

COMENTARIO EDITORIAL

Síndrome de Tako-Tsubo: una entidad no tan benigna, especialmente en hombres

Montserrat Vila
Perales

Mireia Padilla López, MD; Montserrat Vila Perales, MD

El síndrome de Tako-Tsubo (STK) consiste en una disfunción ventricular segmentaria, característicamente transitoria y sin lesiones coronarias que la justifiquen. Los pacientes generalmente presentan clínica de dolor torácico y/o insuficiencia cardíaca, con alteraciones electrocardiográficas transitorias y elevación de marcadores de lesión miocárdica y de péptido natriurético. El diagnóstico diferencial se establece, principalmente, con el síndrome coronario agudo (SCA), pero también con la miocarditis¹.

Desde su descripción por primera vez en Japón en 1990², el diagnóstico de STK ha aumentado considerablemente en los últimos años debido, probablemente, a un mejor reconocimiento de esta entidad y a la generalización de la coronariografía en pacientes con sospecha de SCA³. Se estima que entre el 1 y el 3% de los pacientes con sospecha de SCA con elevación del segmento ST se diagnostican finalmente de STK¹.

En la mayoría de los casos, la disfunción ventricular acontece en una situación de estrés psíquico o físico. No se conoce exactamente la fisiopatología, pero se considera que la afectación cardíaca es secundaria a la descarga catecolaminérgica generalmente en contexto de hipertensión simpática. Niveles elevados de catecolaminas se han relacionado con cambios en la concentración intracelular de calcio, alteraciones en el funcionamiento de los miofilamentos, cambios en la expresión de determinados genes, inestabilidad eléctrica y alteraciones en la repolarización. La disfunción microvascular, las alteraciones en el metabolismo, la inflamación y el edema también parecen implicados en el STK^{4,5}. Además, hay evidencia sobre la existencia de una base genética que predispone a presentar este síndrome, no obstante, las alteraciones identificadas hasta ahora requieren más estudios para su confirmación⁶.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con STK son mujeres y, el 80%, mujeres mayores de 50 años⁷. Esto sugiere que los estrógenos puedan desempeñar un papel

protector en la función microvascular y que por ello las mujeres postmenopáusicas tengan una mayor susceptibilidad a presentar esta patología⁸.

Se han propuesto varias clasificaciones del STK. Se considera "primario" cuando el motivo de consulta es la clínica cardiológica, en cuyo caso el desencadenante habitualmente es un estrés emocional o no conocido; y "secundario", si la sintomatología aparece en pacientes hospitalizados por otra causa y en los que el desencadenante es generalmente un estrés físico^{3,9}. A pesar de que en un 30% de los casos no se identifica un desencadenante claro⁷, esta clasificación es interesante porque se ha asociado el STK secundario a un peor pronóstico, tanto intrahospitalario como a largo plazo⁹⁻¹¹. En función de los segmentos afectados, se considera patrón típico el que presenta alteración de la contractilidad apical, y atípico cuando la alteración de la contractilidad es medioventricular, basal o focal. Aunque los pacientes con STK atípico tienen un patrón fenotípico diferente (más jóvenes, desencadenante neurológico, menos afectación de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y mayor depresión del segmento ST)¹², no se han evidenciado diferencias en el pronóstico entre los distintos subtipos anatómicos¹.

Las propias características del síndrome (alteración transitoria de la contractilidad, sin necrosis miocárdica establecida y sin lesiones coronarias significativas) han favorecido que se considere ésta una patología benigna. Sin embargo, la morbimortalidad del STK no es despreciable, sobre todo en la fase aguda. Se ha descrito una mortalidad intrahospitalaria de entre el 1 y el 4.5% y complicaciones graves como shock cardiogénico en el 6-20% de los pacientes, obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo en el 10-25%, insuficiencia mitral en el 14-25%, formación de trombos intraventriculares en el 2-8%, arritmias hasta en el 5% y muerte súbita en el 4-6% de los casos¹. También existe evidencia de complicaciones fuera de la fase aguda. Principalmente se ha comparado con pa-

cientes con enfermedad arterial coronaria demostrando un pronóstico similar o incluso peor en los pacientes con STK^{11,13}. A largo plazo se estima una mortalidad de 5.6% y aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores de 9.9% por paciente-año⁷.

Estos datos obligan a replantear la benignidad de este síndrome e intentar definir los factores que se asocian a mal pronóstico. Esto permitiría identificar a los pacientes con riesgo de presentar una peor evolución y mejorar su atención y tratamiento.

En este sentido es interesante el trabajo publicado por Arcari y colaboradores recientemente en *Journal of the American College of Cardiology*¹⁴, en el que se analizan 2.492 pacientes incluidos en el registro internacional multicéntrico GEIST (German Italian Spanish Takotsubo). El estudio confirma la prevalencia de aproximadamente un 10% de STK en varones (11% en este registro). En cuanto a las diferencias entre hombres y mujeres del total de la población analizada, los varones son más jóvenes (aunque en el análisis multivariado la edad no alcanza significación estadística), presentan más comorbilidad (con significación estadística en el análisis multivariado del tabaquismo y la presencia de neoplasias), tienen más disfunción ventricular y, con mayor frecuencia, el desencadenante del STK en hombres es un estrés físico. Todas son características que se asocian a una mayor morbimortalidad^{9-11,15,16}. Sin embargo, en el estudio de Arcari y colaboradores, el hecho de ser hombre se asocia de forma independiente con mayor prevalencia de shock cardiogénico al inicio de la presentación clínica y mayor mortalidad intrahospitalaria, a 60 días y a largo plazo¹⁴.

Con datos del registro RETAKO (REgistro nacional multicéntrico sobre síndrome de TAKotsubo en España), Almendro-Delia y colaboradores ya describieron una asociación independiente entre el sexo masculino y el shock cardiogénico¹⁰ y Pérez-Castellanos y colaboradores, una mayor mortalidad intrahospitalaria de los varones¹⁵. Por tanto, probablemente, lo que resulta más interesante de este trabajo de Arcari y colaboradores¹⁴ es que el número de pacientes incluidos ha permitido realizar un análisis de puntuación de propensión por emparejamiento 1:1, incluyendo la edad, los antecedentes de diabetes, tabaquismo y neoplasias y el tipo de desencadenante (físico o emocional), con lo que se ha obtenido una cohorte de 207 hombres y 207 mujeres. En el análisis de esta cohorte emparejada, el sexo masculino se mantiene como una variable independiente asociada a mayor incidencia de shock

cardiogénico, mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a corto plazo (menos de 60 días). No obstante, no muestra mayor mortalidad a largo plazo, a diferencia de lo hallado en la población general estudiada.

Estos resultados nos plantean varias cuestiones que podrían constituir el punto de partida de nuevos trabajos de investigación. Por un lado, los varones que presentan un STK presentan más comorbilidad que las mujeres. ¿Son, de alguna manera, más resistentes a los mecanismos que producen esta disfunción cardíaca transitoria y esto hace que requieran peores condiciones basales para manifestarla? Otra cuestión, probablemente más novedosa: ante un estado basal similar y un mismo tipo de desencadenante, la patología es más grave en el grupo de pacientes en la que es menos frecuente. De nuevo ¿están en cierta manera protegidos frente al desarrollo de STK y solo manifiestan formas más agresivas y, por tanto, más graves del síndrome? ¿Qué características fisiopatológicas que intervienen en la fase aguda, relacionadas con el sexo, hacen que en igualdad de condiciones el STK tenga peor pronóstico en los hombres?

Por otro lado, teniendo en cuenta que la prevalencia de cardiopatía isquémica es mayor en el sexo masculino, y que ésta puede enmascarar el diagnóstico de STK¹⁷, ¿es posible que el STK se infradiagnostique en los varones de forma que sólo se detecten los casos más graves? ¿La concomitancia del STK con la enfermedad arterial coronaria conlleva una peor tolerancia hemodinámica? En este sentido, en el registro GEIST, la enfermedad arterial coronaria es significativamente más prevalente en hombres¹⁴. Habría sido interesante poder incluirla en el análisis de puntuación de propensión del trabajo de Arcari y colaboradores para asegurar que la cohorte es homogénea respecto a la concomitancia de cardiopatía isquémica.

En resumen, responder a estas cuestiones requiere profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de este síndrome, lo cual permitiría una mejora en el tratamiento, tanto en la fase aguda como a largo plazo. Probablemente también implicaría la adecuación de los recursos sanitarios requeridos para la correcta atención de estos pacientes, al facilitar la identificación de forma precoz de los que tienen mayor riesgo de complicaciones y, por tanto, mayor necesidad de vigilancia intrahospitalaria y de seguimiento ambulatorio. El trabajo de Arcari y colaboradores constituye un paso importante en este sentido al permitir identificar una población con un fenotipo de alto riesgo: los varones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghadri, J. R. et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal* **39**, 2032-2046 (2018).

2. Sato, H. et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama, K., Haze, K., Hon M, et al., Eds., *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*, Kagakuhyonsha. (1990).

3. Lyon, A. R. 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* vol. 18 8-27 (2016).

4. Omerovic, 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 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *European Journal of Heart Failure* **24**, 257-273 (2022).
5. Singh, T. *et al.* Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation* vol. 145 1002-1019 (2022).
6. Limongelli, G. *et al.* Genetics of Takotsubo Syndrome. *Heart Failure Clinics* vol. 12 499-506 (2016).
7. Templin, C. *et al.* Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* **373**, 929-938 (2015).
8. Sugimoto, K. *et al.* The role of norepinephrine and estradiol in the pathogenesis of cardiac wall motion abnormality associated with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **43**, 1897-1903 (2012).
9. Núñez-Gil, I. J. *et al.* Secondary forms of Takotsubo cardiomyopathy: A whole different prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **5**, 308-316 (2016).
10. Almendro-Delia, M. *et al.* Short- and Long-Term Prognostic Relevance of Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome: Results From the RETAKO Registry. *JACC: Heart Failure* **6**, 928-936 (2018).
11. Ghadri, J. R. *et al.* Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* **72**, 874-882 (2018).
12. Ghadri, J. R. *et al.* Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: Data from the international takotsubo registry. *JAMA Cardiology* **1**, 335-340 (2016).
13. 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* **67**, 1931-1936 (2016).
14. Arcari, L. *et al.* Gender Differences in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* **79**, 2085-2093 (2022).
15. Alberto Pérez-Castellanos *et al.* Síndrome de tako-tsubo en varones: infrecuente, pero con mal pronóstico. *Revista Española de Cardiología* **71**, 695-696 (2018).
16. Brinjkji, W., El-Sayed, A. M. & Salka, S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: A study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *American Heart Journal* **164**, 215-221 (2012).
17. Napp, L. C., Ghadri, J. R., Bauersachs, J. & Templin, C. Acute coronary syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: The suspect may not always be the culprit. *International Journal of Cardiology* **187**, 116-119 (2015).