa un periodo amplio, puede que una amenorrea de <2 meses no sea un criterio de exclusión suficiente si se pretende que no interfieran las fluctuaciones de las hormonas sexuales.²¹

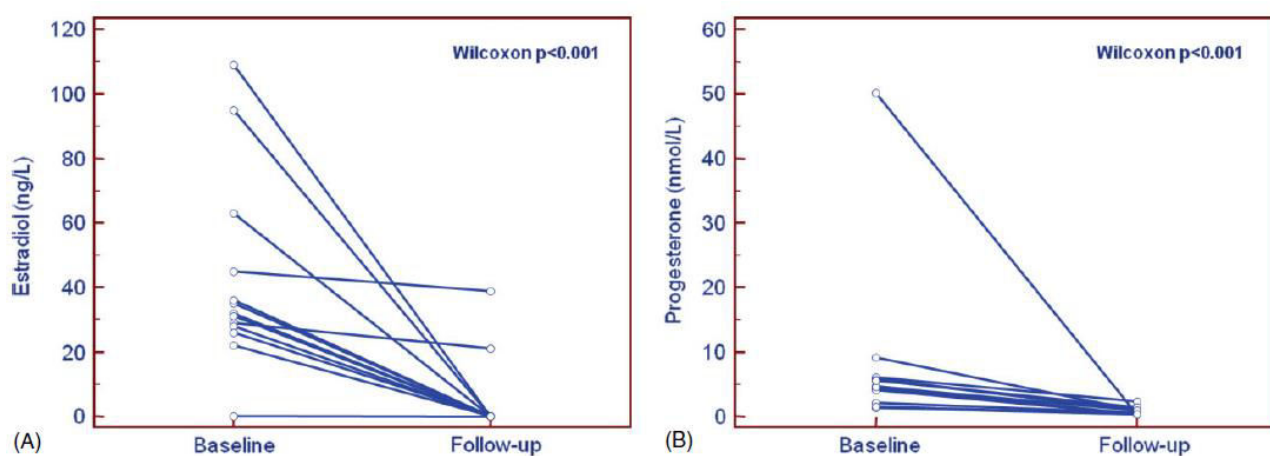


Ilustración 7. Concentración de estradiol (A) y progesterona (B) durante la fase aguda de hospitalización (Baseline) y en la revisión de los 6 años (Follow-up).²¹

Por este motivo y por la propia epidemiología del síndrome, (mayor afectación en mujeres post-menopáusicas) se hace necesario investigar más sobre el papel de los estrógenos, intentando crear estudios en los que solo se analicen las pacientes post-menopáusicas que tengan analíticas anteriores con niveles bajos de estrógenos y observando si estas cifras han aumentado durante la fase aguda del síndrome. Asimismo sería interesante realizar los estudios en mujeres en edad fértil para poder catalogar cual es la reacción con los niveles de estrógenos y su interferencia en el STT que sufren las mujeres jóvenes.

Conclusión fisiopatología

Como se ha podido comprobar, no se conoce realmente cual es el mecanismo fisiopatológico del STT. Es innegable que este síndrome tiene un cierto componente ambiental, que serían los factores estresantes psicológicos y los físicos, y orgánico. Igualmente es lógico pensar en la existencia de cierta predisposición genética

provocada entre otros por las alteraciones genéticas en el BAG3, las mutaciones de los receptores adrenérgicos y los cambios en sistemas que regulan el estrés oxidativo como el STAT3 o la catepsina D.

Así pues es probable que los papeles fundamentales del síndrome estén en manos del efecto tóxico de las catecolaminas, y de los factores vasoconstrictores que disminuyen el flujo coronario. Consiguiendo con ello los cambios morfológicos y del metabolismo que se producen.

Clínica

El STT tal cual se ha dicho antes, se da más en mujeres post-menopausicas, pero también en casi todas las series estudiadas o en todas, existe una pequeña proporción de casos que se dan en mujeres en edad fértil, pero no solo eso, sino que también se encuentran casos que se dan en el sexo masculino. En la mayoría de las veces se pueden encontrar un factor gatillo ya sea físico o psicológico, mas no en todos los casos existen estos factores precipitantes.²² *Ilustración 8 e Ilustración 9*

Endocrino Feocromocitoma Tirotoxicosis Crisis adisoninana Estado hiperosmolar hiperglucémico Hiponatremia Hipotiroidismo severo Enfermedad de Addison Deficiencia de la hormona adrenocorticotropina Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética	Síndrome de abstinencia por Drogas Terapia electroconvulsiva
Neurológico/Neurocirugía Emergencia neuroquirúrgica aguda Hemorragia subaracnoidea Crisis neuromusculares agudas Miastenia gravis aguda Síndrome de Guillian-Barré Convulsiones epilépticas Encefalitis límbica EVC	Gastrointestinal Colecistitis aguda Cólico biliar Pancreatitis aguda Diarrea-vómito severo Peritonitis
Respiratorio Exarcebación asmática Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Embolia pulmonar aguda Neumotórax	Infecciones Sepsis severa Babesiosis
Obstétricos Labor Aborto espontáneo	Cardiovascular Ecocardiograma de esfuerzo con dobutamina Colocación de marcapasos Cardioversión por fibrilación atrial
Psiquiátricos Ataques de ansiedad-pánico Atentado suicida	Hematológicos Transfusiones Púrpura trombocitopénica
	Quirúrgicos Inducción a anestesia general Intervenciones bajo anestesia local Colecistectomía Histerectomía Rinoplastia Cesárea Colonoscopia
	Consumo de drogas ilícitas Inyección de epinefrina Sobredosis de Nortriptilina Venlafaxina Albuterol Cocaína

Ilustración 8. Factores estresores físicos desencadenantes del STT.²²

Psicológicos	
Muerte o enfermedad de un familiar	Malas noticias
Tormentas	Problemas legales
Discusiones con personas del entorno	Accidentes
Hablar en público	Fiestas sorpresa
Perdidas económicas, negocios	Despidos
Cambio de residencia	Caída con imposibilidad de levantarse

Ilustración 9. Factores estresores psicológicos desencadenantes de STT.⁶

Los síntomas que se pueden encontrar en el STT son muy similares a los hallados en un IAM. La clínica es muy variada, existiendo: dolor torácico 70.3% (también puede ser dolor en la espalda y en los brazos, con o sin irradiación), cortejo vegetativo (49.5%), disnea (40%), palpitaciones (11.9%), síncope (8.2%), shock cardiogénico (4.2%), fibrilación ventricular (1.5%) y eyección ventricular disminuida (86%). Otras manifestaciones de las cuales no se tienen sus datos de frecuencia son: obstrucción del tracto de salida del ventrículo, paro cardíaco, edema agudo de pulmón, diaforesis, debilidad, tos, fiebre y ansiedad.^{1,2,4,5,6,10,11,22,23}

Ilustración 10

Frecuentes

Poco frecuente

Infrecuentes

Dolor torácico (70,3%)
Cortejo vegetativo (49,5%)
Disnea (40%)
Palpitaciones (11,9%)
Síncope (8,2%)
Shock cardiogénico (4,2%)
Fibrilación ventricular (1,5%)
Otros

Ilustración 10. Síntomas STT

En algunos estudios se ha podido observar que muchos de los pacientes con STT presentaban como comorbilidad síndromes psiquiátricos, entre los más frecuentes la depresión y la ansiedad crónica, por lo que muchos autores piensan que estas patologías puedan ser factores predisponentes.¹

Eshtehardi P et al. han creído observar como el STT puede tener una cierta relación estacional, puesto que en su estudio existían más casos de STT en invierno, mas de

momento, no se puede inferir dicha afirmación hasta que existan otros estudios que corroboren esa hipótesis.¹

Sintomatología después del ataque agudo de STT

Los pacientes después de haber sido diagnosticados presentan cierta ansiedad por la posibilidad de volver a tener una recurrencia del ataque agudo. De hecho algunos pacientes han sufrido algunos síntomas después del alta hospitalaria como dolor, disnea, astenia, malestar y algunos otros menos frecuentes.^{4,6,10}

Complicaciones del STT

Las mayores y más relevantes complicaciones del STT, se dan durante el ataque agudo o los 30 primeros días después del episodio, existiendo una tasa de estas de alrededor de un 19%. Algunas de estas son: la ruptura ventricular (0.2%), eventos cerebrovasculares (7.1%), isquemia o infarto de miocardio (1.7%), recurrencias, IC (13-23%), regurgitación mitral, muerte (0-7%) (los fallecimientos que se pueden dar a los 3 años del episodio agudo, se ha podido comprobar que es similar a los de SCASEST y SCACEST) y trombos ventriculares entre otros. Dependiendo de las series que se manejen y del tiempo de observación de los pacientes, los porcentajes de las complicaciones variaran.^{4,5,6,8}

Además se ha propuesto un score para predecir la posibilidad que tiene el paciente de sufrir IC durante el ingreso, esta gradación se fundamenta en la edad >70 años, el FEVI<40% y la existencia de un desencadenante físico.¹¹

Se ha observado que los hombres tienen una mayor predisposición de sufrir complicaciones más graves que las mujeres, entre el 13.7% y 6.3% respectivamente.²³

Formas clínicas

Como ya se sabe, el STT se caracteriza por producir una serie de alteraciones en las paredes miocárdicas del corazón. Dependiendo en que zonas se produzcan estas alteraciones, se podrán diferenciar las distintas formas clínicas del síndrome.^{1,4,5}

Ilustración 11

La forma clásica es la que primero se observó y la que da nombre al síndrome, puesto que es en la que al final de la sístole el corazón adquiere la forma de takotsubo. En esta forma predomina la hipocontractilidad en el ápex y en la zona medial del ventrículo izquierdo, con una hipercinesia en la base del ventrículo. Esta forma equivale a un 50-80% de los casos de STT.^{1,4,5}

El STT invertido se caracterizaría por hipercinesia apical e hipocinesia basal y en la zona medioventricular. Puede suponer el 40% dependiendo la serie que se consulte.^{1,4,5,23}

La medioventricular, donde las zonas hipercontractiles se hallan en la base y el ápex, y la región hipocontráctil es la parte medial del ventrículo.^{1,4,5,23}

Otras formas más infrecuentes son la biventricular, la focal y el STT del ventrículo derecho.^{1,4,5,23}

Recientemente se ha descrito un caso en el que se produjo la variante clásica y después la forma invertida.^{1,4,5,23}

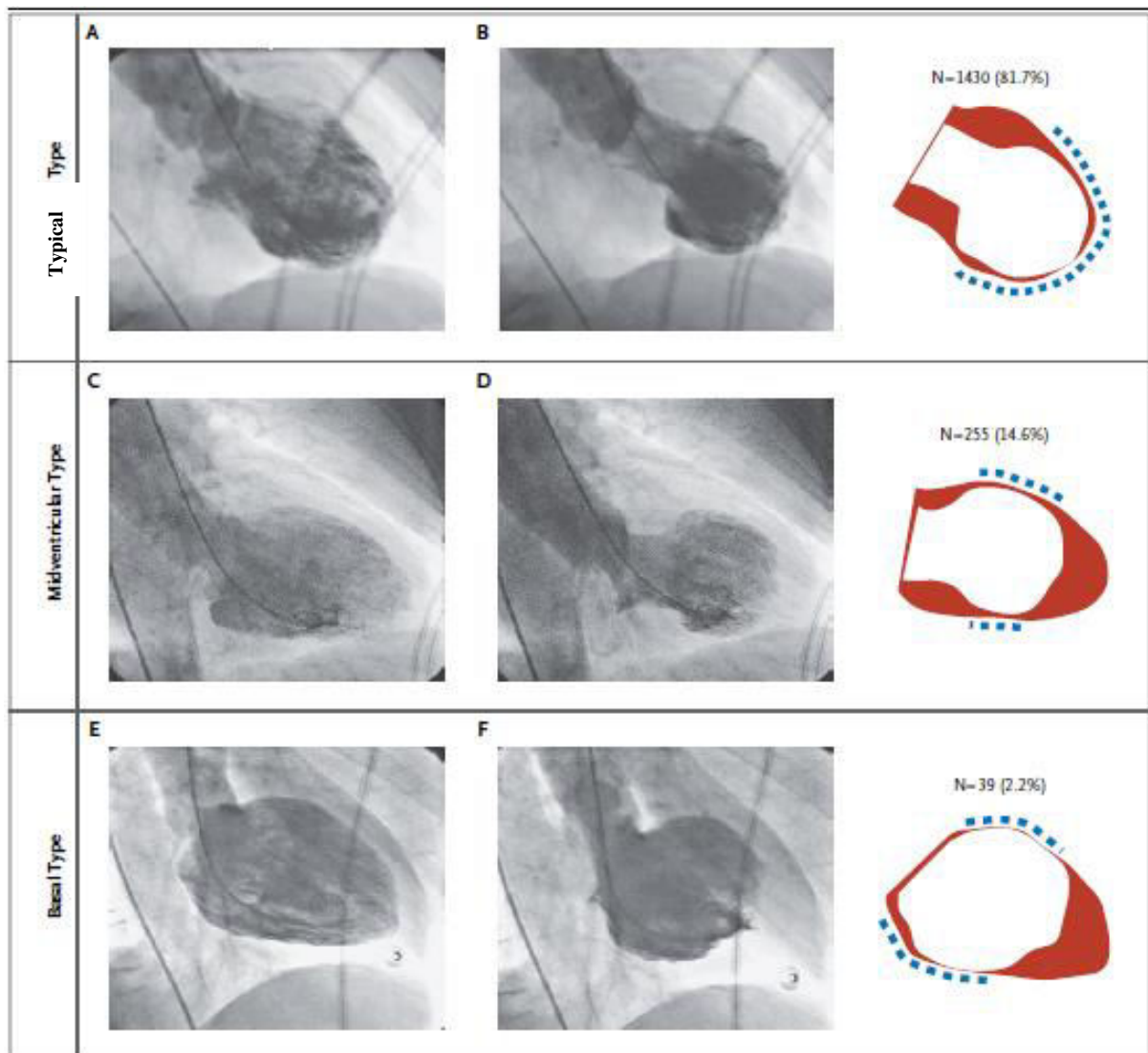


Ilustración 11. Variantes clínicas del STT. En la izquierda visión angiográfica, a la derecha representación. En la representación el rojo es la diástole, el blanco es la sístole y el punteado azul es la zona de afectación de la hipocontractibilidad.²³

Estas alteraciones de la motilidad no siguen el recorrido de una arteria coronaria concreta, por lo que es una forma de diferenciarlo del IAM. Además, las variaciones morfológicas, que adquiere el ventrículo, provocan una disminución de la fracción de eyección, pero esta se recupera rápidamente, e incluso la

Variantes	Prevalencia estimada
Apical con o sin variante en el ventrículo medio izquierdo (típica)	75-80%
Ventrículo medio izquierdo	10-15%
Invertido o basal	5%
Biventricular	Clínica <0.5%; resonancia magnética cardiaca 33%
Ventrículo derecho	Se desconoce
Preservación del vértice	Se desconoce
Variantes atípicas: global o focal	Se desconoce

morfología cardiaca se normaliza por completo entorno a los 74 días

después del episodio agudo.¹¹ Esto es una de las características más diferenciabiles del STT. *Ilustración 12*

Ilustración 12. Formas clínicas STT y su prevalencia.⁴

Diagnóstico

El reconocimiento de este síndrome es complejo, ya que se manifiesta como un síndrome coronario agudo. Pero no solo eso, sino también puede tener ciertas similitudes con una miocarditis. En 2004 se crearon unos criterios diagnósticos por la Clínica Mayo, estos fueron modificados en 2008, y actualmente son los más usados, pero no son los únicos, existiendo otras tablas de criterios diagnósticos.⁶ *Ilustración 13*

Criterios diagnósticos Clínica Mayo (2008) para Sd. Takotsubo	
1	Alteraciones transitorias de la contractilidad VI, con afectación apical o sin ella; extendiéndose más allá del territorio de una arteria coronaria determinada; ocasionalmente hay una situación estresante desencadenante, aunque no siempre
2	Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de rotura de placa aguda
3	Nuevas alteraciones en ECG (elevación del ST y/o inversión de la onda T) o elevación modesta de troponinas
4	Ausencia de feocromocitoma o miocarditis

Ilustración 13. Criterios diagnósticos Clínica Mayo 2008.⁶

Biomarcadores

Los biomarcadores son sustancias que produce el organismo. En el STT las que interesan más son las troponinas y la CK (creatininkinasa), que son sustancias de

daño y necrosis miocárdica, es decir se liberan cuando se destruyen los miocardiocitos. También se ha de analizar el BNP, que se altera cuando el corazón presenta una imposibilidad para eyectar la sangre, y por lo tanto cuando se altera la cantidad de sangre que circula.^{4,22}

Durante la fase aguda del STT las troponinas y la CK se muestran elevadas en los análisis del 90% de los pacientes, pero esta elevación es moderada, e incluso en algunas ocasiones la CK puede presentar niveles normales. En cuanto al BNP y el pro-BNP, es bastante infrecuente que en el STT no se encuentren elevadas (ya que al existir una disminución del flujo sanguíneo y la alteración de la motilidad, estas moléculas se encontraran elevadas, sobre todo si los pacientes presentan además una IC izquierda), por lo tanto se ha propuesto que estas últimas moléculas son de mayor ayuda para el diagnóstico que las troponinas, de hecho se han incluido como un criterio diagnóstico.⁴

Algunos autores han propuesto que las cifras bajas de BNP en la fase aguda podrían ser un indicador de mejor pronóstico que las cifras elevadas. El aumento de estos marcadores va descendiendo gradualmente, e incluso en ciertas series se han normalizado hacia el cuarto día.^{4,22}

Existen otros marcadores que normalmente en la práctica clínica no son de uso generalizado. Estos son las catecolaminas y los niveles de microARNs, que aunque pueden estar elevados, no en todos los pacientes se presentan elevados.⁴

Tetsuo Yamaguchi et al. pudieron observar que los niveles de los biomarcadores eran mayores en los pacientes con STT que presentaban alteración del QRS, sobre los que manifestaban un QRS normal. Aunque esta diferencia podría deberse al alzar ya que no fue significativamente estadística, por lo tanto sería necesario que en los subsiguientes estudios, los investigadores realicen esta comparación para así comprobar si el hallazgo de *Tetsuo Yamaguchi et al.* no es debido al azar.^{2,4,5,24,25,26}

Coronariografía y ventriculografía

La coronariografía es una prueba fundamental en el STT, pues permite diferenciarlo de los síndromes coronarios agudos. El hallazgo fundamental de la coronariografía en el STT es la normalidad del vaso coronario, es decir en la fase aguda del STT las arterias coronarias no suelen presentar trombos ni estenosis que sean significativos (no presentan una obstrucción mayor del 50%) para poder producir los síntomas, y esto es una de las diferencias que tiene con los síndromes coronarios agudos. Esta situación se ha podido constatar con el uso de ultrasonidos durante la

arteriografía. En dependencia de los distintos estudios que se consulten, la angiografía resultara normal en un 85% aproximadamente.^{1,4,5,6,27}

En algunas series se ha podido encontrar un 10% de pacientes con STT que presentaban como comorbilidad una enfermedad coronaria, pero este hallazgo se relaciona con pacientes de edad más avanzada. De hecho el presentar enfermedad de las arterias coronarias hace que el pronóstico sea más desfavorable, con mayor riesgo de muerte y de otros eventos adversos, de ahí que las repercusiones más graves se puedan observar en los pacientes más añosos y en los varones (teniendo estos mayor predisposición hacia las patologías de los vasos sanguíneos). En estos casos se podría pensar que las alteraciones ventriculares estarían provocadas por la reducción del flujo de la arteria afectada, pero el territorio de acción de la arteria no se corresponde con las zonas afectadas por el STT.^{4,22}

Con el uso de la ventriculografía se hace posible averiguar la función del ventrículo y la morfología del mismo, ergo es una prueba muy adecuada para objetivar las alteraciones en la contractibilidad de la pared del ventrículo, pero se debe de realizar en un espacio de tiempo breve,

ya que a las pocas horas del inicio de la fase aguda los cambios arquitecturales

FEVI inicial (%)	44,0 ± 12,2
FEVI en seguimiento (%)	62,9 ± 6,5

del STT comienzan a desaparecer, y se hace más complicado el diagnóstico del

síndrome. Como ya se ha mencionado alguna vez, durante periodo agudo la FEVI está disminuida alcanzando el rango de 47-70%, recuperándose en los días posteriores.^{2,4,5,6}

Ilustración 14.

Ilustración 14. FEVI en pacientes con STT.²

Ecocardiografía

Durante el ingreso hospitalario, una de las primeras pruebas que se han de realizar por su inocuidad y por su rapidez es la ecocardiografía transtorácica. Útil hasta el extremo, la ecografía es capaz de observar la morfología y complicaciones trombóticas o valvulopatías que puedan surgir, pero al optimizarse con el doppler se consigue, al igual que con la ventriculografía, hallar la FEVI.^{4,9}

En esta prueba se consigue observar de forma directa el miocardio y la variación



Ilustración 15. ECO transtorácica en STT forma clásica en fase de sístole.⁹

de la pared durante la fase aguda, mostrándose la forma de takotsubo en caso de que sea una presentación de la variante clásica, con la hipocinesia en la zona apical y medioventricular.^{4,9} *Ilustración 15.*

Resonancia magnética nuclear y TAC

La RMN es un recurso poderoso, puesto que ofrece unas imágenes con mayor detalle que la ecocardiografía, llegando a apreciar trombos con menor diámetro que los que se ven en la ECO. Además en los casos de STT del ventrículo derecho es la prueba que mejores imágenes nos ofrece. Asimismo durante la fase aguda, al cambiar a una ventana T2, se puede apreciar la existencia de edema transitorio (que

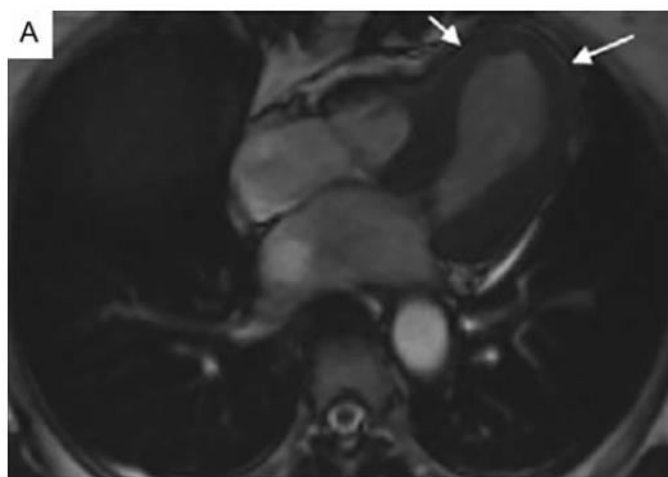


Ilustración 16. RMN en T2 donde se aprecia edema en el VI.⁹

desaparece cuando se normaliza las alteraciones contráctiles y los cambios del ECG) en las zonas con alteración de la motilidad.

Ilustración 16. También ofrece la posibilidad de conseguir diferenciar este síndrome de un IAM (puesto que no se aprecia un defecto de la perfusión miocárdica ni estenosis vascular) o de una miocarditis (en la cual se ve un retardo en

la captación de gadolinio por el miocardio, situación que no se produce en el STT).^{1,4,6}

Aunque es una prueba con una consistencia innegable que se debería usar en todos los pacientes, dado el alto costo que tiene, se ha propuesto que solo se utilice en los casos en que las otras pruebas no sean concluyentes.^{1,4}

El TAC coronario es una herramienta que proporciona unas imágenes excelentes del árbol vascular y no es invasiva, por lo que tiene un uso muy extendido para corroborar si hay estenosis en las arterias coronarias y poder diferenciar entre un síndrome coronario agudo de un STT.⁴

Imágenes por Radionucleotidos

La gammagrafía de perfusión normalmente es usada en aquellos casos en los que no se dispone de la RMN o que otras pruebas no han resultado determinantes. Si se usa I¹²³ (MIBG) se puede apreciar como presenta una reducción de su captación en

las zonas con los problemas contráctiles, siendo útil también en la identificación de un feocromocitoma ectópico, patología capaz de desencadenar un STT secundario.⁴

Gracias al PET con (F¹⁸) 2-fluoruro-desoxi-glucosa, se ha corroborado la existencia de anomalías en el metabolismo de la glucosa en zonas que están mal perfundidas.⁶

ECG

El electrocardiograma es una herramienta excesivamente útil, tanto por su rapidez como por la información que proporciona, por esta razón es de obligado cumplimiento realizar un ECG a todo paciente que acuda a urgencias por dolor torácico.

El STT como los síndromes coronarios agudos (SCA), cursan con alteraciones del ECG, aunque esta prueba sea capaz de ayudar en el diagnóstico diferencial de ambas patologías, en ocasiones no es posible diferenciar uno de otro solo por el ECG, por esa razón no se recomienda realizar únicamente el ECG y dar una impresión diagnóstica, si no que se tendrán que ejecutar otras pruebas para distinguirlos.^{4,5,9}

En el STT las alteraciones en el ECG que se pueden observar son la elevación del ST en derivaciones precordiales de V3 a V6, la depresión del ST, onda T invertida y profunda en varias derivaciones (estas son más profundas en el STT que en el IAM), ondas Q anteroseptales y laterales y alargamiento del QTc y PR en las 48 primeras horas y ondas U. El STT con ECG normal se da en algunas ocasiones, pero no es frecuente.^{4,5,9} *Ilustración 17*

Según va evolucionando el episodio agudo, se produce un descenso paulatino del ST y los pacientes presentan onda T invertida y profunda, que se acompaña del QTc alargado y disminución de la onda Q, al final del episodio solo un 10% persiste con ella. Esto se da por las diferencias de repolarización entre las zonas hipercinéticas y las hipocinéticas. El acortamiento del intervalo QT se produce a la vez que la normalización de las ondas T. Se suele empezar a normalizar el ECG a los 7-10 días del inicio del ataque agudo, pero siempre perdura durante más tiempo que las alteraciones de las paredes ventriculares.^{1,22}

La prolongación del QRS se ha asociado con mayores alteraciones en los biomarcadores, en la prolongación del QT y mayores tasas de eventos adversos. De hecho el fallo cardíaco y la mortalidad intrahospitalaria aumentan cuando hay

alteraciones de la duración del QRS, siendo un valor predictivo para el mal pronóstico del síndrome. Se piensa que la ampliación del QRS podría indicar daño celular en el STT.²⁴

Diferencias ECG entre STT y IAM

El alargamiento del QT es más común en el STT que en el IAM. En el caso del STT la elevación del ST en aVR es mucho más frecuente que en IAM. Al igual que antes la inversión de la onda T es más habitual en el STT, sobre todo si es como cambios aislados (sin que se den alteraciones en el segmento ST) en la onda T. Se ha observado como posiblemente exista una relación entre los estímulos de pánico con la elevación del segmento ST, puesto que en pacientes que se expusieron a situaciones de pánico o ansiedad presentaron un ST elevado en más ocasiones que otros pacientes con STT.²⁸

Diferencias ECG entre STT con elevación del ST y SCACEST

La T invertida se da en mayores ocasiones en el STT, sobre todo en las derivaciones laterales y anteriores, por eso la presencia de alteraciones aisladas en la onda T tienen un VPP 63%. Mientras que la elevación del ST en aVR (más frecuente en SCACEST que en

STT) en el STT tiene un VPP del 91%, si a esto se le suma elevación del ST en derivaciones

	STT	SCACEST
Genero frecuente	Mujer	Hombre
Segmento miocárdico	Zonas de varias arterias	Territorio de una arteria
Niveles de troponinas	Bajos	Altos
Recuperación del VI	Completa en poco tiempo	Variable
Mortalidad a largo plazo	Baja	Alta

anteroseptales (zona donde en más ocasiones se eleva el ST) se obtiene un VPP 100%.²⁸

Ilustración 18. Diferencias entre STT y SCACEST.¹

Ilustración 18

Por otro lado la elevación del ST en aVR junto con depresión de ST en V2, V3 y V4 es más característico del SCACEST, con un VPP del 100%.²⁸

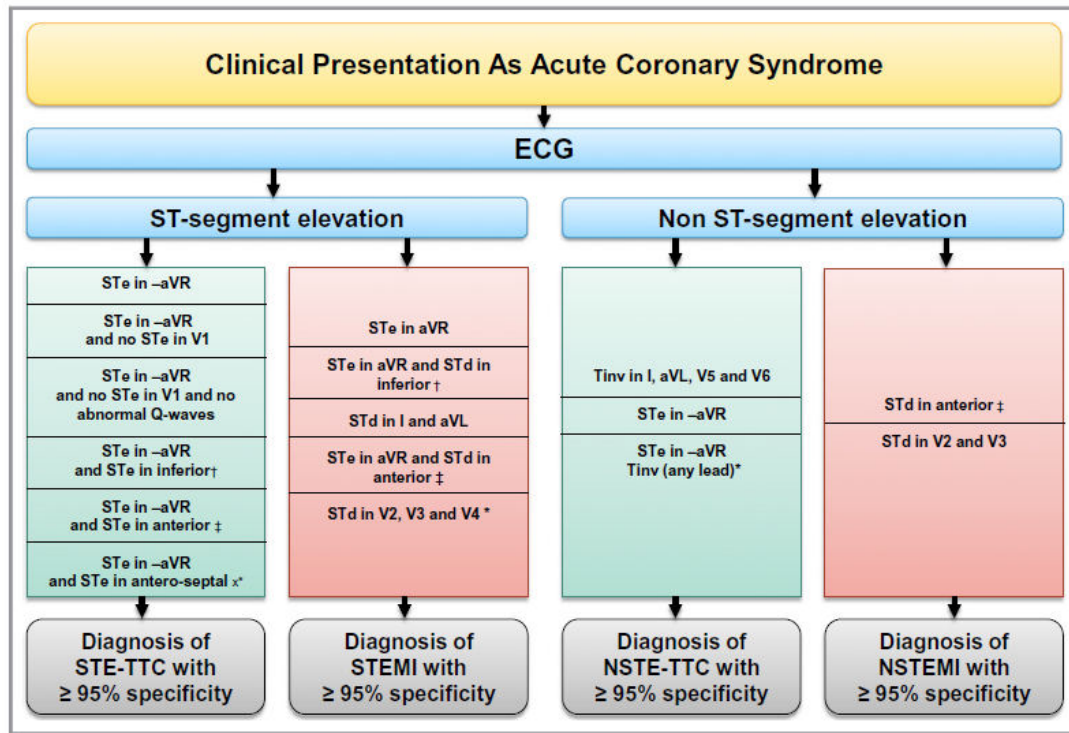


Ilustración 17. Algoritmo diagnóstico según ECG.²⁸

STT sin elevación del ST

En los STT donde no se eleva el ST, las ondas T negativas en V1 y positivas en aVR, son indicativas de STT.²⁸

El algoritmo diagnóstico que propone la Asociación Europea de cardiología se puede ver en *Ilustración 19*.²²

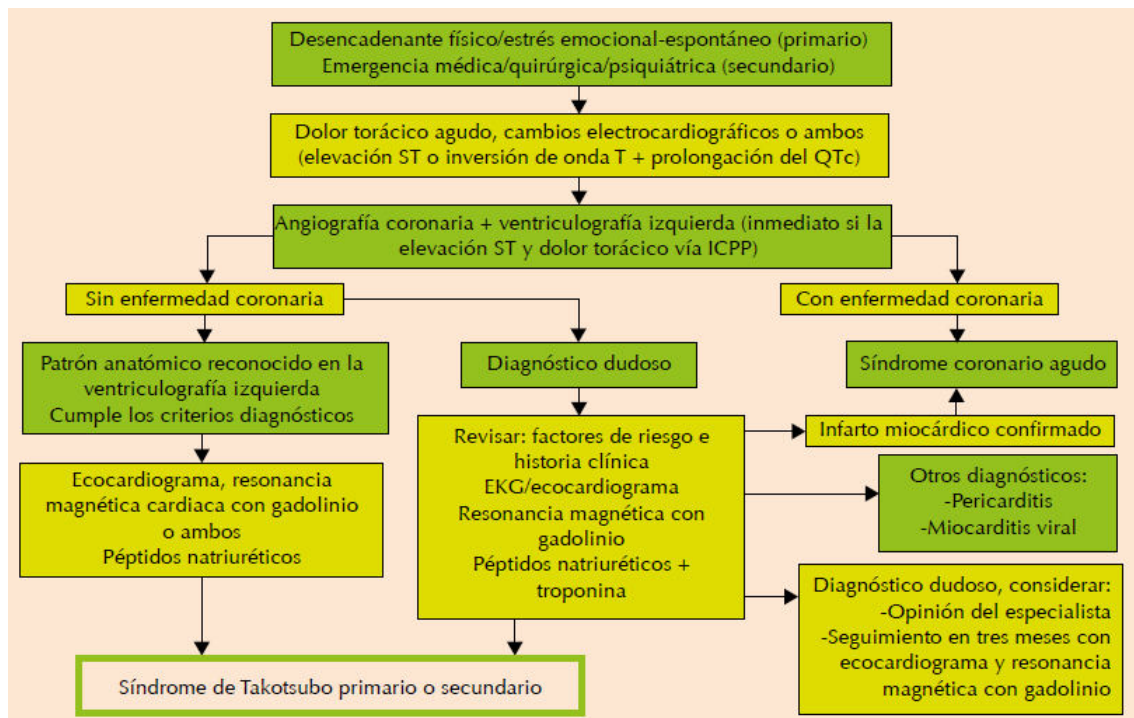


Ilustración 19. Algoritmo diagnóstico STT.²²

Hallazgos macroscópicos y microscópicos

Macroscópicamente no se ha encontrado anomalías estructurales importantes en el corazón, pero microscópicamente se producen varios cambios que ayudaran al facultativo a deliberar la posibilidad de que sea un STT la patología que afecta a su paciente.²⁹

Con la microscopía se pueden apreciar como los miocardiocitos se balonizan porque se dan depósitos de microgótulas de lípidos en las zonas hipocinéticas (como resultado de una disminución en la expresión de ApoB) y una gran cantidad de vacuolas de gran tamaño, que contienen en su interior productos de degradación y cuerpos de mielina. Estas vacuolas se asocian con alteraciones en el metabolismo proteico, y sirven como forma de protección frente a la apoptosis.^{26,29,30,31}

También se ha observado por histoquímica como existe una reducción de las proteínas contráctiles (actina y miosina) y visionado de bandas de contracción (hallazgo frecuente en el STT que no se da en los SCA) que surgen como consecuencia de la alteración en las proteínas contráctiles, pero no se hallan signos de necrosis.^{26,31}

Mitocondrias anormales por hinchazón de las crestas y rarefacción de la matriz mitocondrial, son otros hallazgos frecuentes.^{9,26}

Los núcleos que se han encontrado eran ovalados y en el centro de la célula. No se ha hallado daño en la membrana basal de los miocardiocitos, y tampoco núcleos electroluminiscentes, descubrimiento que es más típico en necrosis celular (como en el IAM).^{26,31}

El intersticio se presenta infiltrado por fibras de colágeno, macrófagos, linfocitos CD3, fibroblastos y fibronectina (que produce una mayor división entre las células cardíacas). Además las uniones intercelulares están reducidas, puesto que existe una pérdida de las gap junction, y junto a la fibronectina son los responsables del aumento en el espacio intercelular. A parte de estas alteraciones también se ha objetivado la existencia de edema que es más prominente en las zonas hipococontráctiles (no sigue la distribución de una arteria coronaria específica), este está asociado directamente y de forma proporcional a la afectación contráctil y a la disminución de la FEVI.^{26,31}

Ilustración 20.

Estos cambios celulares se cree que son debidos al efecto tóxico de las catecolaminas, puesto que provocan un aumento de los radicales libres que lesionan

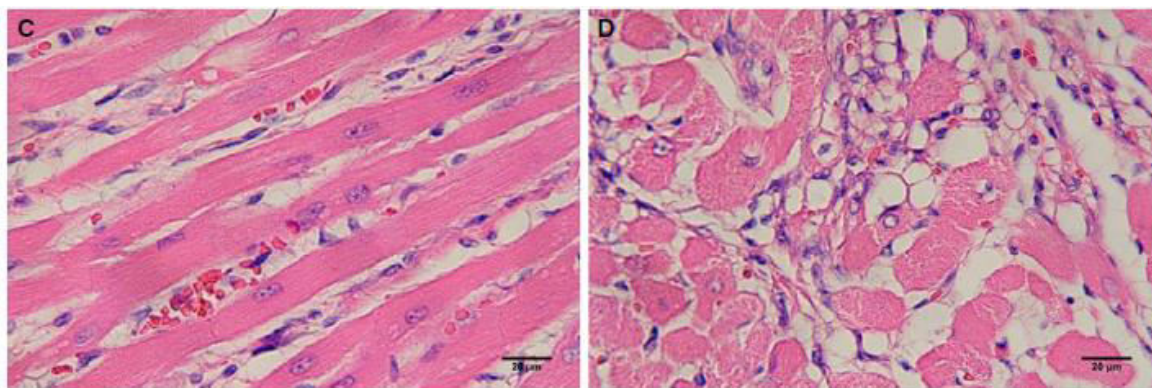


Ilustración 20. Tinción con H&E miocardiocitos en STT. (C. Edema intersticial) (D. Edema intersticial y balonización miocardiocitos).³¹

directamente las células, y también hacen que se dé un acumulo de fosfato cálcico en el interior de las mitocondrias. Y con la afectación mitocondrial se reducirá la capacidad de síntesis de ATP, ergo surgen las zonas hipocinéticas.^{26,31}

Como ya se ha mencionado anteriormente el STT se caracteriza por una pronta recuperación de las anomalías contráctiles que sufre el ventrículo, esta recuperación también se da a nivel microscópico, puesto que las proteínas estructurales y contráctiles del miocardiocito también se recuperan rápidamente.^{26,31}

Durante el periodo de recuperación si se realizan biopsias se podrá objetivar como los cardiocitos recuperan un tamaño normal y reducen considerablemente las vacuolas. Además en el intersticio la fibronectina disminuye considerablemente. Gracias al péptido natriurético cerebral y su efecto antiproliferativo de los fibroblastos, se delimita la extensión de la fibrosis, situación beneficiosa para que el ventrículo recupere su funcionalidad.^{26,31}

Pronóstico

En un primer momento se pensó que el STT tenía un pronóstico muy favorable, pero la realidad no es así del todo. Una gran parte de los pacientes con STT después de la fase aguda recuperan la motilidad y la función ventricular sin ningún tipo de secuela, pero una pequeña parte de estos pueden padecer alguna complicación o incluso permanecer de forma crónica con sintomatología (angina, disnea, palpitaciones o ansiedad entre otros), por lo que necesitaran una vigilancia activa por parte de su especialista.^{1,4}

Además algunos estudios reflejan que el pronóstico a largo plazo en cuanto a

Factores mayores de riesgo			Factores menores de riesgo		
Edad	>74 años	-	Edad	70-75	>70
Presión arterial sistólica(mmHg)	<110	>110	FEVI	35-45%	>45%
Edema pulmonar	Presente	Ausente	Factor estrés físico	Presente	Ausente
Síncopes	Presentes	Ausentes	BNP	>600 pg/ml	<600 pg/ml
FEVI	<35%	-	Pro-BNP	>2000 pg/ml	<2000 pg/ml
OFVI	>40 mmHg	Ausente o <40 mmHg	Estenosis coronaria	Presente	Ausente
Regurgitación mitral	Presente	Ausente	Inclusión biventricular	Presente	Ausente
Trombosis apical	Presente	Ausente	QTc	>500 mm	<500 mm
Ruptura de la pared VI	Presente	Ausente	Onda Q	Presente	Ausente
			Elevación persistente ST	Presente	Ausente

Ilustración 21. Factores de riesgo para complicaciones y mal pronóstico.⁴

similar al de los SCA, existiendo una mayor predisposición hacia complicaciones cardiovasculares en los varones y pacientes con factores precipitantes físicos.¹ Ilustración 21.

Tratamiento

No se dispone de estudios suficientes para crear un protocolo de tratamiento para generalizarlo a los pacientes, por lo que el tratamiento será individualizado y sintomatológico. Se podría dividir en dependencia del alto o bajo riesgo que presentase el paciente, pero como el STT se puede confundir con los SCA, cuando el

paciente acude a urgencias, ante los síntomas que presenta se le administra el tratamiento óptimo de los SCA, incluso antes de su diagnóstico definitivo. La anticoagulación se precisará en casos de arritmias u existencia de trombos.^{4,22}

En algunos estudios se ha propuesto que el tratamiento de mantenimiento se realice a costa de los β -bloqueantes e IECAS. El uso de los β -bloqueantes durante la fase aguda se ha comprobado empíricamente que mejoran la supervivencia, pero no protegen contra los cambios histológicos que se producen.¹¹ *Ilustración 22.*

Tratamiento en STT de bajo riesgo

En aquellos pacientes que presentan una FEVI >45% pueden ser ingresados durante la fase aguda para vigilancia ante posibles complicaciones, pero con un alta pronta.^{4,22}

En los que presenten FEVI del 35-45% y presenta alguna complicación, pueden ser utilizados los β -bloqueantes y los IECAS.^{4,22}

Si al alta el paciente exhibe un gasto cardiaco normal, se evitara los IECAS como tratamiento de mantenimiento, pero se realizará seguimiento durante los 6 meses siguientes.²²

Tratamiento en STT de alto riesgo

Se deberá monitorizar hasta 72 horas después del episodio agudo, e interrumpir los fármacos simpaticomiméticos.²²

Los β -bloqueantes (se prefieren de acción corta durante el episodio agudo) se administraran a aquellos que presenten taquiarritmias, bajo gasto cardiaco y obstrucción del tracto de salida del VI, también pueden ser administrados α -adrenérgicos, IECAS o vasodilatadores, para disminuir el gradiente de presión provocado por la obstrucción de la salida del VI. Se debe realizar despistaje de feocromocitoma y administración del tratamiento α y β bloqueante si fuese preciso.^{5,22}

En casos más graves como shock o FEVI <25% se podría optar por soporte mecánico (como el balón de contrapulsión), oxigenoterapia y administración de levosimendan, aunque en general los inotrópicos positivos están contraindicados por activación de los receptores adrenérgicos.^{1,4,6,22}

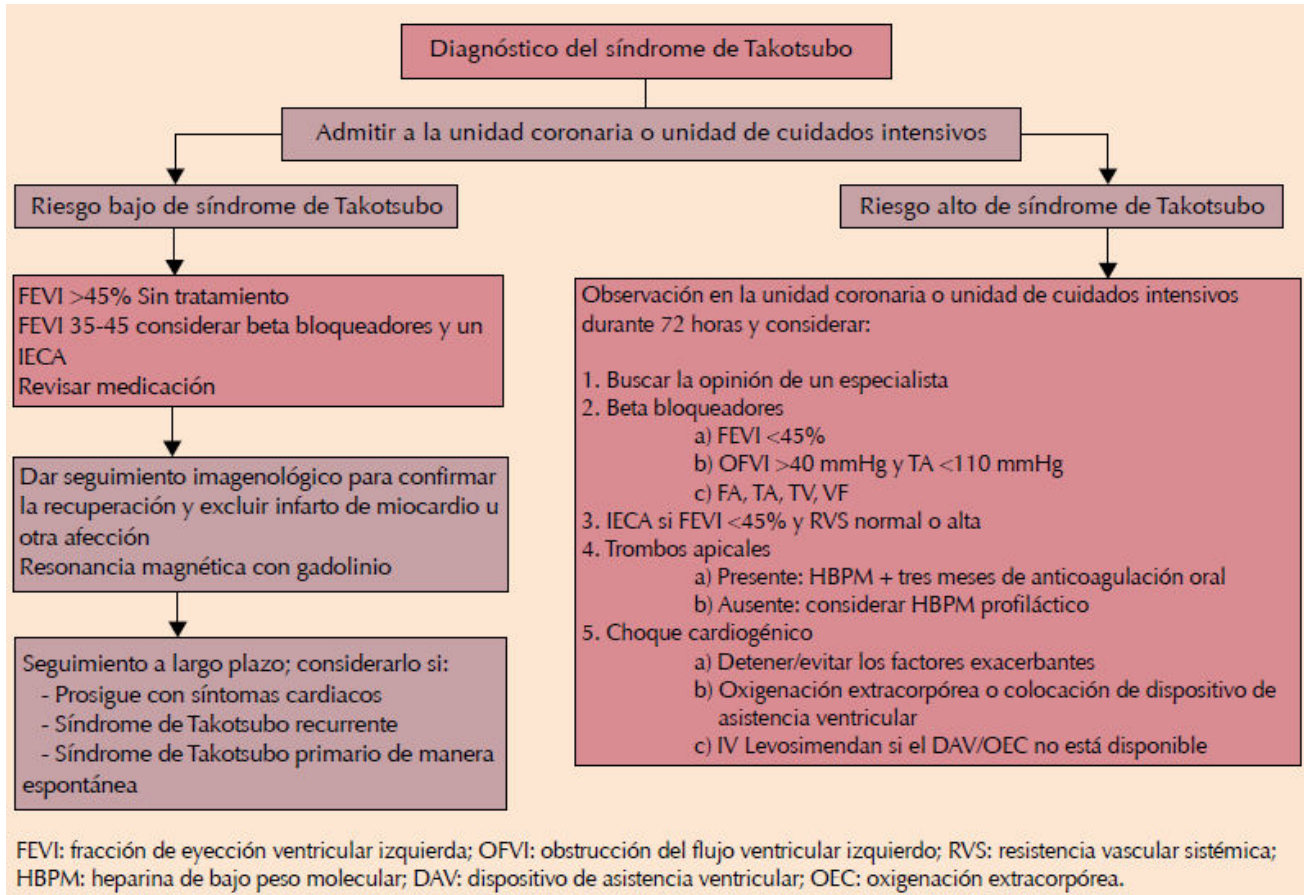


Ilustración 22. Manejo STT por estratificación del riesgo.²²

Conclusiones

El STT es una patología que no está bien definida. Su fisiopatología aún permanece sin desentrañar, pero se comienza a entrever el papel de las catecolaminas y algunos genes como el BAG3. Pero para poder comprender dicho síndrome se deberán de realizar más estudios.

Un dato fundamental en este síndrome es la existencia de factores desencadenantes, que pueden ser tanto físicos con psicológicos, prevaleciendo estos últimos aunque presentan peor desenlace los primeros. Por otro lado la prevalencia sobre el sexo femenino es innegable, aunque de momento se desconoce el motivo por el cual este sexo es el más afectado, se teoriza que los estrógenos pudiesen derivar el riesgo de padecer enfermedad cardíaca desde los SCA al STT.

El STT es un síndrome dinámico, que produce cambios en la morfología ventricular que al cabo de un breve lapso de tiempo retorna a la normalidad, y con ello la funcionalidad del VI.

Para su diagnóstico existen distintas pruebas complementarias que pueden ser de ayuda, entre ellas se encuentran la coronariografía (inexistencia de obstrucciones significativas de las arterias coronarias), la ventriculografía y ecografía (presentan la morfología que adopta el VI y calculan la FEVI), la RMN y el ECG.

En cuanto a las alteraciones microscópicas más relevantes están la vacuolización y balonización de las mitocondrias y de los miocardiocitos (dando como resultado la existencia de zonas hipocinéticas), la presencia de bandas contráctiles (típico del STT y no de los SCA) y núcleos no luminiscentes (al contrario que en el IAM). Al igual que las manifestaciones macroscópicas se recuperan, las microscópicas también lo hacen. Hallazgos importantes para el forense, puesto que es de las pocas formas de diagnosticarlo que tiene este profesional.

Por último el tratamiento del STT se realiza a base de β -bloqueantes e IECAS para los pacientes con una FEVI > al 35%. Mientras que en pacientes con peor situación clínica se puede emplear soporte mecánico, O^2 e inotropos positivos (si existiese shock cardiaco, pero no de forma habitual). El mantenimiento dependerá de la situación al alta.

Médico-legalmente es importante el diagnóstico puesto que de no diagnosticar bien no se establecerá la causa de la muerte correcta y por tanto las sentencias judiciales podrían invalidarse.

Bibliografía

1. Mejía-Rentería H, Núñez-Gil I. Takotsubo syndrome: Advances in the understanding and management of an enigmatic stress cardiomyopathy. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(7):413-424.
2. Núñez Gil I, Andrés M, Almendro Delia M, Sionis A, Martín A, Bastante T et al. Caracterización del síndrome de takotsubo en España: resultados del registro nacional RETAKO. *Revista Española de Cardiología*. 2015;68(6):505-512.
3. Figtree G, Bagnall R, Abdulla I, Buchholz S, Galougahi K, Yan W et al. No association of G-protein-coupled receptor kinase 5 or β -adrenergic receptor polymorphisms with Takotsubo cardiomyopathy in a large Australian cohort. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15 (7):730-733.
4. Lyon A, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood S et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2015;18 (1):8-27.
5. Rojas S, Lopera J. Cardiomiopatía de Takotsubo, el gran imitador del infarto

- agudo del miocardio. *Rev CES Med*. 2012;26 (1):107-120.
6. Nunez I, Luaces M, García-Rubira J. Cardiopatía de estrés o síndrome de Tako-Tsubo: conceptos actuales. *Revista Argentina de Cardiología*. 2009;77 (1):218-223.
7. Zhou J, Choe E, Ang L, Schnittger I, Rockson S, Tremmel J et al. Stress-induced cardiomyopathy associated with a transfusion reaction: A case of potential crosstalk between the histaminic and adrenergic systems. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16 (1):30-32.
8. Vitale C, Rosano G, Kaski J. Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2016;80:299-305.
9. Wagdy K, ElMaghawry M. Takotsubo cardiomyopathy: A potentially serious trap (Data from the International Takotsubo Cardiomyopathy Registry). *Global Cardiology Science and Practice*. 2015;2015(4):55.
10. Wallström S, Ulin K, Omerovic E, Ekman I. Symptoms in patients with takotsubo syndrome: a qualitative interview study. *BMJ Open*. 2016;6(10):e011820.
11. Núñez-Gil I, Molina M, Bernardo E, Ibañez B, Ruiz-Mateos B, García-Rubira J et al. Síndrome de tako-tsubo e insuficiencia cardíaca: seguimiento a largo plazo. *Revista Española de Cardiología [Internet]*. 2012 [cited 12 February 2017];65(11):996-1002. Available from: <http://www.revespcardiol.org>
12. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 4th ed. Barcelona: Masson; 2000: 240-243, 308.
13. Goodloe A, Evans J, Middha S, Prasad A, Olson T. Characterizing genetic variation of adrenergic signalling pathways in Takotsubo (stress) cardiomyopathy exomes. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):942-949.
14. Sharkey S, Maron B, Nelson P, Parpart M, Maron M, Bristow M. Adrenergic receptor polymorphisms in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2009;53(1):53-57.
15. d'Avenia M, Citro R, De Marco M, Veronese A, Rosati A, Visone R et al. A novel miR-371a-5p-mediated pathway, leading to BAG3 upregulation in cardiomyocytes in response to epinephrine, is lost in Takotsubo cardiomyopathy. *Cell Death and Disease*. 2015;6(10):e1948.
16. de Vasconcelos F, Martins C, de Queiroz O, Façanha J. Síndrome del Corazón Roto (Síndrome de Tako-Tsubo) Inducido por Ecocardiograma de Esfuerzo con Dobutamina. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):e4-e6.
17. Oliveri V. Relación entre el consumo de cocaína y el desarrollo de enfermedad coronaria en pacientes jóvenes. *Revista Conarec*. 2014;30(125):152-166.
18. Castroseiros E, Penas M, Castro A. Cocaína y corazón. *Revista Española de Cardiología [Internet]*. 1998 [cited 25 February 2017];51(1):396-401. Available from: <http://www.revespcardiol.org>
19. Guyton A, Hall J. Guyton & Hall, tratado de fisiología médica. 12st ed. Barcelona: Elsevier España; 2011:101-109.
20. Pocock G, Richards C, Madero García S. *Fisiología humana*. 1st ed. Barcelona: Masson; 2005: 490-494.
21. Brenner R, Weilenmann D, Maeder M, Jörg L, Bluzaité I, Rickli H et al. Clinical Characteristics, Sex Hormones, and Long-Term Follow-Up in Swiss Postmenopausal Women Presenting With Takotsubo Cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2012;35(6):340-347.
22. Morales-Hernández A, Valencia-López R, Hernández-Salcedo D, Domínguez-Estrada J. Síndrome de Takotsubo. *Med Int Méx*. 2016;32(4):475-491.
23. Templin C, Ghadri J, Diekmann J, Napp L, Bataiosu D, Jaguszewski M et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(10):929-938.
24. Yamaguchi T, Yoshikawa T, Isogai T, Miyamoto T, Maekawa Y, Ueda T et al. Predictive Value of QRS Duration at Admission for In-Hospital Clinical Outcome of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2017;81(1):62-68.
25. Chlus N, Cavayero C, Kar P, Kar S. Takotsubo Cardiomyopathy: Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2016;8(6):e649.
26. Nef H, Mollmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2456-2464.
27. Yayehd K, N'da N, Belle L, Bataille V, Hanssen M, Leddet P et al. Management of Takotsubo cardiomyopathy in non-academic hospitals in France: The Observational French SyndromEs of TakoTsubo (OFSETT) study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2016;109(1):4-12.
28. Frangieh A, Obeid S, Ghadri J, Imori Y, D'Ascenzo F, Kovac M et al. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy

- and Myocardial Infarction. Journal of the American Heart Association. 2016;5(6):e003418.
- 29.** Pascual I, Abó A, Piqué M. Hallazgos histológicos en el síndrome de takotsubo. Revista Española de Cardiología. 2015;68(7):625.
- 30.** Chacón L, Valerio M. Miocardiopatía por estrés como causa de muerte súbita durante un asalto: presentación de un caso y revisión del tema. Medicina Legal de Costa Rica. 2011;28(2).
- 31.** Sachdeva J, Dai W, Kloner R. Functional and Histological Assessment of an Experimental Model of Takotsubo's Cardiomyopathy. Journal of the American Heart Association. 2014;3(3):e000921-e000921.