

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Diferencias en el síndrome de takotsubo según el sexo



Luca Arcari, MD,^{a,*} Iván J. Núñez-Gil, MD, PHD,^{b,*} Thomas Stiermaier, MD,^c Ibrahim El-Battrawy, MD,^{d,e} Federico Guerra, MD,^f Giuseppina Novo, MD, PHD,^g Beatrice Musumeci, MD,^h Luca Cacciotti, MD, PHD,^a Enrica Mariano, MD, PHD,ⁱ Pasquale Caldarola, MD,^j Giuseppe Parisi, MD,^j Roberta Montisci, MD,^k Enrica Vitale, MD,^l Matteo Sclafani, MD,^h Massimo Volpe, MD,^h Miguel Corbi-Pasqual, MD,^m Manuel Martinez-Selles, MD,ⁿ Manuel Almendro-Delia, MD, PHD,^o Alessandro Sionis, MD, PHD,^p Aitor Uribarri, MD,^q Ibrahim Akin, MD,^d Holger Thiele, MD,^r Natale Daniele Brunetti, MD, PHD,^l Ingo Eitel, MD,^{c,†} Francesco Santoro, MD, PHD^{l,†}

RESUMEN

ANTECEDENTES El síndrome de takotsubo (STT) es poco frecuente y todavía no está bien caracterizado en los varones.

OBJETIVOS El objetivo del presente estudio es describir las diferencias existentes entre los dos sexos en el STT.

MÉTODOS Se analizaron los pacientes con STT incluidos en el registro internacional multicéntrico GEIST (*German Italian Spanish Takotsubo*). Las comparaciones entre sexos se realizaron en la cohorte global y utilizando un análisis ajustado mediante puntuación de propensión 1:1 con emparejamiento para la edad, las comorbilidades y el tipo de desencadenante.

RESULTADOS En total, 286 (11%) de los 2492 pacientes con STT fueron varones. Los pacientes varones tenían menor edad (69 ± 13 años frente a 71 ± 11 años; $p = 0,005$) y una mayor prevalencia de comorbilidades (diabetes mellitus 25% frente a 19%; $p = 0,01$; enfermedades pulmonares 21% frente a 15%; $p = 0,006$; cáncer 25% frente a 13%; $p < 0,001$), así como de desencadenantes físicos (55% frente a 32% $p < 0,01$). El emparejamiento por puntuación de propensión incluyó a 207 pacientes de cada grupo. Tras el emparejamiento 1:1 por puntuación de propensión, los pacientes varones presentaron mayores tasas de *shock* cardiogénico y de mortalidad intrahospitalaria (16% frente a 6% y 8% frente a 3%, respectivamente; $p < 0,05$ en ambos casos). La tasa de mortalidad a largo plazo fue del 4,3% por paciente-año (hombres 10%, mujeres 3,8%). El análisis de la supervivencia puso de manifiesto una tasa de mortalidad superior en los varones durante la fase aguda en ambas cohortes (cohorte global: $p < 0,001$; cohorte con emparejamiento: $p = 0,001$); la tasa de mortalidad al cabo de 60 días fue mayor en los varones en la cohorte global ($p = 0,002$) pero no en la cohorte con emparejamiento ($p = 0,541$). En la población global, el sexo masculino continuó presentando una asociación independiente con la mortalidad intrahospitalaria (OR: 2,26; IC del 95%: 1,16-4,40) y con la mortalidad a largo plazo (HR: 1,83; IC del 95%: 1,32-2,52).

CONCLUSIONES El STT en los pacientes varones se caracteriza por un fenotipo de alto riesgo bien diferenciado, que requiere una monitorización intrahospitalaria estricta y un seguimiento a largo plazo. (J Am Coll Cardiol 2022;79:2085-2093) © 2022 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Institute of Cardiology, Madre Giuseppina Vannini Hospital, Roma, Italia; ^b Cardiología Intervencionista, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España; ^c University Heart Center Lübeck, Medical Clinic II (Cardiology/Angiology/Intensive Care Medicine) and German Center for Cardiovascular Research (DZHK), partner site Hamburg/Kiel/Lübeck, Lübeck, Alemania; ^d Department of Cardiology, University of Mannheim, Mannheim, Alemania; ^e Department of Cardiology and Angiology, Bergmannsheil University Hospitals, Ruhr University of Bochum, Bochum, Alemania; ^f Cardiology and Arrhythmology Clinic, Marche Polytechnic University, University Hospital "Umberto I - Lancisi - Salesi",

El síndrome de takotsubo (STT) es un trastorno de insuficiencia cardíaca aguda que se caracteriza por una disfunción cardíaca sustancialmente reversible y una tasa no desdeñable de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo¹.

El aumento de la señalización catecolaminérgica desempeña un papel central en la aparición del síndrome, y provoca una inflamación aguda y una alteración de la regulación metabólica de los lípidos a nivel cardíaco, junto con efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos².

En estudios anteriores se ha observado un predominio del sexo femenino, y en particular de las mujeres posmenopáusicas, en los pacientes afectados³, aunque aún no están del todo claras las razones que explican esta predisposición⁴. Recientemente, los datos de registros multicéntricos han identificado el sexo masculino como un factor asociado a un peor pronóstico⁵⁻⁸. Sin embargo, el subgrupo de pacientes varones ha sido insuficientemente notificado y estudiado⁴, ya que tan solo ha habido unos pocos estudios observacionales relativamente pequeños o análisis más amplios basados en muestras de ámbito nacional de pacientes hospitalizados con datos menos detallados que hayan abordado de forma específica la caracterización del STT en los varones. En esos estudios, se describió que los pacientes varones tenían una mayor prevalencia de factores físicos desencadenantes del síndrome, una mayor carga de comorbilidad y unas tasas más altas de resultados adversos en comparación con las mujeres⁹⁻¹². Dada la baja frecuencia de aparición del STT en los varones, las limitaciones de la investigación previa se deben al tamaño muestral pequeño y a la desproporción demográfica de los grupos, por lo que continúan sin haberse esclarecido las diferencias entre los sexos en los pacientes con STT¹³. El objetivo del presente estudio es llevar a cabo un análisis de los pacientes varones con STT incluidos en el amplio registro multicéntrico internacional GEIST (*German Italian Spanish Takotsubo*; NCT04361994), para proporcionar una des-

cripción más completa de las características y los resultados de la enfermedad en este subgrupo de pacientes.

MÉTODOS

En el presente estudio se analizaron los datos de 2492 pacientes consecutivos incluidos en el registro GEIST hasta el 15 de octubre de 2021. La inclusión de pacientes en el registro se realizó atendiendo a los siguientes criterios de diagnóstico del STT^{14,15}: 1) anomalías transitorias del movimiento de la pared regional del ventrículo izquierdo o derecho, precedidas con frecuencia por un desencadenante estresante, y que generalmente se extienden más allá de un solo territorio de distribución vascular epicárdico; 2) ausencia de enfermedad coronaria responsable; 3) anomalías electrocardiográficas de nueva aparición y reversibles; 4) valores elevados de troponina cardíaca y de concentración de péptido natriurético en suero; y 5) recuperación de la función sistólica ventricular en el seguimiento en todos los pacientes que sobreviven. La evaluación de los pacientes y su posterior inclusión en el registro corrieron a cargo de los médicos responsables de los pacientes tan solo después de que se cumplieran todos los criterios diagnósticos. En todos los pacientes se realizó una coronariografía, con una cronología basada en lo recomendado en la guía de la *European Society of Cardiology* para el síndrome coronario agudo¹⁶. La enfermedad coronaria se definió como la presencia de calcificaciones coronarias, aterosclerosis, placas y/o estenosis, con estenosis de > 50% del diámetro de la luz en arterias de un diámetro apto para una intervención percutánea¹⁷. Para los fines de la presente investigación, presentamos una comparación en etapas entre los pacientes de ambos sexos de la muestra de estudio (**figura 1**). En primer lugar (paso 1) se realizó una comparación de los pacientes de ambos sexos en la población global. A continuación (paso 2), se utilizó un análisis con emparejamiento me-

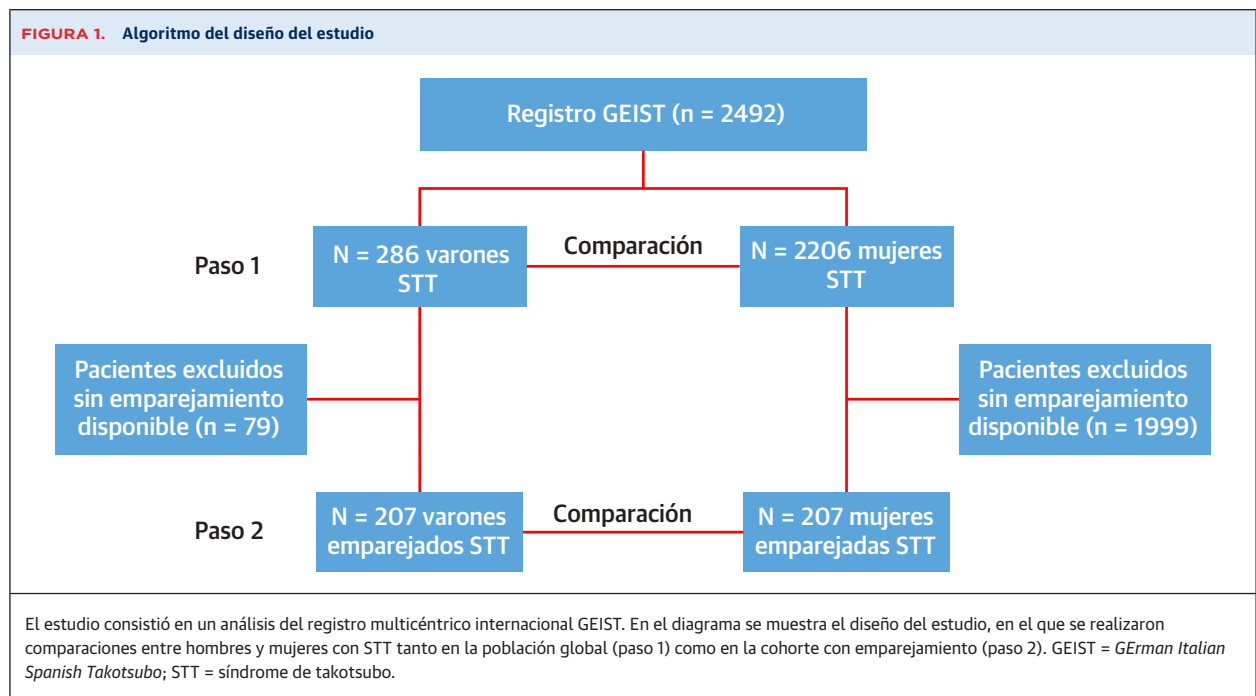
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda
STT = síndrome de takotsubo

Ancona, Italia; ^g Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties, Cardiology Unit, University of Palermo, University Hospital P. Giaccone, Palermo, Italia; ^h Cardiology, Clinical and Molecular Medicine Department, Faculty of Medicine and Psychology, Sapienza University of Rome, Roma, Italia; ⁱ Division of Cardiology, University of Rome Tor Vergata, Roma, Italia; ^j Department of Cardiology, San Paolo Hospital, Bari, Italia; ^k Clinical Cardiology, Department of Medical Science and Public Health, University of Cagliari, Cagliari, Italia; ^l University of Foggia, Department of Medical and Surgical Sciences, Foggia, Italia; ^m Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario de Albacete, Albacete, España; ⁿ Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, y Universidad Europea, Universidad Complutense, Madrid, España; ^o Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España; ^p Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, Servicio de Cardiología, Hospital de Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España; ^q Departamento de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; ^r Heart Center Leipzig at University of Leipzig and Leipzig Heart Institute, Department of Internal Medicine/ Cardiology, Leipzig, Alemania. *Los Drs. Arcari y Núñez-Gil contribuyeron por igual en este trabajo como primeros autores. †Los Drs. Eitel y Santoro contribuyeron por igual en este trabajo como autores sénior.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 31 de enero de 2022; original revisado recibido el 14 de marzo de 2022, aceptado el 21 de marzo de 2022.



dianete puntuación de propensión para identificar subgrupos de hombres y mujeres con un emparejamiento 1:1. La cohorte con emparejamiento la formaron 207 hombres y 207 mujeres con STT en los que se llevó a cabo una comparación adicional. Se registraron al ingreso los parámetros demográficos y las características clínicas, así como la presencia y el tipo de factor desencadenante estresante previo; los desencadenantes físicos se clasificaron en 5 subgrupos (infecciosos, trastornos neurológicos, cirugía, actividad física/traumatismo/dolor, hipoxia), según lo descrito con anterioridad¹⁸. Los patrones de degeneración balonzante se clasificaron como apical (típico), medioventricular, basal o focal^{19,20}. Las complicaciones intrahospitalarias y los resultados clínicos se registraron según lo descrito con anterioridad⁷. La recuperación de la función sistólica ventricular izquierda se documentó 1-6 meses después del evento agudo en todos los pacientes dados de alta con vida²¹. Los resultados a largo plazo se verificaron mediante visitas ambulatorias, registros de la historia clínica o entrevistas telefónicas. Todos los pacientes fueron tratados según lo establecido en la Declaración de Helsinki y firmaron un documento de consentimiento informado para el procesamiento de los datos personales para los fines de investigación científica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cualitativas se compararon mediante un análisis de χ^2 o mediante la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las variables continuas se presentaron en forma de media \pm DE o de mediana (RIC). Se utilizó la prueba de t de Student para la comparación de las muestras independientes o la

prueba de U de Mann-Whitney para la de las variables continuas. Se usó un análisis de regresión logística univariante y multivariante para calcular los valores estimados de OR y los IC del 95% correspondientes a los factores asociados al sexo masculino y a la mortalidad intrahospitalaria. Se aplicaron análisis de regresión de Cox univariante y multivariante para evaluar los factores con una asociación independiente con la mortalidad a largo plazo en la cohorte global. Para el emparejamiento de hombres y mujeres con STT se utilizó un método de puntuación de propensión que incluyó las siguientes variables: edad, diabetes, tabaquismo actual, cáncer, desencadenante físico y desencadenante emocional; la tolerancia para el emparejamiento se fijó en 0,001. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) para evaluar la función de supervivencia durante el seguimiento tanto en la cohorte global como en la cohorte con emparejamiento. Se utilizó un examen visual de las curvas de supervivencia y la prueba de residuos de Schoenfeld para evaluar el supuesto de riesgos proporcionales y para definir un análisis con punto de referencia temporal (análisis *landmark*) a los 60 días. Todos los datos se analizaron con el programa SPSS versión 25.0 (SPSS Inc).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Los parámetros demográficos y las características clínicas existentes en la situación inicial en la cohorte global y la cohorte con

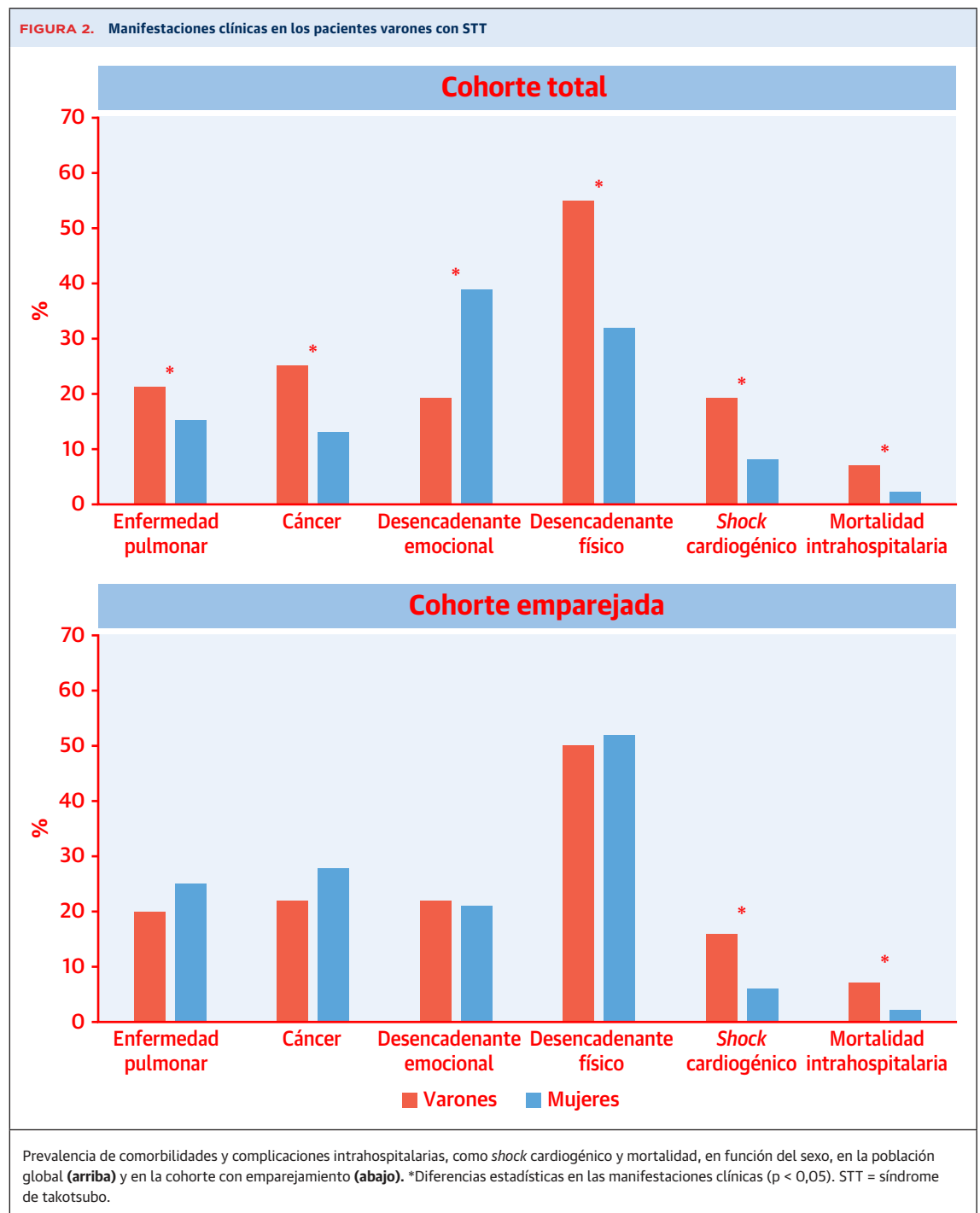
TABLA 1. Características iniciales de los pacientes de la cohorte global y la cohorte emparejada

	Cohorte global				Cohorte emparejada			
	Varones STT (n = 286)	Mujeres STT (n = 2206)	Valores de p	DME	Varones STT (n = 207)	Mujeres STT (n = 207)	Valores de p	DME
Edad, años ^a	69 ± 13	71 ± 11	0,005	0,178	70 ± 12	71 ± 12	0,705	0,037
Comorbilidades								
Hipertensión	188/284 (66)	1501/2194 (68)	0,451	0,063	137/207 (66)	153/207 (74)	0,086	0,168
Diabetes mellitus ^a	71/284 (25)	408/2194 (19)	0,01	0,162	55/207 (27)	43/207 (21)	0,165	0,136
Dislipidemia	107/263 (41)	878/2075 (42)	0,614	0,033	84/191 (44)	73/194 (38)	0,205	0,129
Fumador actual ^a	95/284 (33)	345/2194 (16)	< 0,001	0,464	54/207 (26)	54/207 (26)	< 0,99	< 0,001
Enfermedad pulmonar ^a	56/260 (21)	287/1929 (15)	0,006	0,183	40/197 (20)	35/138 (25)	0,274	0,121
Cáncer ^a	62/251 (25)	250/1887 (13)	< 0,001	0,324	46/207 (22)	59/207 (28)	0,142	0,144
Enfermedad coronaria	39/249 (16)	167/1904 (9)	0,001	0,234	31/181 (17)	13/142 (9)	0,038	0,232
Forma de presentación clínica								
Dolor torácico	120/253 (47)	1207/1963 (62)	< 0,001	0,286	91/184 (49)	57/125 (46)	0,505	0,077
Disnea	106/253 (42)	686/1961 (35)	0,031	0,144	77/184 (42)	64/125 (51)	0,105	0,187
Desencadenante estresante	209/285 (73)	1555/2197 (71)	0,371	0,056	149/207 (72)	150/207 (72)	0,913	0,011
Emocional ^a	53/285 (19)	859/2197 (39)	< 0,001	0,425	46/207 (22)	43/207 (21)	0,720	0,035
Físico ^a	158/285 (55)	699/2197 (32)	< 0,001	0,231	103/207 (50)	107/207 (52)	0,694	0,038
Signos electrocardiográficos al ingreso								
Fibrilación auricular	39/250 (16)	307/1981 (16)	0,966	0,003	29/184 (16)	33/196 (17)	0,777	0,029
Cambios en el segmento ST	198/244 (81)	1565/1908 (82)	0,738	0,023	147/182 (81)	94/120 (78)	0,606	0,061
Signos ecocardiográficos al ingreso								
Degeneración balonzante apical	241/286 (84)	1898/2205 (89)	0,408	0,052	176/207 (85)	150/207 (72)	0,002	0,306
Degeneración balonzante medioventricular	40/286 (14)	256/2205 (12)	0,243	0,073	27/207 (13)	54/207 (26)	0,001	0,328
Degeneración balonzante basal	3/286 (1)	45/2205 (2)	0,251	0,072	2/207 (1)	2/207 (1)	> 0,99	< 0,001
Focal	2/286 (0,7)	6/2205 (0,3)	0,232	0,075	2/207 (1)	1/207 (1)	> 0,99	0,057
FEVI	38 ± 11	40 ± 10	0,001	0,214	39 ± 11	41 ± 11	0,011	0,251
Curso intrahospitalario y tratamiento								
Complicaciones intrahospitalarias	95/286 (33)	387/2206 (17)	< 0,001	0,432	65/207 (31)	31/207 (15)	< 0,001	0,390
Edema pulmonar	29/286 (10)	171/2206 (8)	0,162	0,087	22/207 (11)	13/207 (6)	0,112	0,156
Shock cardiogénico	54/286 (19)	175/2206 (8)	< 0,001	0,379	33/207 (16)	13/207 (6)	0,002	0,307
Arritmias	27/174 (16)	135/1194 (11)	0,108	0,130	17/127 (13)	17/154 (11)	0,548	0,072
Muerte	20/286 (7)	51/2206 (2)	< 0,001	0,281	17/207 (8)	7/207 (3)	0,035	0,206
Administración de catecolaminas	56/286 (20)	160/2206 (7)	< 0,001	0,438	37/194 (19)	12/191 (6)	< 0,001	0,383
IOT	47/286 (16)	126/2206 (6)	< 0,001	0,421	29/191 (15)	12/194 (6)	0,004	0,291
Duración de la hospitalización, d	11 ± 13	9 ± 9	< 0,001	0,257	10 ± 10	9 ± 8	0,082	0,174
Alta								
Ácido acetilsalicílico	144/255 (57)	1122/1944 (58)	0,705	0,025	114/185 (62)	115/190 (60)	0,828	0,022
TAPD	30/206 (15)	139/1425 (10)	0,034	0,157	22/146 (15)	16/160 (10)	0,179	0,153
Anticoagulante	44/245 (18)	312/1769 (18)	0,901	0,008	31/177 (17)	29/187 (15)	0,606	0,054
Betabloqueantes	152/240 (63)	1354/1855 (73)	0,002	0,214	121/175 (69)	154/187 (82)	0,003	0,309
Inhibidor de ECA/ARA	157/255 (62)	1380/1963 (70)	0,004	0,189	122/185 (66)	157/190 (83)	< 0,001	0,382
Estatina	142/253 (56)	1005/1936 (52)	0,207	0,084	110/183 (60)	89/190 (47)	0,010	0,265
Recidiva de STT	8/198 (4)	70/1664 (4)	0,912	0,008	7/149 (5)	10/113 (9)	0,177	0,168

Los valores corresponden a media ± DE o n/N (%). ^a Variables que se utilizaron para calcular la puntuación de propensión para el emparejamiento.
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista del receptor de angiotensina; TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IOT = intubación orotraqueal; DME = diferencia media estandarizada; STT = síndrome de takotsubo.

emparejamiento, estratificadas según el sexo, se presentan en la **tabla 1** y se resumen en la **figura 2**. De los 2492 pacientes incluidos en el registro GEIST, 286 (11%) eran varones.

Los pacientes varones tenían una edad significativamente inferior (69 ± 13 años frente a 71 ± 11 años; p = 0,005) y una mayor prevalencia de comorbilidades (diabetes melli-



tus 25% frente a 19%; $p = 0,01$; enfermedades pulmonares 21% frente a 15%; $p = 0,006$; cáncer 25% frente a 13%; $p < 0,001$, así como una mayor frecuencia de tabaquismo (33% frente a 16%; $p < 0,001$) en comparación con las mujeres. Por lo que respecta a la forma de presentación clínica, los pacientes varones con STT presentaron con mayor frecuencia disnea (42% frente a 35%; $p = 0,031$) y en cambio tuvieron una frecuencia inferior de dolor torácico

(47% frente a 62%; $p < 0,001$); en los varones fue más común un desencadenante físico (55% frente a 32%; $p < 0,001$), mientras que el factor desencadenante emocional fue más frecuente en las mujeres (39% frente a 19%; $p < 0,001$). No se detectaron diferencias significativas entre los sexos al dividir los desencadenantes físicos en diferentes subtipos cuando se dispuso de una descripción completa de esos (tabla 1 del Suplemento). No se detecta-

ron diferencias significativas entre los sexos por lo que respecta a los signos electrocardiográficos y al patrón de degeneración balonzante, mientras que en los pacientes varones se observó una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) inferior ($38\% \pm 11\%$ frente a $40\% \pm 10\%$; $p = 0,001$). En el análisis multivariable (**tabla 2**), el tabaquismo (OR: 2,77; IC del 95%: 1,99-3,84), la presencia de cáncer (OR: 2,11; IC del 95%: 1,48-3,00), el desencadenante físico (OR: 2,46; IC del 95%: 1,85-3,29) y la FEVI (OR: 0,92 por cada 5% de aumento; IC del 95%: 0,86-0,99) mantuvieron una asociación independiente con el sexo masculino.

RESULTADOS CLÍNICOS. Durante la hospitalización, en la cohorte global, los hombres experimentaron con mayor frecuencia un *shock* cardiogénico (19% frente a 8%; $p < 0,001$) y tuvieron una mayor duración de la estancia hospitalaria (11 días frente a 9 días; $p < 0,001$) y una mayor mortalidad intrahospitalaria (7% frente a 2%; $p < 0,001$). Después de aplicar el emparejamiento por puntuación de propensión, en los hombres hubo una mayor frecuencia de *shock* cardiogénico y de mortalidad intrahospitalaria (16% frente a 6% y 8% frente a 3%; $p = 0,002$ y $p = 0,035$, respectivamente). Durante el seguimiento a largo plazo, las tasas de mortalidad fueron del 4,3% por paciente-año (hombres 10%, mujeres 3,8% por paciente-año) en la cohorte global y del 8,1% por paciente-año (hombres 11,5%, mujeres 6,1% por paciente-año) en la cohorte con emparejamiento, respectivamente (**ilustración central**). En los 60 días siguientes al ingreso, los pacientes varones con STT presentaron una tasa de mortalidad a corto plazo más elevada, tanto en la cohorte global como en la cohorte con emparejamiento ($p < 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente). Al evaluar la tasa de mortalidad desde los 60 días hasta el seguimiento a largo plazo, los hombres con STT mostraron un pronóstico peor que el de las mujeres en la cohorte global, pero no en la cohorte con emparejamiento ($p = 0,001$ y $p = 0,541$, respectivamente). En la **ilustración central** se presentan las curvas de Kaplan-Meier con un análisis con punto de referencia temporal (análisis *landmark*) a los 60 días en las cohortes del estudio. En el análisis multivariable en la población global (**tabla 3**), el sexo masculino siguió siendo un predictor independiente de la mortalidad intrahospitalaria (OR: 2,26; IC del 95%: 1,16-4,4; $p = 0,016$) junto con la edad (OR: 1,38 por cada 5 años de aumento; IC del 95%: 1,19-1,61 por cada 5 años de aumento; $p < 0,001$), la FEVI (OR: 0,72 por cada 5 puntos de aumento; IC del 95%: 0,61-0,84 por cada 5 puntos de aumento; $p < 0,001$) y el *shock* cardiogénico (OR: 10,69; IC del 95%: 5,85-19,53; $p < 0,001$). Los factores predictivos independientes para la mortalidad a largo plazo fueron la edad (HR: 1,35 por cada 5 años de aumento; IC del 95%: 1,25-1,44 por cada 5 años de aumento; $p < 0,001$), el sexo masculi-

TABLA 2. Análisis univariable y multivariable de los factores asociados al sexo masculino

	Univariable		Multivariable	
	OR (IC del 95%)	Valor de p	OR (IC del 95%)	Valor de p
Edad (por 5 años de aumento)	0,93 (0,88-0,98)	0,004	n. s.	n. s.
Hipertensión	0,90 (0,70-1,12)	0,451	—	—
Dislipidemia	0,93 (0,72-1,21)	0,614	—	—
Diabetes	1,46 (1,09-1,95)	0,01	n. s.	n. s.
Tabaquismo actual	2,70 (2,00-3,54)	< 0,001	2,77 (1,99, 3,84)	< 0,001
Enfermedad pulmonar	1,57 (1,14-2,16)	0,006	n. s.	n. s.
Cáncer	2,15 (1,57-2,95)	< 0,001	2,11 (1,48-3,00)	< 0,001
Desencadenante físico	2,67 (2,08-4,42)	< 0,001	2,46 (1,85-3,29)	< 0,001
FEVI (por 5 puntos de aumento)	0,90 (0,85-0,96)	0,001	0,92 (0,86-0,99)	0,02
Degeneración balonzante apical	0,87 (0,62-1,22)	0,408	—	—

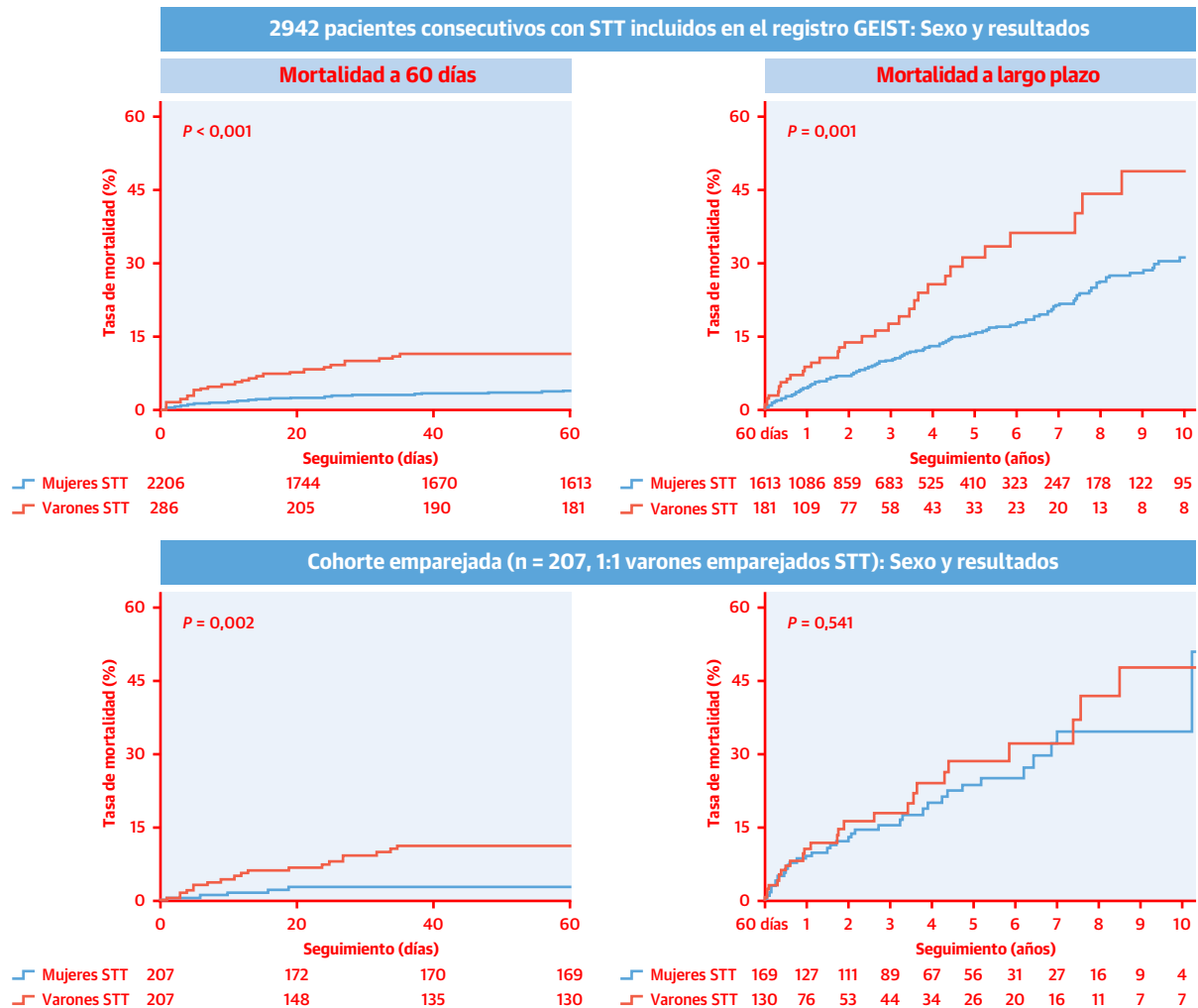
FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; n. s. = no significativo.

no (HR: 1,83; IC del 95%: 1,32-2,52; $p < 0,001$), la diabetes (HR: 2,06; IC del 95%: 1,59-2,66; $p < 0,001$), la enfermedad pulmonar (HR: 1,63; IC del 95%: 1,22-2,17; $p = 0,001$), el cáncer (HR: 2,05; IC del 95%: 1,53-2,76; $p < 0,001$), el factor desencadenante físico (HR: 1,91; IC del 95%: 1,48-2,47; $p < 0,001$), la FEVI (HR: 0,84 por cada 5 puntos de aumento; IC del 95%: 0,79-0,89 por cada 5 puntos de aumento; $p < 0,001$) y el *shock* cardiogénico (HR: 3,44; IC del 95%: 2,56-4,62; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Los principales resultados del presente estudio, que incluye a los pacientes con STT incluidos en el registro multicéntrico internacional GEIST, son los siguientes: 1) el sexo masculino tiene una prevalencia de aproximadamente el 10% en la población global de pacientes con STT, y se asocia de manera independiente con el tabaquismo, los antecedentes de cáncer, el factor desencadenante físico, una menor FEVI y un peor pronóstico; 2) la mortalidad intrahospitalaria es significativamente mayor en los hombres en comparación con las mujeres, tanto en la cohorte global como en la cohorte con emparejamiento; y 3) al evaluar la mortalidad a largo plazo después de la fase aguda, no hay diferencias entre los sexos en la cohorte con emparejamiento (**ilustración central**).

Se ha descrito de manera uniforme un gran predominio de las mujeres, y en particular de las mujeres posmenopáusicas, en los pacientes con STT, como el observado en el presente estudio²²⁻²⁴. Aunque las razones de esta desproporción entre los dos sexos no están del todo claras²⁵, se ha propuesto que los factores predisponentes subyacentes, que tienen una mayor prevalencia en las mujeres posmenopáusicas, podrían facilitar la aparición del STT al hacer que se necesite una menor estimulación

ILUSTRACIÓN CENTRAL Resultados clínicos en los pacientes varones con síndrome de takotsuboArcari L, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(21):2085-2093.

Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad a 60 días (**izquierda**) y a largo plazo (**derecha**) para cada sexo en la población global (**arriba**) y en la cohorte con emparejamiento (**abajo**). En los grupos emparejados, se detectó un peor resultado a 60 días en los varones, si bien la mortalidad a largo plazo fue similar a la de las mujeres tras la recuperación. GEIST = *German Italian Spanish Takotsubo*; STT = síndrome de takotsubo.

adrenérgica para iniciar el síndrome²⁶. Es posible que una mayor concentración de estrógenos en las mujeres premenopáusicas pueda potenciar una acción cardioprotectora frente a la aparición del STT⁴.

De manera coherente con lo indicado por observaciones anteriores⁹⁻¹¹, los hombres con STT del presente estudio se caracterizaron por una mayor presencia de comorbilidades y por una mayor prevalencia de factores desencadenantes físicos, que precedieron a la aparición del síndrome. Las comorbilidades son bastante frecuentes en los pacientes con STT y se han considerado factores predisponentes para su aparición, posiblemente como consecuencia del estado inflamatorio crónico aso-

ciado^{27,28}. Además, los desencadenantes físicos se han relacionado con niveles más altos de noradrenalina en los pacientes con STT²⁹, lo cual podría facilitar la aparición del STT en los pacientes varones que, por lo demás, serían menos propensos a presentar las anomalías funcionales del síndrome en comparación con lo que ocurre en las mujeres posmenopáusicas.

Aunque inicialmente se consideró una afección benigna, en la actualidad está claramente aceptado que el STT tiene una evolución heterogénea, con unas tasas de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo que no son triviales²²⁻²⁴, y que afecta con mayor frecuencia a los hombres^{7,30}. Hemos ampliado el conocimiento pre-

viamente existente sobre la evolución del STT en los pacientes varones aportando diferentes comparaciones en la cohorte global y en la cohorte con emparejamiento, así como un análisis con punto de referencia temporal (análisis *landmark*) para evaluar por separado las muertes ocurridas durante la fase aguda y la fase crónica, respectivamente. En el presente registro, el sexo masculino mostró una asociación independiente con la reducción de la FEVI y con la mortalidad intrahospitalaria; en consecuencia, la mortalidad en la fase aguda (por ejemplo, en los primeros 60 días tras el inicio del STT) fue significativamente mayor en los hombres tanto en la cohorte global como en la cohorte con emparejamiento, y las tasas de mortalidad intrahospitalaria observadas fueron comparables a las descritas en la literatura para ambos sexos (hasta un 15% en los varones y de un 1% a un 6% en las mujeres)²⁵. Se podría plantear la hipótesis de que el estímulo adrenérgico más potente que es necesario para iniciar el STT en los pacientes varones con una baja susceptibilidad, asociado principalmente a un desencadenante físico, podría explicar, al menos en parte, la mayor afectación del miocardio con una prevalencia más elevada de fallo de bombeo y de mortalidad, con independencia de las comorbilidades de base subyacentes. Esta hipótesis se corresponde bien con la propuesta en un reciente análisis de las diferencias existentes en el STT en función de la edad, en el que se observó que los pacientes de menor edad eran los que presentaban tasas más elevadas de complicaciones intrahospitalarias³⁰, debido posiblemente a un estímulo simpático más potente²⁶. Esto es coherente con los diversos datos publicados en la literatura médica. Concretamente, los varones con un STT tienen una mayor probabilidad de presentar una parada cardíaca y presentan niveles superiores de los biomarcadores cardíacos^{11,21}; además, la necrosis en banda de contracción, que es la característica distintiva de la toxicidad catecolaminérgica³¹, parece ser más evidente en los hombres que en las mujeres con STT³², lo cual indica un aumento de la estimulación adrenérgica que conduce a una mayor lesión del miocardio.

A diferencia de lo que ocurre en la fase aguda, en la que los eventos adversos están estrechamente ligados a las anomalías funcionales asociadas al STT, como el *shock* cardiogénico y la reducción intensa de la FEVI^{33,34}, a largo plazo el STT se caracteriza por una recuperación sustancial de la función sistólica, de tal manera que la mortalidad es motivada principalmente por eventos no cardiovasculares^{5,35-37}. En la cohorte global del presente estudio, que mostró una tasa de eventos similar a la descrita en las poblaciones globales de pacientes con STT, con un gran predominio de mujeres posmenopáusicas²³, la tasa de mortalidad a largo plazo fue mayor en los hombres que en las mujeres. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los sexos en la cohorte con empareja-

TABLA 3. Análisis univariable y multivariable de los factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo

	Univariable		Multivariable	
	OR (IC del 95%)	Valor de p	OR (IC del 95%)	Valor de p
Mortalidad intrahospitalaria				
Edad (por 5 años de aumento)	1,27 (1,13-1,43)	< 0,001	1,38 (1,19-1,61)	< 0,001
Varones	3,12 (1,86-5,41)	< 0,001	2,26 (1,16-4,40)	0,016
Hipertensión	1,17 (0,69-1,98)	0,552	—	—
Dislipidemia	1,05 (0,63-1,76)	0,848	—	—
Diabetes	2,39 (1,45-3,94)	0,001	n. s.	n. s.
Tabaquismo actual	0,77 (0,39-1,51)	0,442	—	—
Enfermedad pulmonar	2,04 (1,16-3,6)	0,014	n. s.	n. s.
Cáncer	2,18 (1,24-3,85)	0,007	n. s.	n. s.
Desencadenante físico	2,52 (1,56-4,05)	< 0,001	n. s.	n. s.
FEVI (por 5 puntos de aumento)	0,62 (0,55-0,71)	< 0,001	0,72 (0,61-0,84)	< 0,001
Degeneración balonzante apical	2,20 (0,88-5,52)	0,09	n. s.	n. s.
<i>Shock</i> cardiogénico	11,16 (6,85-18,2)	< 0,001	10,69 (5,85-19,53)	< 0,001
Mortalidad a largo plazo				
Edad (por 5 años de aumento)	1,35 (1,28-1,44)	< 0,001	1,38 (1,28-1,48)	< 0,001
Varones	2,27 (1,72-2,99)	< 0,001	1,83 (1,32-2,52)	< 0,001
Hipertensión	1,33 (1,04-1,71)	0,025	n. s.	n. s.
Dislipidemia	0,99 (0,79-1,25)	0,958	—	—
Diabetes	2,19 (1,74-2,76)	< 0,001	2,06 (1,59-2,66)	< 0,001
Tabaquismo actual	0,78 (0,58-1,04)	0,093	n. s.	n. s.
Enfermedad pulmonar	2,13 (1,63-2,79)	< 0,001	1,63 (1,22-2,17)	0,001
Cáncer	2,40 (1,84-3,12)	< 0,001	2,05 (1,53-2,76)	< 0,001
Desencadenante físico	2,35 (1,89-2,91)	< 0,001	1,91 (1,48-2,47)	< 0,001
FEVI (por 5 puntos de aumento)	0,79 (0,75-0,83)	< 0,001	0,84 (0,79-0,89)	< 0,001
Degeneración balonzante apical	1,67 (1,18-2,35)	0,003	n. s.	n. s.
<i>Shock</i> cardiogénico	3,97 (3,10-5,09)	< 0,001	3,44 (2,56-4,62)	< 0,001

Abreviaturas como en la **tabla 2**.

miento de nuestra muestra. Esta observación puede justificarse por la mayor carga de comorbilidad observada en los pacientes varones, incluida la mayor prevalencia de trastornos que se han asociado anteriormente a un peor pronóstico en el STT³⁸⁻⁴⁰; cuando estos factores se distribuyen de manera más homogénea entre los grupos, como ocurría en la cohorte con emparejamiento, la ventaja de supervivencia a largo plazo del sexo femenino podría reducirse. Considerados en su conjunto, los datos del presente estudio reiteran el valor pronóstico negativo del sexo masculino en el STT, aunque indican la posible existencia de otros mecanismos diferentes que expliquen la peor evolución intrahospitalaria y a largo plazo, respectivamente, en comparación con las mujeres con STT.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Aunque incluye la población más amplia de pacientes varones con STT descrita hasta la fecha, este es un estudio observacional, y ello hace que no puedan establecerse relaciones de causa a efecto basadas en los datos presentados, al tiempo que son necesarias nuevas investigaciones sobre el mecanismo de acción para poder evaluar de forma completa las diferencias entre los sexos relacionadas con la manifestación clínica del STT. El registro GEIST incluyó tan solo a pacientes a los que se practicó una coronariografía durante la hospitalización; por consiguiente, nuestros resultados no son plenamente generalizables a poblaciones de pacientes de las unidades de cuidados intensivos, en las que no se excluyó a los pacientes en los que no se realizó una coronariografía^{41,42}.

CONCLUSIONES

El STT se da en pacientes varones en aproximadamente un 10% de los casos. El sexo masculino se caracteriza por un fenotipo de alto riesgo diferenciado, que incluye la presencia de comorbilidades, factores desencadenantes físicos y resultados clínicos adversos que requieren una monitorización intrahospitalaria estricta y un posterior seguimiento. Cuando se aplicó un emparejamiento para las comorbilidades subyacentes y los factores desencadenantes, los varones mostraron unos resultados intrahospitalarios peores, aunque con un pronóstico a largo plazo similar, en comparación con las mujeres.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Prof Natale Daniele Brunetti, University of Foggia, Department of Medical and Surgical Sciences, Viale Pinto n.1, 71122 Foggia, Italia. Correo electrónico: natale.brunetti@unifg.it.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Un porcentaje sustancial de los pacientes con STT son varones, y estos presentan una frecuencia superior de complicaciones intrahospitalarias y una mayor mortalidad a largo plazo, en comparación con las mujeres.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios nuevos estudios para evaluar los factores que subyacen en las diferencias de manifestaciones clínicas y de resultados clínicos del STT entre los sexos; es posible que ello conduzca a la elaboración de estrategias de tratamiento diferentes para cada sexo.

BIBLIOGRAFÍA

- Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1955-1971.
- Adu-Amankwah J, Adzika GK, Adekunle AO, et al. The synergy of ADAM17-induced myocardial inflammation and metabolic lipids dysregulation during acute stress: new pathophysiologic insights into takotsubo cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8: 696413. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.696413>
- Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol.* 1991;21:203-214.
- Omerovic E, Citro R, Bossone E, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome—a joint scientific statement from the Heart Failure Association takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology-Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2022 Feb;24(2):274-286. <https://doi.org/10.1002/ehf.2368>
- Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:650-656.
- Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:874-882.
- Santoro F, Núñez Gil IJ, Stiermaier T, et al. Assessment of the German and Italian Stress Cardiomyopathy Score for risk stratification for in-hospital complications in patients with takotsubo syndrome. *JAMA Cardiol.* 2019;4:892.
- Redfors B, Jha S, Thorleifsson S, et al. Short- and long-term clinical outcomes for patients with takotsubo syndrome and patients with myocardial infarction: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:17290.
- Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *Int. J Cardiol.* 2013;166:584-588.
- Pérez-Castellanos A, Martínez-Sellés M, Mejía-Rentería H, et al. Tako-tsubo syndrome in men: rare, but with poor prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71:703-708.
- Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, et al. Gender differences in patients with takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. *PLoS One.* 2015;10:e0136655.
- Vincent LT, Grant J, Ebner B, et al. Effect of gender on prognosis in patients with takotsubo syndrome (from a nationwide perspective). *Am J Cardiol.* 2022;162:6-12. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.09.026>
- Finsterer J, Stöllberger C. Assessing sex differences in patients with takotsubo syndrome requires homogeneous cohorts. *Polish Arch Intern Med.* 2020;130:87-88.
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, 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. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:8-27.
- Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, et al. Takotsubo syndrome: state-of-the-art review by an expert panel-Part 2. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2019;20:153-166.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary

- syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
17. Christian Napp L, Cammann VL, Jaguszewski M, et al. Coexistence and outcome of coronary artery disease in takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2020;41:3255-3268.
18. Uribarri A, Núñez-Gil IJ, Aritza Conty D, et al. Short- and long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome based on different triggers: importance of the physical nature. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e013701. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013701>
19. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306:277-286.
20. Tini G, Limite LR, Arcari L, et al. A systematic review on focal takotsubo syndrome: a not-so-small matter. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):271-280. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09988-y>
21. Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J*. 2019;40:2142-2151.
22. Redfors B, Vedad R, Angerås O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART Registry. *Int J Cardiol*. 2015;185:282-289.
23. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929-938.
24. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Järnbert-Petterson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1931-1936.
25. Schneider B, Sechtem U. Influence of age and gender in takotsubo syndrome. *Heart Fail Clin*. 2016;12:521-530.
26. Wittstein IS. Why age matters in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1878-1881.
27. Pelliccia F, Greco C, Vitale C, Rosano G, Gaudio C, Kaski JC. Takotsubo syndrome (stress cardiomyopathy): an intriguing clinical condition in search of its identity. *Am J Med*. 2014;127:699-704.
28. Santoro F, Costantino MD, Guastafierro F, et al. Inflammatory patterns in takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome: a propensity score matched analysis. *Atherosclerosis*. 2018;274:157-161.
29. Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, et al. Physically triggered takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *Int J Cardiol*. 2017;235:87-93.
30. Cammann VL, Szawan KA, Stähli BE, et al. Age-related variations in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1869-1877.
31. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis I. morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17:317-338.
32. Murakami T, Komiya T, Matsumoto S, Kajiwara H, Kobayashi H, Ikari Y. Examination of gender differences in patients with takotsubo syndrome according to left ventricular biopsy: two case reports. *J Med Case Reports*. 2021;15:281. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02856-9>
33. Almendro-Delia M, Núñez-Gil IJ, Lobo M, et al. Short- and long-term prognostic relevance of cardiogenic shock in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:928-936.
34. Citro R, Radano I, Parodi G, et al. Long-term outcome in patients with takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):781-789. <https://doi.org/10.1002/ehf.1373>
35. Scudiero F, Arcari L, Cacciotti L, et al. Prognostic relevance of GRACE risk score in takotsubo syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(7):721-728. <https://doi.org/10.1177/2048872619882363>
36. Looi J-L, Verryt T, McLeod P, et al. Type of stressor and medium-term outcomes after takotsubo syndrome: what becomes of the broken hearted? (ANZACS-QI 59. *Heart Lung Circ*. 2022;31(4):499-507. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.09.021>
37. Limite LR, Arcari L, Cacciotti L, Russo D, Musumeci MB. Cardiogenic shock in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:175-176.
38. Stiermaier T, Santoro F, El-Battrawy I, et al. Prevalence and prognostic impact of diabetes in takotsubo syndrome: insights from the international, multicenter GEIST Registry. *Diabetes Care*. 2018;41:1084-1088.
39. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, et al. Prevalence of cancer in takotsubo cardiomyopathy: Short and long-term outcome. *Int J Cardiol*. 2017;238:159-165.
40. Núñez-Gil IJ, Almendro-Delia M, Andrés M, et al. Secondary forms of takotsubo cardiomyopathy: A whole different prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:308-316.
41. Park JH, Kang SJ, Song JK, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest*. 2005;128:296-302.
42. Champion S, Belcour D, Vandroux D, et al. Stress (Tako-tsubo) cardiomyopathy in critically-ill patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:189-196.

PALABRAS CLAVE shock cardiogénico, seguimiento, sexo, sexo masculino, pronóstico, takotsubo

APÉNDICE Puede consultarse una tabla complementaria en la versión de este artículo online.