

SÍNDROME DE TAKOTSUBO

EXPERIENCIA EN TRES INSTITUCIONES DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA

LAURA FORTUNA¹, EDUARDO MOREYRA (H)¹, LILIAN HAMITY², LUIS ALDAY²,
ALEJANDRO CONTRERAS³, MIGUEL TIBALDI¹, EDUARDO MOREYRA¹

¹Servicio de Cardiología, Sanatorio Allende, ²Servicio de Cardiología, Hospital Aeronáutico,
³Servicio de Cardiología, Hospital Privado, Córdoba, Argentina

Resumen Takotsubo es una miocardiopatía adquirida que se caracteriza por la aparición transitoria de acinesia o discinesia antero-apical del ventrículo izquierdo, síntomas y cambios electrocardiográficos que simulan un síndrome coronario agudo, leve elevación de enzimas cardíacas y coronarias sin lesiones ateroscleróticas significativas. Afecta predominantemente a mujeres post menopáusicas y frecuentemente es precedido por situaciones de estrés físico o psicológico. La fisiopatología no ha sido completamente dilucidada pero existe consenso sobre el papel central de la descarga masiva de catecolaminas, secundaria a dichas situaciones de estrés, como mecanismo desencadenante. Se presentan 32 casos diagnosticados en tres instituciones de Córdoba. La edad promedio fue 61 años, el 28 (88%) fueron mujeres, y todos se presentaron simulando síndromes coronarios agudos. Doce pacientes (37.5%) evolucionaron con insuficiencia cardíaca y dos (6%) desarrollaron *shock* cardiogénico. La función ventricular se normalizó más rápidamente que los cambios electrocardiográficos. La tasa de recurrencia fue del 25%. El pronóstico fue benigno, ya que solo se produjo una muerte como consecuencia de una recidiva. Estos hallazgos son, en general, similares a los publicados en la literatura. También se analizaron recientes progresos sobre la fisiopatología de esta miocardiopatía que permitieron desarrollar un planteo racional de tratamiento.

Palabras clave: Takotsubo, miocardiopatía, discinesia apical

Abstract *Takotsubo Syndrome: experience in three institutions of Cordoba City.* Takotsubo Syndrome is an acquired cardiomyopathy characterized by a transient left ventricular antero-apical asynergy or disynergy (apical ballooning), symptoms and electrocardiographic changes are suggestive of an acute coronary syndrome, moderate cardiac enzymatic release and absence of significant atherosclerotic lesions in coronary arteries. It predominantly affects postmenopausal women and it is frequently preceded by situations of physical or psychological stress. The physiopathology is not completely understood but there is consensus that it is triggered by a surge of catecholamines consequent to the aforementioned stress conditions. The study of 32 cases diagnosed at three medical institutions in Córdoba, Argentina, is reported. The mean age was 61 years, and 28 were female. All cases simulated acute coronary syndromes. Congestive heart failure developed in twelve cases (37.5%) and two patients (6.3%) developed cardiogenic shock. The left ventricular function normalized more rapidly than the electrocardiographic changes. The recurrence rate was 25%, the prognosis was benign considering that only one death occurred following a relapse. In general the findings are similar to previously published studies. Recent advances in the comprehension of the physiopathology of this cardiomyopathy gave way to the development of a rational therapeutic approach.

Key words: Takotsubo, cardiomyopathy, apical ballooning, normal coronaries

La miocardiopatía Takotsubo (MT), también conocida como dilatación apical transitoria del ventrículo izquierdo o miocardiopatía por estrés, fue inicialmente descrita por investigadores japoneses en la década del 90¹⁻⁶. Actualmente es reconocida como una miocardiopatía adquirida y transitoria que consiste en hipocinesia, acinesia o discinesia segmentaria del ventrículo izquierdo (VI), generalmente afectando los segmentos apical y medio en

una extensión que excede el área de distribución de una sola arteria coronaria. En estos pacientes la región basal del VI suele ser hipercontráctil⁷⁻⁹. Al final de la sístole, la combinación de la base hipercontráctil y la dilatación de la zona medio-apical del VI lo asemeja al recipiente que los pescadores japoneses emplean para atrapar pulpos, llamada Takotsubo (tako: pulpo, tsubo: trampa), que explica el nombre inicialmente empleado para describir esta miocardiopatía¹.

Habitualmente se presenta como un síndrome coronario agudo con dolor precordial, alteraciones isquémicas en el electrocardiograma (ECG) y una elevación moderada de enzimas cardíacas⁷⁻⁹. La cinecoronariografía muestra

Recibido: 11-VI-2013

Aceptado: 29-X-2013

Dirección postal Dra. Laura Fortuna, Sanatorio Allende, Obispo Oro 42, 5000, Córdoba Capital, Argentina

e-mail: laufortuna@hotmail.com

arterias sanas o aterosclerosis no significativa⁷⁻⁹. La mayoría de los casos son precedidos por estrés emocional o físico y afectan predominantemente a mujeres postmenopáusicas⁷⁻⁹. La disfunción ventricular y las alteraciones electrocardiográficas retornan a la normalidad en un lapso de días a meses. Si bien el pronóstico es benigno, en el periodo agudo pueden producirse arritmias graves e insuficiencia cardíaca, incluyendo edema agudo de pulmón y *shock* cardiogénico^{7,8}. También puede complicarse con la aparición de obstrucción dinámica del tracto de salida del VI e insuficiencia mitral aguda provocada por el movimiento anterior sistólico de la válvula mitral, como ocurre en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva^{3,10,11}. El ventrículo derecho a veces está involucrado por una disfunción sistólica similar a la del VI¹². El objetivo de este trabajo fue describir la experiencia con esta miocardiopatía en 32 pacientes provenientes de tres instituciones de la ciudad de Córdoba, para compararla con otras series de la literatura y analizar los progresos recientes efectuados en la comprensión de la fisiopatología de esta entidad.

Materiales y métodos

En forma retrospectiva se evaluaron los cateterismos cardíacos realizados en pacientes con diagnóstico presuntivo de síndrome coronario agudo en tres instituciones de nuestro medio, en el período comprendido entre enero de 2002 y diciembre del 2012. Aquellos que mostraron disfunción sistólica segmentaria del ventrículo izquierdo sin correlación anatómica coronaria, fueron evaluados para determinar si cumplían los criterios diagnósticos de Takotsubo según la definición modificada de la Clínica Mayo⁹. Dichos criterios fueron: 1) presentación sugestiva de síndrome coronario agudo por clínica y/o cambios isquémicos electrocardiográficos, 2) hipocinesia, acinesia o discinesia segmentaria del ventrículo izquierdo en presencia de coronarias sin evidencia de aterosclerosis o con lesiones $\leq 50\%$ sin hallazgos sugestivos de ruptura de placa y 3) reversibilidad comprobada de las alteraciones funcionales del ventrículo izquierdo y mejoramiento de los cambios electrocardiográficos.

Se excluyeron aquellos con antecedentes de miocardiopatías, infarto de miocardio o revascularización coronaria previa, pacientes internados con accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, hemorragia subaracnoidea o traumatismo de cráneo y con diagnóstico de feocromocitoma. En los que cumplieron los criterios de inclusión se analizaron las características demográficas, síntomas de presentación, factores desencadenantes, laboratorio, características angiográficas, evolución electrocardiográfica y ecocardiográfica, tratamiento y evolución clínica.

Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias relativas. Las variables mensurables con distribución no paramétrica fueron expresadas como mediana \pm rango y las variables continuas con distribución paramétrica se presentaron como media \pm desvío estándar. Se utilizó para realizar los cálculos estadísticos *Microsoft Excell*, *Instat* y *Open Epi*.

Resultados

Se identificaron 32 pacientes que se ajustaron a los criterios de inclusión, de los cuales 28 fueron mujeres, con una

mediana de edad de 61 años (rango 37 a 80 años). La incidencia de factores de riesgo cardiovascular fue similar a la habitualmente observada en pacientes con enfermedad coronaria (Tabla 1). La presentación clínica más frecuente fue angina de pecho, seguida de disnea. Un paciente fue asintomático y el diagnóstico se realizó por la aparición de cambios electrocardiográficos isquémicos. Los factores desencadenantes emocionales fueron discusión familiar en 9 casos, muerte de un familiar en 1 y estrés laboral en 5 pacientes. Los desencadenantes físicos fueron sepsis en 2, postquirúrgicos en 3, infecciones graves en 2, abdomen agudo en 2, cardioversión eléctrica de fibrilación auricular paroxística en 2, y SPECT con dobutamina en 1 paciente. En 5 pacientes no se pudo identificar un factor desencadenante. La mediana de tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la presentación a la consulta fue de 2 horas (rango 0 a 72 h).

Los hallazgos electrocardiográficos al ingreso, en orden decreciente fueron supradesnivel del segmento ST (Fig. 1A), inversión de onda T, e infradesnivel del ST. Durante la hospitalización se observó evolución de las alteraciones electrocardiográficas con la aparición de ondas T negativas profundas y simétricas asociadas con prolongación del período QTc (Fig. 1B). Todos los pacientes tuvieron curva de CPK positiva, o elevación leve a moderada de la troponina T inferiores a lo esperado sobre la base de la extensión del miocardio involucrado. El diagnóstico presuntivo inicial fue síndrome coronario agudo en todos los casos, por ser criterio de inclusión, pero en un tercio de los casos el diagnóstico presuntivo alternativo fue miocarditis.

TABLA 1.- Características clínicas de 32 pacientes estudiados

<i>Variables</i>	
Edad, años, media (rango)	61 (37-80)
Sexo femenino	28
Hipertensión	22
Dislipemia	15
Diabetes	7
Tabaquismo	10
<i>Presentación Clínica</i>	
Angina de pecho	24
Disnea	3
Shock	2
Palpitaciones	1
Asintomáticos	2
<i>Factores Desencadenantes</i>	
Emocional	15
Físico	11
Desconocido	6
Tiempo de inicio de síntomas y consulta	2 (0-72h)
Troponina T (mediana, rango)	0.23 (0.01-1.25)
Troponina T US (mediana, rango)	396 (35-770)

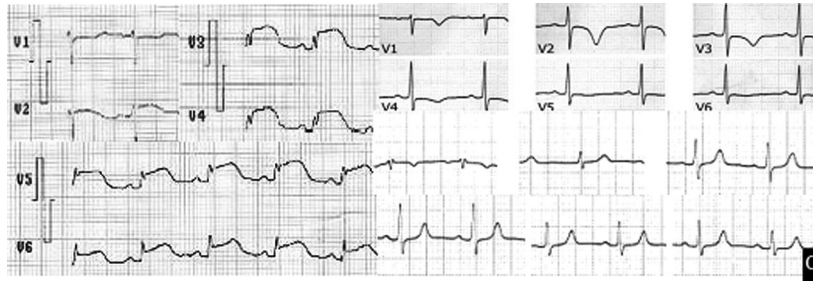


Fig. 1.- ECG: A) supra desnivel del segmento ST anterior, B) evolución a T negativa, C) normalización ondas T.

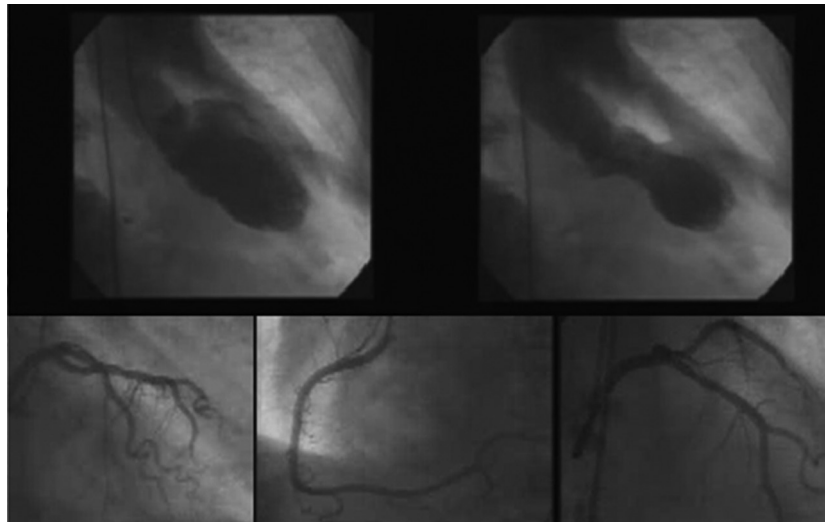


Fig. 2.- Ventriculograma y coronariografía. Se observa en las imágenes superiores ventriculograma con morfología típica de Takotsubo medio-apical y en las inferiores la presencia de coronarias normales.

La coronariografía mostró arterias sin evidencia de aterosclerosis en 69% de los casos, y el 31% restante mostró aterosclerosis leve pero sin evidencia de ruptura de placa o presencia de trombos. La fracción de eyección (FE) mediana inicial por ventriculograma (Fig. 2) o ecocardiograma (Fig. 3) fue del 45% (rango 10 a 60%) y el patrón de alteración de la motilidad parietal abarcó los segmentos medio y apical del ventrículo izquierdo en todos los casos, excepto en un paciente en el cual se encontró una forma atípica global (Tabla 2). Cuatro tuvieron insuficiencia mitral leve y uno moderada en el ecocardiograma inicial. No se detectaron casos de obstrucción del tracto de salida del VI ni compromiso del ventrículo derecho. Doce casos evolucionaron durante la internación con insuficiencia cardíaca y dos presentaron *shock* cardiogénico. Hubo una gran variación en los días de estadía (mediana 6, rango entre 2 a 27 días) debido a que en algunos casos el Takotsubo ocurrió como consecuencia de estrés físico causado por otras enfermedades orgánicas como sepsis, periodos postquirúrgicos no cardíacos complicados, etc. En nues-

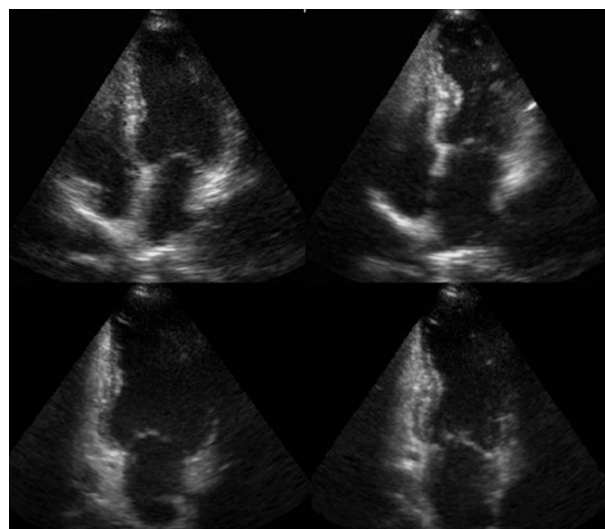


Fig. 3.- Ecocardiograma. Takotsubo medio-apical, en las imágenes superiores se observa en vista de 4 cámaras y en las inferiores 2 cámaras.

TABLA 2.– Métodos complementarios evaluados para el diagnóstico

Variables	
<i>Patrón de Disfunción Ventricular</i>	
Medio-apical	31
Medio	–
Invertido o basal	–
Apical estricto	–
Atípico (global)	1
<i>ECG al ingreso</i>	
Elevación del ST	13
Depresión del ST	4
Onda T negativa	15
<i>ECG al alta</i>	
Normalización	5
Persistencia de onda T negativa	28
<i>Ecocardiograma</i>	
FE inicial (mediana, rango)	45% (10-60%)
FE al alta (mediana, rango)	60% (50-71%)
Insuficiencia Mitral moderada	1
Obstrucción del Tracto de Salida VI	0
Compromiso VD	0
<i>Cinecoronariografía</i>	
Sin evidencia de aterosclerosis	22
Lesiones leves	10

TABLA 3.– Evolución y tratamiento de los pacientes estudiados

Variables	
<i>Evolución</i>	
Insuficiencia cardíaca	12
Requerimiento de inotrópicos	9
Shock cardiogénico	5
Requerimiento de balón de contrapulsación	2
Requerimiento de ventilación mecánica	6
Recurrencia total	8
Recurrencia a 30 días	3
Recurrencia al año	4
Recurrencia después del 1er año	4
Muerte por Takotsubo	1
<i>Medicación al alta</i>	
IECA-ARAI	24
Estatinas	15
Beta-bloqueantes	21
Aspirina	23

tros enfermos, la función ventricular se normalizó más rápidamente que las alteraciones electrocardiográficas. En el momento del alta la FE evaluada por ecocardiograma mejoró sustancialmente o se normalizó en todos (FE mediana 60%, con rango entre 50% y 71%). Las alteraciones electrocardiográficas, en cambio, se normalizaron

durante la hospitalización en solo el 16%, quedando 84% de los pacientes con ondas T persistentemente negativas al momento del alta. La normalización completa de las ondas T ocurrió en la mayoría de los casos al cabo de pocas semanas o meses del evento inicial (Fig. 1C).

Al ingreso los pacientes recibieron tratamiento convencional para síndrome coronario agudo, consistente en anticoagulantes intravenosos, antiplaquetarios, bloqueantes beta, estatinas y nitritos. Durante el período de hospitalización en 7 casos fueron tratados con inotrópicos (dopamina, dobutamina o milrinona) y diuréticos por haber evolucionado con insuficiencia cardíaca. Seis requirieron ventilación respiratoria mecánica y dos la utilización de balón de contrapulsación aórtica (Tabla 3). El tratamiento farmacológico en el momento del alta incluyó la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina en 24 casos, bloqueantes beta en 21, estatinas en 15 y aspirina en 5. Se recomendó tratamiento psicológico a 5 pacientes. No hubo eventos cardioembólicos y ninguno recibió anticoagulantes orales para prevenirlos. Ocho sufrieron recidivas. Dos de ellas ocurrieron dentro del mes del alta, y dos entre el mes y el año de seguimiento (el primero relacionado a estrés físico, y el segundo a estrés emocional) uno de los cuales falleció súbitamente en su domicilio luego de experimentar dolor precordial similar al de la internación inicial. Cuatro sufrieron recidiva después del primer año de evolución y se relacionaron con episodios de estrés emocional. Tres fallecieron durante el seguimiento debido a causas no cardíacas (media de seguimiento 4 ± 2.5 años).

Discusión

Esta serie muestra que la presentación y evolución de esta miocardiopatía en nuestra población es similar a las descritas en la literatura internacional^{3-6, 10-17}. Como en otras experiencias, el 88% de los casos ocurrió en mujeres postmenopáusicas con un promedio etario de 62 años. El síntoma más frecuente fue dolor precordial, pero un paciente no presentó síntomas y se llegó al diagnóstico debido a la aparición de cambios isquémicos en el ECG. El compromiso de los segmentos medio y apical del ventrículo izquierdo fue el patrón prevalente. No se encontraron variedades de Takotsubo inverso, ni medio, que son presentaciones infrecuentes descritas en publicaciones de casos aislados¹⁸. Un enfermo presentó hipocinesia global del VI, como puede verse en pacientes con sepsis, pero tuvo como factor desencadenante una emoción violenta y no presentaba enfermedad subyacente. La biopsia endomiocárdica de este paciente reveló la presencia de bandas de contracción, sin evidencia de miocarditis. La evolución fue favorable con pronta recuperación de la función sistólica normal. Al igual que en otras series, la FE en la fase aguda estaba moderada o gravemente deprimida,

y aproximadamente 12 evolucionaron con insuficiencia cardíaca^{7, 10, 11}. En el ECG predominó la elevación del segmento ST, sobre todo en la cara anterior, aunque hubo casos que afectaron la cara inferior. También se presentaron pacientes con infradesnivel del segmento ST y T negativas. No se detectaron en nuestros enfermos ondas Q transitorias, descritas en otros estudios^{3, 5, 6, 10, 11, 14, 15, 17}.

En concordancia con descripciones previas, las ondas T se invirtieron durante la evolución temprana, lo que se asoció con una prolongación transitoria del período QTc que puede facilitar la ocurrencia de taquicardias ventriculares^{7, 8}. Sin embargo, en esta serie no se produjeron arritmias significativas. Tampoco hubo casos de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, trombosis intraventriculares ni compromiso ventricular derecho^{3, 10, 11}.

La disfunción ventricular mostró una rápida evolución, mientras que las alteraciones del ECG mejoraron más lentamente y se observaron solo 5 trazados normales en el momento del alta. El pronóstico de esta enfermedad es benigno, ya que solo un paciente murió durante una recidiva a los dos meses del alta^{7, 8}. Los otros 3 que fallecieron durante el seguimiento lo hicieron por causas extracardíacas. A pesar de recibir tratamiento al alta, 8 tuvieron recurrencias, de los cuales, uno de sexo masculino, falleció súbitamente en su domicilio y otros 7 requirieron re-internación con un curso similar al de la presentación inicial. No se pudieron identificar factores predictores de recurrencia y el tratamiento con bloqueantes beta no tuvo efectos preventivos. La tasa de recidivas fue mayor que la mencionada en la literatura, que ha oscilado entre 0 y 16%^{3, 10, 11}.

A pesar de que el conocimiento de esta cardiopatía se ha extendido considerablemente en la última década, sus mecanismos fisiopatológicos no han sido aún completamente dilucidados. Cualquier hipótesis debería conciliar la transitoriedad de la miocardiopatía, el patrón medio-apical de la disfunción ventricular izquierda que no respeta la anatomía coronaria, la relación con episodios de estrés psicológico o físico y la elevada prevalencia en mujeres, generalmente postmenopáusicas.

En la actualidad se cree que el síndrome es causado por un atontamiento miocárdico agudo del ventrículo izquierdo precipitado por niveles elevados de catecolaminas liberadas durante episodios de estrés^{19, 20}. Los niveles de catecolaminas en sangre, en los primeros 2 días de evolución, son significativamente más elevados que los observados en pacientes con infarto agudo de miocardio en clase Killip III²¹. Además, son numerosos los ejemplos de Takotsubo producidos por la administración de catecolaminas o agonistas beta adrenérgicos, incluyendo la inyección de dobutamina con fines diagnósticos, como ocurrió en un paciente de esta serie^{21, 22}.

Se han postulado varios mecanismos por los cuales el exceso de catecolaminas podría producir el atontamiento miocárdico que caracteriza a esta miocardiopatía.

1) Las catecolaminas podrían producir espasmos generalizados de las arterias coronarias epicárdicas. Aunque se han publicado algunos casos de Takotsubo en los que se ha demostrado la presencia de espasmos simultáneos en varias coronarias epicárdicas, en la mayoría de los pacientes no se producen ni aun empleando maniobras provocadoras. Además, la anatomía patológica del atontamiento miocárdico por isquemia difiere de la observada en el Takotsubo, que consiste en infiltración leucocitaria y presencia de bandas de contracción con o sin miocitolisis (*"contraction-band necrosis"*)^{7, 23}.

2) La hipercontractilidad basal del VI puede generar movimiento anterior sistólico de la válvula mitral con contacto mitro-septal y la consiguiente obstrucción del tracto de salida, con aumento de la presión en la cámara ventricular distal con isquemia subendocárdica y atontamiento de sus paredes. Aunque este mecanismo podría contribuir al desarrollo del Takotsubo en algunos casos, la mayoría de los pacientes no presentan grado alguno de obstrucción del tracto de salida del VI⁷.

3) Las catecolaminas podrían provocar disfunción microvascular, cuya existencia ha sido comprobada repetidamente en esta miocardiopatía por diversos métodos²⁴. Sin embargo, se ha discutido si esta disfunción es causa o efecto, ya que hay quienes postulan que la alteración microvascular podría resultar del incremento del estrés parietal del VI debido a la dilatación apical²⁴. Este argumento parece poco plausible. Algunas publicaciones han demostrado que las áreas con motilidad anormal presentan hipoperfusión durante la fase aguda con mejoría en concordancia con la evolución clínica²⁵. Recientemente se ha comunicado que la gran mayoría de los pacientes que fueron evaluados 5 meses después de haber padecido un episodio de Takotsubo, tuvieron respuesta coronaria anormal después de la administración de acetilcolina (para evaluar vasodilatación endotelio dependiente) y adenosina (para evaluar vasodilatación endotelio independiente)²⁶. Más del 90% de estos casos manifestaron disfunción microvascular a veces grave y siempre mayor que las alteraciones de la motilidad parietal de las coronarias epicárdicas. Estas observaciones resaltan que la disfunción microvascular que ocurre durante la fase aguda persiste en el tiempo. También sugieren que la disfunción microvascular es un mecanismo central en la fisiopatología del Takotsubo.

4) El atontamiento miocárdico podría ser consecuencia del efecto tóxico directo de las catecolaminas sobre los miocitos^{7, 19}. Se ha comprobado la existencia de mayor cantidad de receptores beta 1 (B1) y beta 2 (B2) adrenérgicos en la región apical que en la zona basal del VI y una distribución inversa de las terminaciones nerviosas simpáticas, indicando que la inervación simpática es mayor en la base que en el apex^{19, 20}. Esto implicaría una mayor respuesta apical a la epinefrina circulante, proveniente de la médula suprarrenal, que compensaría

la menor innervación simpática apical y garantizaría una respuesta contráctil armónica del VI en respuesta al estrés. En el 2008, Lyon y col. postularon que niveles elevados de catecolaminas, al estimular enérgicamente los receptores B1 y B2, en vez de incrementar en forma sostenida la contractilidad a través de la vía B2 proteína Gs (estimulante), producirían una disminución de la contractilidad a través de la activación de la vía B2 proteína Gi (inhibitoria). La posibilidad de los receptores B2 de activar la proteína Gs aumentando la contractilidad en presencia de niveles normales de catecolaminas o la proteína Gi disminuyendo la contractilidad ante niveles elevados de catecolaminas se denomina *"trafficking"* y explicaría el patrón de atontamiento medio-apical observado en el Takotsubo frente a la liberación masiva de catecolaminas en situaciones de estrés. Luego del evento, al disminuir los niveles de catecolaminas a valores normales, se volvería a activar la vía de la proteína Gs que explicaría la transitoriedad del síndrome con la normalización de la función ventricular al poco tiempo de la ocurrencia del evento¹⁹. La activación de la proteína Gi, además de disminuir la contractilidad miocárdica, tendría efectos antiapoptóticos y antiarrítmicos por lo que se ha postulado que el *"trafficking"* constituiría un mecanismo protector contra el efecto tóxico de las catecolaminas sobre los miocitos²⁰. Este grupo de investigadores publicó en 2012 la creación de un modelo experimental en ratas que reprodujo las características del Takotsubo humano mediante la inyección en bolo de epinefrina, sin que la miocardiopatía pudiera ser inducida cuando se inyectó norepinefrina sugiriendo que Takotsubo es epinefrina específica. Se logró entonces prevenir la ocurrencia del atontamiento parietal mediante la administración previa de inhibidores de la proteína Gi, pero esto incrementó la mortalidad avalando la hipótesis de que la estimulación de la proteína Gi, si bien disminuye la contractilidad del VI, tiene un efecto protector del miocardio²⁰. Se pudo demostrar, además, que el bloqueante beta no selectivo propranolol activa la vía B2 proteína Gi exacerbando la disfunción ventricular pero sin aumentar la mortalidad de las ratas. El carvedilol disminuye la hipercontractilidad basal del VI con menos efecto depresor sobre el resto del ventrículo que el propranolol. El bisoprolol, bloqueante selectivo B1, no activa la vía B2 proteína Gi por lo que su efecto es neutro en cuanto al atontamiento miocárdico durante el Takotsubo. También comprobaron que el levosimendan, que es un sensibilizador del calcio e inotrópico positivo independiente de la activación de AMP cíclico, en dosis bajas, mejora el atontamiento agudo sin incrementar la mortalidad. En dosis más elevadas produce inhibición de fosfodiesterasas que incrementan los niveles de AMP cíclico aumentando la contractilidad²⁷. Estos resultados tienen importantes implicancias clínicas. Por ejemplo, frente a un caso de Takotsubo con insuficiencia cardíaca, se debería evitar el uso de inotrópicos

positivos que activan directamente el AMP cíclico como la dopamina o dobutamina, o indirectamente a través de la inhibición de fosfodiesterasas como la milrinona, ya que podrían exacerbar la disfunción ventricular mediante la activación intensa de los receptores beta²⁰. En estos casos sería preferible la ayuda mecánica como la bomba de contrapulsación aórtica con la opción de apoyo farmacológico con levosimendan, en dosis bajas, que revierte la disfunción medio apical sin incrementar la mortalidad. Debería evitarse la utilización de bloqueantes beta que estimulan la vía B2 proteína Gi como el propranolol y, en menor medida, el carvedilol. En casos de obstrucción del tracto de salida del VI estaría indicado el bisoprolol para prevenir la hipercontractilidad basal sin exacerbar la disfunción medio apical del VI²⁰. Experiencias clínicas preliminares avalan esta estrategia^{28, 29}.

Las variedades atípicas de Takotsubo, como las formas basal, media, o global, como mostró uno de los pacientes de la serie, podrían explicarse por variaciones fenotípicas en la distribución de los receptores adrenérgicos en el miocardio ventricular¹⁹.

Finalmente, en lo que respecta a la explicación de la notable predilección del síndrome por el sexo femenino, particularmente en la postmenopausia, se han planteado varias hipótesis. Se ha postulado que las mujeres podrían tener una respuesta de la médula suprarrenal diferente a la de los hombres ante el estímulo de una fuerte descarga simpática por estrés²⁰. También se ha propuesto que existirían diferencias en la farmacocinética de la epinefrina que podrían exacerbarse durante la menopausia¹⁹. En modelos experimentales en ratas se ha demostrado que la administración crónica de estrógenos reduce la expresión de receptores adrenérgicos B1 ante la exposición de catecolaminas o durante la reperusión miocárdica³⁰. La caída de los niveles estrogénicos en la menopausia permitirían que la activación enérgica de los receptores B1 gatillen el *"trafficking"* de los receptores B2. En realidad, la estimulación de los receptores B1 y B2 para activar la vía de la proteína Gs es fundamental para que se produzca la activación de la vía alternativa B2 proteína Gi que atenúa los efectos tóxicos de las catecolaminas sobre el miocardio. Lyon y colaboradores proponen que este atontamiento miocárdico, es un mecanismo protector que poseen las mujeres ante situaciones de estrés y que los hombres, al carecer del mismo, podrían responder, en circunstancias similares, con la estimulación de los receptores B1 y B2 vía proteína Gs solamente, sin la posibilidad de *"trafficking"*, siendo más susceptibles en consecuencia, a sufrir arritmias y muerte súbita y menos propensos a experimentar miocardiopatía Takotsubo¹⁹.

En resumen, la presentación y la evolución de los pacientes de esta serie son similares a las descritas en la literatura en pacientes de otros orígenes, salvo la incidencia de recidivas que fueron más frecuentes en los pacientes de Córdoba. Las últimas contribuciones sobre

la fisiopatología del Takotsubo, permiten conciliar los diferentes aspectos de esta miocardiopatía. La disfunción microvascular explica los síntomas y cambios electrocardiográficos isquémicos de estos pacientes. El efecto directo de las catecolaminas sobre los miocitos activando el "trafficking" explicaría las alteraciones de la contractilidad del VI con una distribución medio apical ampliamente predominante, la naturaleza transitoria del Takotsubo y la restitución *ad integrum* del miocardio después del período de hipercatecolaminemia. Finalmente, la mejor comprensión de la fisiopatología de esta entidad permite plantear una estrategia más racional de tratamiento en esta cardiomiopatía.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

- Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21: 203-14.
- Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy 'Takotsubo' cardiomyopathy-reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000; 64: 156-9.
- Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris- Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11-8.
- Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2003; 96: 563-73.
- Kurusu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 448-55.
- Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 737-42.
- Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118: 2754-62.
- Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858-65.
- Hamity L, Remello F, Marani L, Moyano A, Moreyra E, Alday LE. Stress cardiomyopathy: Clinical features and outcomes. *Health* 2010; 2: 300-5.
- Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94: 343-6.
- Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89: 1027-31.
- Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right Ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 2433-9.
- Kurowski V, Kaiser A, Von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007; 132: 809-16.
- Inoue M, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi, et al. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 89-94.
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neuro-humoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
- Yoshida T, Hibino T, Kako N, et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007; 28: 2598-604.
- Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111 472-9.
- Blessing E, Steen H, Rosenberg M, Katus H, Frey N. Recurrence of takotsubo cardiomyopathy with variant forms of left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20:439.e11-439.e12.
- Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy-a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008; 5: 22-9.
- Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a Beta-2-Adrenergic Receptor/ Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126: 697-706.
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neuro-humoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
- Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1320-5.
- Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure. Tokyo, Japan: Kagakuhyou-ronsha; 1990: 56-64.
- Elesber A, Lerman A, Bybee KA, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J* 2006; 152: 469.e9 - 469.e13.
- Kurusu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with takotsubo like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 743-8.
- Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy) *Europ Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2: 147-52.
- Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers FM, et al. Effects of Levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; 77: 107-13.
- De Santis V, Vitale D, et al. Use of levosimendan for cardiogenic shock in a patient with the apical ballooning syndrome. *Ann Intern Med* 2008; 149: 365-7.
- Karvouniaris M, Papanikolaou J, Makris D, et al. Sepsis-associated takotsubo cardiomyopathy can be reversed with levosimendan. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 832-7.
- Kam KWL et al. Estrogen reduces cardiac injury and expression of B1-adrenoceptor upon ischemic insult in the rat heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 8-15.