

# Pronóstico a largo plazo de los pacientes con síndrome de Takotsubo



Jelena R. Ghadri, MD,<sup>a,\*</sup> Ken Kato, MD, PhD,<sup>a,\*</sup> Victoria L. Cammann,<sup>a</sup> Sebastiano Gili, MD,<sup>a,b</sup> Stjepan Jurisic, MD,<sup>a</sup> Davide Di Vece, MD,<sup>a</sup> Alessandro Candreva, MD,<sup>a</sup> Katharina J. Ding,<sup>a</sup> Jozef Micek,<sup>a</sup> Konrad A. Szawan,<sup>a</sup> Beatrice Bacchi,<sup>a</sup> Rahel Bianchi,<sup>a</sup> Rena A. Levinson,<sup>a,c</sup> Manfred Wischnowsky, PhD,<sup>d</sup> Burkhardt Seifert, PhD,<sup>e</sup> Susanne A. Schlossbauer, MD,<sup>a</sup> Rodolfo Citro, MD, PhD,<sup>f</sup> Eduardo Bossone, MD, PhD,<sup>f</sup> Thomas Münzel, MD,<sup>g</sup> Maike Knorr, MD,<sup>g</sup> Susanne Heiner, MD,<sup>g</sup> Fabrizio D'Ascenzo, MD, PhD,<sup>b</sup> Jennifer Franke, MD,<sup>h</sup> Annahita Sarcon, MD,<sup>i</sup> L. Christian Napp, MD,<sup>j</sup> Milosz Jaguszewski, MD, PhD,<sup>k</sup> Michel Noutsias, MD,<sup>l</sup> Hugo A. Katus, MD,<sup>h</sup> Christof Burgdorf, MD,<sup>m</sup> Heribert Schunkert, MD,<sup>n,o</sup> Holger Thiele, MD,<sup>p</sup> Johann Bauersachs, MD,<sup>j</sup> Carsten Tschöpe, MD,<sup>q</sup> Burkert M. Pieske, MD, PhD,<sup>q</sup> Lawrence Rajan, MD,<sup>r</sup> Guido Michels, MD,<sup>s</sup> Roman Pfister, MD,<sup>s</sup> Alessandro Cuneo, MD,<sup>t</sup> Claudius Jacobshagen, MD,<sup>u</sup> Gerd Hasenfuß, MD,<sup>u</sup> Mahir Karakas, MD,<sup>v,w</sup> Wolfgang Koenig, MD,<sup>n,o</sup> Wolfgang Rottbauer, MD,<sup>x</sup> Samir M. Said, MD,<sup>y</sup> Ruediger C. Braun-Dullaeus, MD,<sup>y</sup> Adrian Banning, MD,<sup>z</sup> Florim Cuculi, MD,<sup>aa</sup> Richard Kobza, MD,<sup>aa</sup> Thomas A. Fischer, MD,<sup>bb</sup> Tuija Vasankari, MD,<sup>cc</sup> K.E. Juhani Airaksinen, MD,<sup>cc</sup> Grzegorz Opolski, MD,<sup>dd</sup> Rafal Dworakowski, MD,<sup>ee</sup> Philip MacCarthy, MD, PhD,<sup>ee</sup> Christoph Kaiser, MD,<sup>ff</sup> Stefan Osswald, MD,<sup>ff</sup> Leonarda Galiuto, MD, PhD,<sup>gg</sup> Filippo Crea, MD,<sup>gg</sup> Wolfgang Dichtl, MD, PhD,<sup>hh</sup> Klaus Empen, MD,<sup>ii,jj</sup> Stephan B. Felix, MD,<sup>ii,jj</sup> Clément Delmas, MD,<sup>kk</sup> Olivier Lairez, MD, PhD,<sup>kk</sup> Ibrahim El-Battrawy, MD,<sup>ll,mm</sup> Ibrahim Akin, MD,<sup>ll,mm</sup> Martin Borggrefe, MD,<sup>ll,mm</sup> John Horowitz, MBBS, PhD,<sup>nn</sup> Martin Kozel, MD,<sup>oo</sup> Petr Tousek, MD, PhD,<sup>oo</sup> Petr Widimský, MD, PhD,<sup>oo</sup> Ekaterina Gilyarova, MD,<sup>pp</sup> Alexandra Shilova, MD, PhD,<sup>pp</sup> Mikhail Gilyarov, MD, PhD,<sup>pp</sup> David E. Winchester, MD,<sup>qq</sup> Christian Ukena, MD,<sup>rr</sup> Jeroen J. Bax, MD, PhD,<sup>ss</sup> Abhiram Prasad, MD,<sup>tt</sup> Michael Böhm, MD,<sup>rr</sup> Thomas F. Lüscher, MD,<sup>uu,vv</sup> Frank Ruschitzka, MD,<sup>a</sup> Christian Templin, MD, PhD<sup>a</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** El pronóstico del síndrome de Takotsubo (STT) continúa siendo controvertido debido a la escasez de datos disponibles. Además, no se ha esclarecido todavía el efecto de los factores desencadenantes.

**OBJETIVOS** En este estudio se comparó el pronóstico de pacientes con STT y con síndrome coronario agudo (SCA) y se investigaron los resultados clínicos a corto y largo plazo en el STT en función de los diferentes desencadenantes.

**MÉTODOS** Se incluyó en el estudio a pacientes con STT del *International Takotsubo Registry*. Se comparó la mortalidad a largo plazo de los pacientes con STT con la de una cohorte de pacientes con SCA emparejados por edad y sexo. Se compararon asimismo los resultados clínicos a corto y largo plazo de diferentes grupos de pacientes según los factores desencadenantes que mostraban.

**RESULTADOS** En términos generales, los pacientes con STT presentaron un riesgo de mortalidad a largo plazo comparable al de los pacientes con SCA. De los 1613 pacientes con STT, en 485 (30%) se detectó un desencadenante emocional. De los 630 pacientes (39%) con desencadenantes físicos, 98 (6%) tenían trastornos neurológicos agudos, mientras que en los otros 532 (33%), los factores desencadenantes eran actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones. En los 498 pacientes restantes (31%) no había ningún desencadenante identificable. Los pacientes con un STT asociado a la tensión física mostraron unas tasas de mortalidad superiores a las de los pacientes con SCA durante el seguimiento a largo plazo, mientras que los pacientes con un síndrome asociado al estrés emocional presentaron una evolución clínica mejor que la de los pacientes con SCA.

**CONCLUSIONES** En términos generales, los pacientes con STT tuvieron una evolución clínica a largo plazo comparable a las de los pacientes con SCA de igual edad y sexo. Demostramos, además, que el STT puede ser tanto un trastorno benigno como un trastorno que ponga en peligro la vida, dependiendo de cuál sea el factor desencadenante. Proponemos una nueva clasificación basada en los factores desencadenantes, que puede ser una herramienta clínica útil para predecir la evolución a corto y a largo plazo del STT. (*International Takotsubo Registry [InterTAK Registry]; NCT01947621*) (*J Am Coll Cardiol* 2018;72:874-82) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



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



El síndrome de Takotsubo (STT) se ha considerado un trastorno relativamente benigno desde su primera descripción realizada en 1990 (1). Recientemente, hemos puesto de manifiesto que el STT puede ser un trastorno que ponga en peligro la vida del paciente, con una evolución clínica adversa intrahospitalaria comparable a la del síndrome coronario agudo (SCA) (2). Sin embargo, los datos existentes sobre los

resultados a largo plazo en los pacientes con STT en comparación con los pacientes con SCA son escasos.

El STT puede asociarse a un factor de estrés emocional o de tensión física previo, y aproximadamente dos terceras partes de los pacientes presentan eventos desencadenantes identificables (2, 3). Los datos recientes han indicado que

#### ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

SCA = síndrome coronario agudo

IC = intervalo de confianza

HR = hazard ratio

STT = síndrome de Takotsubo

<sup>a</sup>University Heart Center, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Suiza; <sup>b</sup>Division of Cardiology, Department of Medical Sciences, AOU Citta della Salute e della Scienza, University of Turin, Turin, Italia; <sup>c</sup>Division of Biological Sciences, University of California, San Diego, La Jolla, California; <sup>d</sup>Department of Mathematics and Computer Science, University of Bremen, Bremen, Alemania; <sup>e</sup>Department of Biostatistics, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Suiza; <sup>f</sup>Heart Department, University Hospital "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno, Italia; <sup>g</sup>Cardiology 1, Center for Cardiology, University Medical Center Mainz, Mainz, Alemania; <sup>h</sup>Department of Cardiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Alemania; <sup>i</sup>University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, California; <sup>j</sup>Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania; <sup>k</sup>First Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia; <sup>l</sup>Department of Internal Medicine III, Division of Cardiology, Angiology and Intensive Medical Care, University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle, Halle (Saale), Alemania; <sup>m</sup>Heart and Vascular Centre Bad Bevensen, Bad Bevensen, Alemania; <sup>n</sup>Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Munich, Alemania; <sup>o</sup>DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Munich, Alemania; <sup>p</sup>Heart Center Leipzig, University Hospital, Department of Internal Medicine/ Cardiology, Leipzig, Alemania; <sup>q</sup>Department of Cardiology, Charité, Campus Rudolf Virchow, Berlin, Alemania; <sup>r</sup>TJ Health Partners Heart and Vascular, Glasgow, Kentucky; <sup>s</sup>Department of Internal Medicine III, Heart Center University of Cologne, Colonia, Alemania; <sup>t</sup>Krankenhaus "Maria Hilf" Medizinische Klinik, Stadtlohne, Alemania; <sup>u</sup>Clinic for Cardiology and Pneumology, Georg August University Goettingen, Goettingen, Alemania; <sup>v</sup>Department of General and Interventional Cardiology, University Heart Center Hamburg, Hamburgo, Alemania; <sup>w</sup>DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Luebeck, Hamburgo, Alemania; <sup>x</sup>Department of Internal Medicine II-Cardiology, University of Ulm, Medical Center, Ulm, Alemania; <sup>y</sup>Internal Medicine/Cardiology, Angiology, and Pneumology, Magdeburg University, Magdeburg, Alemania; <sup>z</sup>Department of Cardiology, John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals, Oxford, Reino Unido; <sup>aa</sup>Department of Cardiology, Kantonsspital Lucerne, Lucerna, Suiza; <sup>bb</sup>Department of Cardiology, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Suiza; <sup>cc</sup>Heart Center, Turku University Hospital and University of Turku, Turku, Finlandia; <sup>dd</sup>Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia; <sup>ee</sup>Department of Cardiology, Kings College Hospital, Kings Health Partners, Londres, Reino Unido; <sup>ff</sup>Department of Cardiology, University Hospital Basel, Basilea, Suiza; <sup>gg</sup>Department of Cardiovascular Sciences, Catholic University of the Sacred Heart Rome, Roma, Italia; <sup>hh</sup>University Hospital for Internal Medicine III (Cardiology and Angiology), Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; <sup>ii</sup>University Medicine Greifswald, Department of Internal Medicine B, Greifswald, Alemania; <sup>jj</sup>DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Greifswald, Greifswald, Alemania; <sup>kk</sup>Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center, University Hospital of Rangueil, Toulouse, Francia; <sup>ll</sup>First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University Medical Centre Mannheim (UMM) University of Heidelberg, Mannheim, Alemania; <sup>mm</sup>DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site, Heidelberg-Mannheim, Mannheim, Alemania; <sup>nn</sup>Department of Cardiology, Basil Hetzel Institute, Queen Elizabeth Hospital, University of Adelaide, Adelaida, Australia; <sup>oo</sup>Charles University in Prague and University Hospital Kralovske Vinohrady, Praga, República Checa; <sup>pp</sup>Intensive Coronary Care Unit, Moscow City Hospital #1 named after N. Pirogov, Moscow, Russia; <sup>qq</sup>Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida; <sup>rr</sup>Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Alemania; <sup>ss</sup>Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos; <sup>tt</sup>Division of Cardiovascular Diseases Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; <sup>uu</sup>Center for Molecular Cardiology, Schlieren Campus, University of Zurich, Suiza; and the <sup>vv</sup>Royal Brompton and Harefield Hospitals Trust and Imperial College, Londres, Reino Unido. \*Los Drs. Ghadri y Kato contribuyeron por igual en este trabajo. El Dr. Ghadri ha recibido una subvención de investigación "Filling the gap" de la Universidad de Zurich. El Dr. Napp ha recibido honorarios por conferencias de Abiomed, Cytosorbents, KelCon, Maquet y Zoll; ha recibido pagos como consultor de Abiomed, Bayer y Cytosorbents; y ha recibido ayudas para viajes o asistencia a congresos de Abbott, Abiomed, Bayer, Biotronik, Boston Scientific, Lilly, Medtronic, Merit Medical, Pfizer, Servier y Volcano. El Dr. Noutsias ha recibido honorarios por presentaciones o ha participado en consejos asesores de Abiomed, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius, Miltenyi Biotech, Novartis, Pfizer y Zoll. El Dr. Hasenfuß ha sido consultor de Corvia, Servier, Impulse Dynamics, Novartis y Vifor Pharma; ha recibido pagos por conferencias de Corvia, Servier, Novartis, AstraZeneca y Vifor Pharma; ha sido co-investigador principal de Impulse Dynamics; y ha formado parte del Consejo Editorial de Springer. El Dr. Koenig ha recibido pagos de cantidades modestas por consultoría en reuniones de consejos asesores de Novartis, Pfizer, DalCor, Sanofi, Kowa y Amgen; y ha recibido pagos personales de cantidades modestas por conferencias de Novartis, Pfizer, Sanofi, AstraZeneca y Amgen. El centro del Dr. Bax, el Departamento de Cardiología del Leiden University Medical Center, ha recibido subvenciones de investigación no condicionadas de Biotronik, Medtronic, Boston Scientific y Edwards Lifesciences. El Dr. Ruschitzka ha asistido a reuniones de consejos asesores de AstraZeneca, Sanofi, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Pfizer y Roche; ha asistido a reuniones de comités de dirección de estudios de Fresenius y Vifor; ha recibido pagos por conferencias de St. Jude Medical, Servier, Zoll, Novartis, Bayer y Abbott; y ha recibido subvenciones de investigación de St. Jude Medical y Novartis. El Dr. Templin ha contado con la ayuda del H.H. Sheikh Khalifa bin Hamad Al-Tani Research Programme. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 28 de marzo de 2018; original revisado recibido el 5 de junio de 2018, aceptado el 5 de junio de 2018.

los resultados intrahospitalarios en los pacientes con STT que tienen una enfermedad médica previa son peores que los de los pacientes con un factor de estrés emocional o los de los pacientes en los que no se ha identificado un factor desencadenante (4-6). Sin embargo, no se ha estudiado por completo el efecto de los eventos desencadenantes en los resultados a corto y a largo plazo. Esto tiene un especial interés, puesto que los factores desencadenantes pueden tener una influencia significativa en el pronóstico del STT. Los factores de tensión física incluyen un amplio espectro de situaciones, como los trastornos neurológicos, el feocromocitoma y otras actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones (7, 8), lo cual valida la hipótesis de que los pacientes con desencadenantes físicos diferentes tienen diferentes resultados clínicos.

El objetivo del presente estudio fue comparar el pronóstico de los pacientes con STT y los pacientes con SCA e investigar los resultados a corto y a largo plazo en el STT en función de los diferentes desencadenantes, con el empleo de la base de datos de la cohorte del registro *InterTAK (International Takotsubo) Registry* (2, 9).

## MÉTODOS

**PACIENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** Se incluyó a pacientes con STT del *InterTAK Registry* según lo descrito anteriormente (2, 10). Los datos se obtuvieron del Hospital Universitario de Zurich y 25 hospitales participantes de 9 países (Austria, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Polonia, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos) entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2014. El STT se definió según los criterios diagnósticos de la Mayo Clinic modificados (2, 11): 1) una anomalía transitoria del movimiento de la pared en el ventrículo izquierdo que va más allá del territorio de una única arteria coronaria epicárdica; 2) ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva o de signos angiográficos de ruptura aguda de placa, que puedan explicar la anomalía del movimiento de la pared; 3) anomalías electrocardiográficas de nueva aparición o elevación de los valores de troponina cardíaca; y 4) ausencia de miocarditis. Se incluyó a los pacientes con un STT focal que cumplieran todos los demás criterios y en los que la anomalía del movimiento de la pared era idéntica a la del territorio de una única arteria coronaria con el que coincidía. No se excluyó a los pacientes con STT que fallecieron durante la fase aguda antes de una recuperación completa del movimiento de la pared. Cuando la aptitud para la inclusión no estaba clara, los casos fueron examinados por los miembros principales del Hospital Universitario de Zurich para alcanzar un acuerdo. Como grupo control se seleccionó una cohorte de pacientes con SCA emparejados por edad y sexo, formada por pacientes con infarto agudo de miocardio con

elevación del segmento ST, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable, del registro *Zurich Acute Coronary Syndrome Registry*. En un artículo previo se han descrito ya detalladamente los métodos de selección de los pacientes con SCA (2). Se obtuvieron datos sobre el perfil clínico y los resultados clínicos. Ello incluía la información relativa a características demográficas, constantes vitales, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades, valores analíticos, resultados de la electrocardiografía y coronariografía, uso de medicaciones y uso de cuidados críticos. Se obtuvo una información de seguimiento de los pacientes con STT y los pacientes con SCA a través de entrevistas telefónicas, visitas clínicas o el examen de las historias clínicas.

Se clasificó a los pacientes en diversos grupos en función del tipo de factores desencadenantes previos (estrés emocional, tensión física y ausencia de desencadenantes identificables). Además, los factores de tensión física se clasificaron en 2 grupos: 1) actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones; y 2) trastornos neurológicos. Los pacientes que presentaban una combinación de estrés emocional y tensión física fueron excluidos del presente análisis.

**PARÁMETROS DE VALORACIÓN.** La mortalidad a largo plazo de los pacientes con STT se comparó con la de una cohorte de pacientes con SCA emparejados por edad y sexo. Se compararon también los resultados a corto y largo plazo, incluida la muerte por cualquier causa, en los grupos de STT establecidos según los desencadenantes y con los pacientes con SCA.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Los datos de variables continuas se muestran en forma de media  $\pm$  DE, las variables asimétricas se presentan mediante la mediana (rango intercuartílico), y las variables discretas con el número y el porcentaje. Las comparaciones de las características de los pacientes de los diferentes grupos se realizaron con un análisis de la varianza de una vía o con la prueba de Kruskal-Wallis para los datos de variables continuas y con la prueba de  $\chi^2$  de Pearson para las variables discretas.

El análisis de los resultados se realizó con estimaciones de Kaplan-Meier y con una prueba de orden logarítmico (*log-rank*), así como mediante un análisis con un punto de referencia temporal establecido a los 30 días. Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para determinar los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para el resultado a largo plazo de los respectivos factores desencadenantes, utilizando los pacientes con factor de estrés emocional como grupo de referencia. Con objeto de tener en cuenta las posibles diferencias en las características clínicas y las comorbilidades entre los distintos grupos de STT, se llevó a cabo un análisis de ajuste multivariable con la inclusión de las

covariables que mostraban una diferencia significativa en la comparación realizada en la situación inicial o que fuera probable que tuvieran una relación con la mortalidad a largo plazo, utilizando para ello un modelo de regresión de Cox. Los datos no disponibles de las covariables se completaron con imputaciones múltiples antes de la regresión de Cox multivariable. Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox adicional para obtener los factores que predecían la mortalidad a 30 días. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y la significación estadística se definió por un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics, versión 25.0 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Los gráficos se compilaron con el programa Prism 7 (GraphPad, La Jolla, California, Estados Unidos).

## RESULTADOS

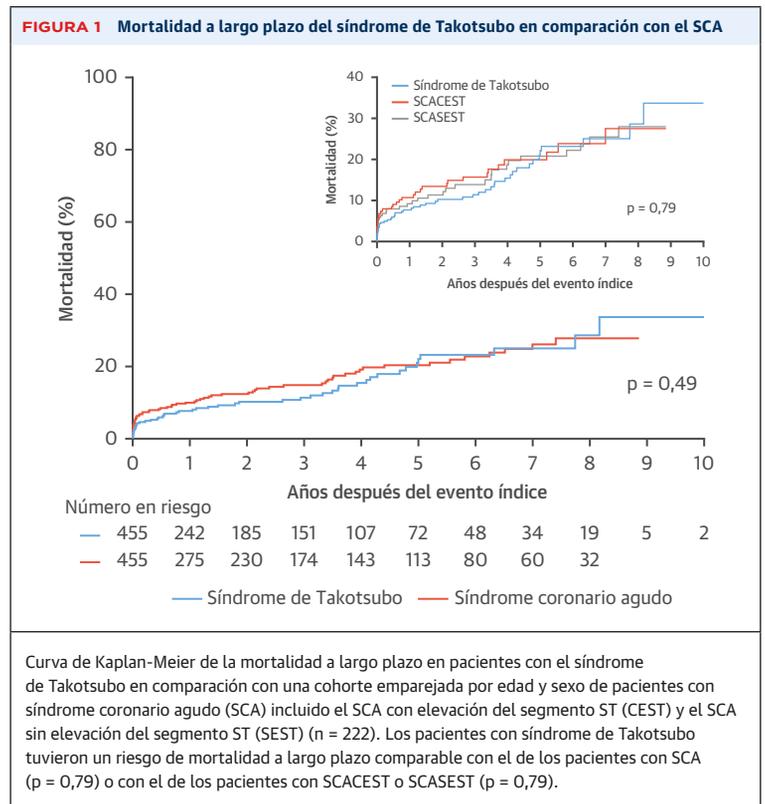
### COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON STT CON LOS PACIENTES CON SCA EMPAREJADOS POR EDAD Y SEXO.

Del total de pacientes con STT del *InterTAK Registry*, 455 fueron incluidos en un análisis para la comparación con la cohorte emparejada por edad y sexo de 455 pacientes con SCA, que incluía 233 pacientes con un SCA con elevación del segmento ST y 222 con un SCA sin elevación del segmento ST (2). Las características de los pacientes y los resultados clínicos durante la hospitalización en la cohorte de STT y la cohorte de SCA emparejada por edad y sexo se han publicado ya con anterioridad (2). El análisis de la mortalidad a largo plazo mostró unos resultados similares en los pacientes con STT y los pacientes con SCA ( $p = 0,49$ ) (figura 1).

### COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS CON DIFERENTES DESENCADENANTES..

Con objeto de investigar los factores desencadenantes previos, se incluyó a 1613 pacientes tras la exclusión de aquellos en los que no fue posible diferenciar claramente las situaciones desencadenantes (solapamiento de desencadenantes emocionales y físicos,  $n = 137$ ), y se les clasificó en los respectivos grupos en función de los desencadenantes. Se detectó un factor de estrés emocional definitivo en 485 pacientes (30%). De los 630 pacientes (39%) con un desencadenante físico, en 98 (6%) se identificó la presencia de un trastorno neurológico agudo. Los demás pacientes con un desencadenante físico ( $n = 532$ , 33%) presentaron un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones. En un total del 31% de los pacientes con STT no hubo ningún factor desencadenante identificable ( $n = 498$ ).

En la **tabla 1** se resumen las características principales de los pacientes de todos los grupos. La prevalencia de mujeres fue significativamente superior en el STT asociado al estrés emocional (95%) en comparación con el asociado a actividades físicas, trastornos médicos o inter-



venciones (85%), el STT secundario a trastornos neurológicos (87%) y el STT sin un factor desencadenante identificable (91%) ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con un STT secundario a enfermedades neurológicas tenían una edad significativamente inferior ( $61,8 \pm 14,9$  años) a la de los pacientes de los demás grupos ( $p < 0,001$ ). Los análisis de laboratorio realizados al ingreso mostraron que la tropoina, la creatina-cinasa y el péptido natriurético cerebral eran comparables en todos los grupos. Los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C reactiva y el recuento leucocitario, fueron significativamente mayores en el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones y en el STT secundario a enfermedades neurológicas. No se observaron diferencias en los resultados electrocardiográficos al ingreso. Los pacientes con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones y con un STT secundario a enfermedades neurológicas presentaron una frecuencia cardíaca superior y una fracción de eyección ventricular izquierda inferior al ingreso ( $p < 0,001$  en ambas comparaciones). La diabetes mellitus fue más frecuente en el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones, y lo fue menos en el STT secundario a enfermedades neurológicas. El cáncer fue más frecuente en el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones y en el STT secundario a enfermedades neurológicas. No hubo diferencias significativas en las medicaciones utiliza-

**TABLA 1** Características clínicas de los diferentes grupos de desencadenantes

	Estrés emocional (n = 485)	Actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones (n = 532)	Trastornos neurológicos (n = 98)	Sin factores de estrés (n = 498)	Valor de p
<b>Características demográficas</b>					
Mujeres	459/485 (94,6)	454/532 (85,3)	85/98 (86,7)	452/498 (90,8)	<0,001
Edad, años	65,4 ± 12,4 (n = 485)	66,5 ± 13,4 (n = 532)	61,8 ± 14,9 (n = 98)	68,0 ± 12,5 (n = 498)	<0,001
<b>Tipo de Takotsubo</b>					
Tipo apical	384/485 (79,2)	434/532 (81,6)	75/98 (76,5)	426/498 (85,5)	0,033
<b>Biomarcadores cardíacos al ingreso</b>					
Troponina, aumento de factor en LSN*	8,56 (3,00-21,75) n = 408	8,57 (2,60-26,00) n = 419	7,25 (2,11-38,28) n = 86	6,69 (2,00-21,72) n = 374	0,33
Creatina-cinasa, aumento de factor en LSN	0,88 (0,58-1,42) n = 346	0,83 (0,47-1,50) n = 354	0,80 (0,50-2,20) n = 60	0,78 (0,51-1,38) n = 329	0,29
BNP, aumento de factor en LSN†	7,24 (2,16-18,22) n = 143	5,93 (1,95-20,06) n = 140	6,52 (1,49-19,24) n = 20	6,09 (2,31-12,57) n = 102	0,87
<b>Marcadores inflamatorios al ingreso</b>					
PCR, mg/l	3,00 (1,08-7,38) n = 348	6,40 (2,00-28,20) n = 311	5,30 (2,00-28,35) n = 54	3,10 (1,15-9,90) n = 325	<0,001
Recuento leucocitario, 10 × 10 <sup>3</sup> /μl	9,30 (7,20-11,40) n = 403	10,45 (7,90-14,15) n = 446	11,22 (8,07-11,37) n = 90	9,35 (7,30-12,06) n = 402	<0,001
<b>ECG al ingreso</b>					
Ritmo sinusal	427/455 (93,8)	423/470 (90,0)	72/78 (92,3)	417/453 (92,1)	0,20
Elevación del segmento ST	204/455 (44,8)	181/470 (38,5)	34/77 (44,2)	214/450 (47,6)	0,44
Depresión del segmento ST	27/455 (5,9)	42/470 (8,9)	7/77 (9,1)	31/450 (6,9)	0,31
Inversión de la onda T	185/455 (40,7)	199/470 (42,3)	25/77 (32,5)	184/450 (40,9)	0,44
QTc, ms	458,7 ± 44,9 (n = 334)	454,9 ± 52,1 (n = 367)	465,3 ± 60,3 (n = 64)	456,8 ± 49,8 (n = 293)	0,43
<b>Hemodinámica</b>					
Frecuencia cardíaca, latidos/min	85,4 ± 19,2 (n = 416)	91,5 ± 24,0 (n = 425)	92,2 ± 26,9 (n = 79)	85,4 ± 21,2 (n = 410)	<0,001
Presión arterial sistólica, mmHg	130,8 ± 27,2 (n = 421)	127,3 ± 30,6 (n = 421)	134,6 ± 33,4 (n = 81)	132,8 ± 26,6 (n = 408)	0,021
Fracción de eyección ventricular izquierda, %‡	42,5 ± 10,9 (n = 452)	39,0 ± 12,2 (n = 492)	37,7 ± 12,9 (n = 90)	42,3 ± 11,7 (n = 437)	<0,001
<b>Factores de riesgo cardiovascular/antecedentes</b>					
Hipertensión	293/478 (61,3)	348/518 (67,2)	54/91 (59,3)	327/477 (68,6)	0,049
Diabetes mellitus	50/476 (10,5)	99/519 (19,1)	6/91 (6,6)	64/481 (13,3)	<0,001
Tabaquismo actual	85/471 (18,0)	107/505 (21,2)	24/91 (26,4)	79/459 (17,2)	0,15
Hipercolesterolemia	154/478 (32,2)	159/516 (30,8)	27/90 (30,0)	165/478 (34,5)	0,61
<b>Comorbilidades</b>					
Cáncer	48/453 (10,6)	108/497 (21,7)	20/88 (22,7)	65/441 (14,7)	<0,001
Trastornos psiquiátricos§	150/396 (37,9)	162/496 (32,7)	32/90 (35,6)	84/413 (20,3)	<0,001
<b>Medicamento al ingreso</b>					
Inhibidor de la ECA o ARA	158/415 (38,1)	148/422 (35,1)	27/73 (37,0)	154/375 (41,1)	0,38
Betabloqueador	143/415 (34,5)	128/422 (30,3)	20/73 (27,4)	133/375 (35,5)	0,28
Estatina	73/403 (18,1)	79/417 (18,9)	11/73 (15,1)	62/362 (17,1)	0,83
Ácido acetilsalicílico	141/403 (35,0)	122/417 (29,3)	21/73 (28,8)	132/362 (36,5)	0,17
<b>Complicaciones intrahospitalarias</b>					
Shock cardiogénico	20/479 (4,2)	111/524 (21,2)	23/98 (23,5)	40/483 (8,3)	<0,001
Muerte	17/479 (3,5)	94/523 (18,0)	13/98 (13,3)	36/483 (7,5)	<0,001
Muerte	5/485 (1,0)	37/532 (7,0)	13/98 (13,3)	14/498 (2,8)	<0,001
<b>Asistencia cardíaca aguda</b>					
Bomba de balón intraaórtico	38/484 (7,9)	199/527 (37,8)	49/98 (50,0)	47/489 (9,6)	<0,001
Ventilación invasiva o no invasiva	7/484 (1,4)	21/527 (4,0)	2/98 (2,0)	11/489 (2,2)	0,07
Reanimación cardiopulmonar	21/484 (4,3)	174/527 (33,0)	45/98 (45,9)	39/489 (8,0)	<0,001
Uso de catecolaminas	16/484 (3,3)	73/527 (13,9)	16/98 (16,3)	33/489 (6,7)	<0,001
Uso de catecolaminas	24/484 (5,0)	116/527 (22,0)	28/98 (28,6)	31/489 (6,3)	<0,001

Los valores corresponden a n/N (%), media ± DE o mediana (rango intercuartílico). \* Incluidos los límites superiores del rango normal para la troponina T, la troponina T de alta sensibilidad y la troponina I. † Incluidos los límites superiores del rango normal para el péptido natriurético cerebral y el fragmento aminoterminal de la prohormona péptido natriurético cerebral. ‡ Datos obtenidos durante el cateterismo o la ecocardiografía; si se disponía de ambas cosas, se utilizaron los resultados del cateterismo. § Los pacientes podían tener un trastorno agudo, así como un trastorno previo o crónico.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; BNP = péptido natriurético cerebral; PCR = proteína C reactiva; ECG = Electrocardiograma; QTc = intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca; LSN = límite superior de la normalidad.

das al ingreso, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, betabloqueadores, estatinas y ácido acetilsalicílico. El tratamiento de asistencia cardíaca aguda fue mucho más frecuente en el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones (38%) y en el STT secundario a enfermedades neurológicas (50%) en comparación con los demás grupos ( $p < 0,001$ ) (tabla 1).

**MORTALIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO.** La comparación de la mortalidad a 30 días en los diferentes grupos definidos según las situaciones desencadenantes mostró una diferencia sustancial ( $p < 0,001$ ) (figura 2). Los pacientes con un STT secundario a enfermedades neurológicas fueron los que tuvieron un peor pronóstico, mientras que los pacientes con un STT asociado al estrés emocional fue el que tuvo un resultado clínico más favorable. Además, un análisis con un punto de referencia temporal (establecido a los 30 días) puso de manifiesto una diferencia sustancial de la mortalidad a largo plazo entre los diferentes grupos ( $p < 0,001$ ) (figura 2). Mientras que los pacientes con un STT secundario a enfermedades neurológicas o con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones presentaron unos resultados clínicos a largo plazo menos favorables que los del SCA, los pacientes con STT asociado al estrés emocional mostraron un pronóstico más favorable que el del SCA. La presencia previa de actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones (HR: 3,78; IC del 95%: 2,21 a 6,44;  $p < 0,001$ ), trastornos neurológicos (HR: 5,76; IC del 95%: 2,96 a 11,2;  $p < 0,001$ ), y la ausencia de desencadenantes identificables (HR: 2,14; IC del 95%: 1,20 a 3,82;  $p = 0,010$ ) fueron factores de riesgo independientes potentes para la mortalidad a 5 años, tomando como grupo de referencia el de los pacientes con factores de estrés emocional previos (figura 3). En un análisis de regresión de Cox adicional, la presencia previa de actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones; trastornos neurológicos; y la ausencia de desencadenantes identificables fueron también factores predictores independientes para la mortalidad a 30 días (figura 1 online).

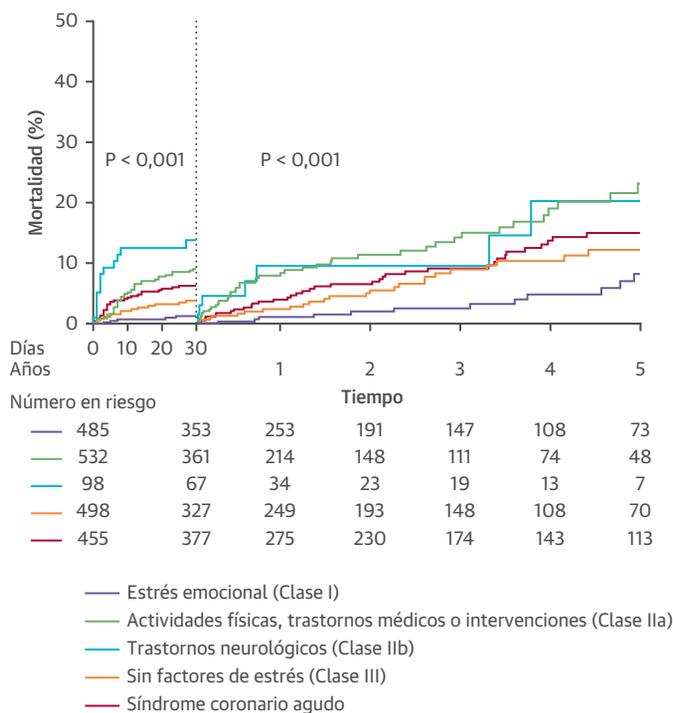
## DISCUSIÓN

Los principales resultados del presente estudio fueron los siguientes: 1) en general, los pacientes con un STT mostraron unos resultados clínicos a largo plazo similares a los de los pacientes con SCA emparejados por edad y sexo; 2) los pacientes con STT en los que los episodios estaban asociados a un estrés emocional mostraron un pronóstico favorable a corto y a largo plazo; 3) el STT secundario a enfermedades neurológicas fue el que tuvo peor pronóstico a corto plazo; y 4) el STT secundario a enfermedades neurológicas y el STT secundario a actividades físicas,

trastornos médicos o intervenciones tuvieron unas tasas de mortalidad significativamente superiores a las del SCA durante el seguimiento a largo plazo.

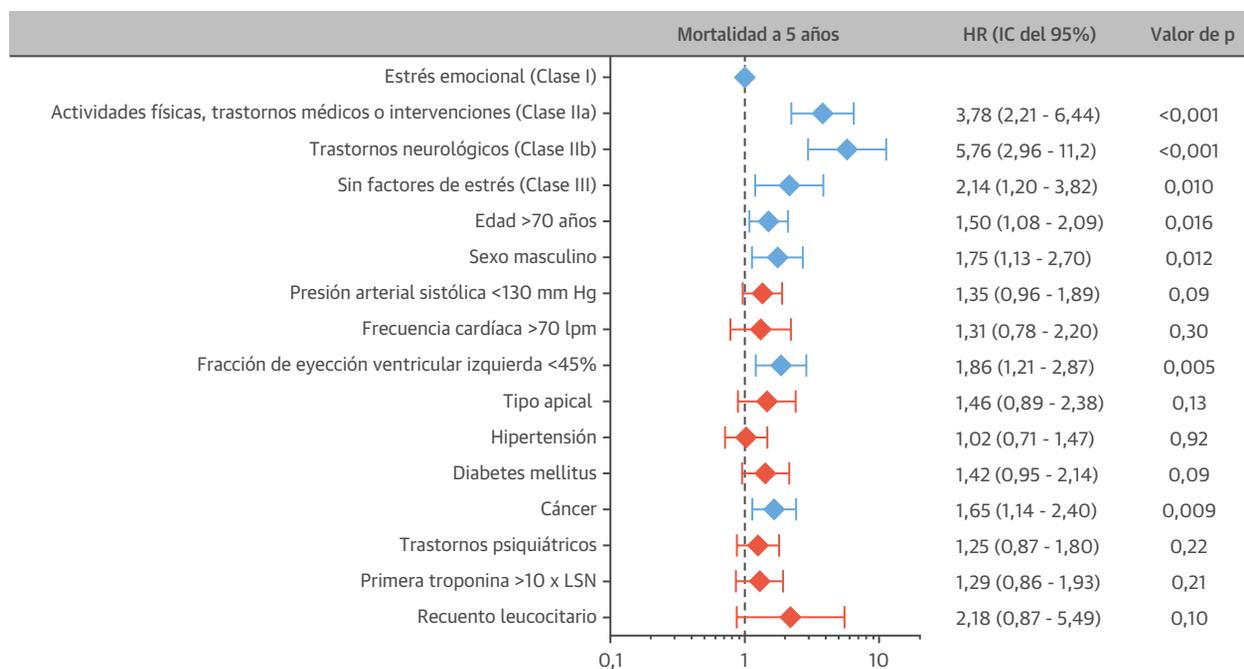
Recientemente, hemos descrito que la mortalidad intrahospitalaria del STT es similar a la del SCA (2). Sin embargo, hay pocos datos sobre la evolución clínica a largo plazo en los pacientes con STT en comparación con los pacientes con infarto de miocardio (12-14). Además, estos estudios (13, 15) se ven limitados por el hecho de que incluyen tan solo pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST como grupo de comparación, sin tener en cuenta a los pacientes con angina inestable, lo cual tiene importancia puesto que los pacientes con STT pueden presentar también signos y síntomas de angina inestable, sin ninguna anomalía electrocardiográfica notable. En segundo lugar, estos estudios han presentado resultados poco uniformes por lo que respecta a la evolución clínica de los pacientes, de tal manera que en algunos se ha observado una tasa de mor-

**FIGURA 2** Mortalidad a corto y largo plazo de los grupos con diferentes desencadenantes



Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los grupos con diferentes desencadenantes y de la cohorte con síndrome coronario agudo utilizada como grupo de referencia, con un análisis con un punto de referencia temporal establecido a los 30 días. La comparación de la mortalidad a 30 días en los diferentes grupos definidos según las situaciones desencadenantes mostró una diferencia sustancial ( $p < 0,001$ ). A los 30 días, continúa existiendo una diferencia sustancial en la mortalidad a largo plazo (5 años) entre los diferentes grupos ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con síndrome coronario agudo mostraron una mortalidad a corto y largo plazo intermedia entre la de los grupos de pacientes con STT con desencadenantes emocionales y con desencadenantes físicos. STT = síndrome de Takotsubo.

FIGURA 3 Factores predictores del resultado



Regresión de Cox múltiple para el ajuste respecto a los posibles factores de confusión en la mortalidad a largo plazo. Situaciones previas de actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones; de trastornos neurológicos; y la ausencia de desencadenantes identificables fueron factores de riesgo independientes potentes para la mortalidad a 5 años, tomando los pacientes con factores de estrés emocionales previos como grupo de referencia. La edad > 70 años, el sexo masculino, la fracción de eyección ventricular izquierda <45% y el cáncer fueron también factores predictores independientes. El color azul indica factores predictores estadísticamente significativos y el color naranja no significativos. lpm = latidos/min; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; LSN = límite superior del rango normal.

talidad igual a la del SCA y en otros un aumento de la mortalidad en los pacientes con STT (12, 13, 15).

El STT es desencadenado habitualmente por la presencia previa de un factor de estrés emocional o de tensión física, y en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes hay episodios desencadenantes identificables (2, 3, 16, 17). Recientemente hemos puesto de manifiesto que los desencadenantes físicos constituyen un factor predictor independiente para un peor resultado clínico intrahospitalario (2). Sin embargo, las situaciones desencadenantes, y en especial los desencadenantes físicos del STT, muestran diferencias considerables, que van desde trastornos críticos como el shock séptico tratado en la unidad de cuidados intensivos hasta situaciones inocuas como el trabajo doméstico enérgico (7, 18). En consecuencia, planteamos la hipótesis de que los pacientes con diferentes tipos de desencadenantes físicos puedan tener resultados diferentes a corto y a largo plazo.

Es de destacar que los pacientes con STT que tenían un factor de estrés emocional mostraron con mayor frecuencia las características típicas del STT, como el sexo femenino y el dolor torácico, en comparación con lo observado en los pacientes de otros grupos. Tiene interés señalar que los pacientes con un STT secundario a un trastorno neurológico tenían una edad significativamente inferior a la de los pacientes con STT de otros grupos.

Estas diferencias epidemiológicas podrían reflejar el trasfondo biológico. Los pacientes con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones y los que tenían un STT secundario a trastornos neurológicos mostraron una frecuencia cardíaca superior a la de los que tenían desencadenantes emocionales. Esta observación podría sugerir que el grado de elevación de las catecolaminas fue más intenso en los pacientes con desencadenantes físicos o neurológicos en comparación con lo observado en los que tenían desencadenantes emocionales. Además, es probable que unos niveles superiores de catecolaminas puedan elevar el riesgo de presentar un shock cardiogénico a través de un fallo de bombeo debido a un área grande de degeneración balonizante y/o una obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo como consecuencia de la hipercontractilidad del segmento basal (19). Por otra parte, los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y el recuento leucocitario fueron también superiores en los pacientes con trastornos físicos o neurológicos. Así pues, parece concebible que un efecto sinérgico de una disfunción cardíaca grave y un aumento de la respuesta inflamatoria dé lugar a un mal estado hemodinámico, que a su vez cause una evolución desfavorable a corto plazo.

Por lo que respecta a las situaciones desencadenantes, los pacientes con un STT que tenían episodios secunda-

rios a trastornos neurológicos fueron los que mostraron una mortalidad más alta; esto es coherente también con un trabajo recientemente publicado que muestra que las enfermedades neurológicas se asocian a un pronóstico desfavorable (10). Esto no resulta extraño puesto que es probable que el pronóstico de estos pacientes se vea afectado por la enfermedad subyacente. En otras palabras, el aumento de la mortalidad en los pacientes con desencadenantes neurológicos puede ser consecuencia del riesgo combinado del STT más el riesgo intrínseco de cualquier comorbilidad desencadenante, como una hemorragia cerebrovascular. Los pacientes con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones fueron los que tuvieron el segundo peor pronóstico a los 30 días de seguimiento. Sin embargo, el STT secundario a trastornos neurológicos y el STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones mostraron unos resultados desfavorables casi similares a los 5 años del evento índice de STT; de hecho, las enfermedades neurológicas fueron la principal razón de los resultados clínicos de los pacientes durante la fase aguda. Dado que la tasa de mortalidad del STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones aumenta respecto a la del STT secundario a enfermedades neurológicas en el seguimiento a los 5 años, esto puede explicarse por una mayor prevalencia de las comorbilidades crónicas coexistentes como la diabetes mellitus en los pacientes con un STT secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones en comparación con los que tienen un STT secundario a enfermedades neurológicas. Singh *et al.* (20) realizaron un metanálisis en el que observaron que los pacientes con STT que tenían trastornos subyacentes no cardíacos mostraban una tasa de mortalidad intrahospitalaria superior a la de los pacientes que no tenían tales trastornos. Es de destacar que nuestro estudio pone de manifiesto resultados a corto y a largo plazo diferentes en los pacientes con STT que presentan

distintos desencadenantes físicos. Además, los pacientes con un STT que tenían un factor de estrés emocional mostraron un resultado a corto y largo plazo favorable en comparación con el de los pacientes con un desencadenante físico o los pacientes con un SCA. En consecuencia, el STT es un síndrome mucho más complejo de lo que anteriormente se había pensado, y debiera clasificarse según el episodio desencadenante subyacente para estratificar el riesgo con exactitud y predecir los resultados a corto y a largo plazo de cada paciente concreto. Así pues, proponemos una nueva clasificación según los resultados del presente estudio (**Ilustración central**). Esta nueva clasificación (Clasificación InterTAK) podría ser útil para predecir los resultados a corto y a largo plazo en los pacientes con STT.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Este es un registro de carácter observacional. En consecuencia, no puede descartarse la existencia de factores de confusión no detectados. Los pacientes con actividad física fueron clasificados en la Clase IIa y no en una única categoría debido al pequeño tamaño muestral.

## CONCLUSIONES

Durante bastante tiempo se ha asumido que el STT es un trastorno benigno; sin embargo, recientemente se ha observado que se trata de una enfermedad que puede poner en peligro la vida y tiene una morbilidad y mortalidad considerables en la fase aguda, así como unos resultados clínicos similares a los del SCA. Dado el carácter heterogéneo de los desencadenantes, el STT engloba un amplio espectro que va de un trastorno benigno a uno mortal. En consecuencia, el STT tiene muchas más facetas de las que se había sugerido. Ciertamente, la mujer anciana con un episodio desencadenante combinado y una degeneración balonzante apical, “el paciente clásico con STT”, tiene un buen pronóstico a corto y largo plazo, mientras que los

### ILUSTRACIÓN CENTRAL Clasificación InterTAK

Clase I:	Síndrome de Takotsubo asociado a estrés emocional
Clase II:	Síndrome de Takotsubo asociado a tensión física
Clase IIa:	Síndrome de Takotsubo secundario a actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones
Clase IIb:	Síndrome de Takotsubo secundario a trastornos neurológicos
Clase III:	Síndrome de Takotsubo sin un factor desencadenante identificable

Ghadri, J.R. *et al.* J Am Coll Cardiol. 2018;72(8):874-82.

Nueva clasificación propuesta, basada en el tipo de evento desencadenante.

pacientes con un STT secundario a enfermedades neurológicas o secundario actividades físicas, trastornos médicos o intervenciones tienen unos resultados desfavorables. A medida que la medicina se aproxima a un enfoque personalizado y aumentan nuestros conocimientos sobre el STT, resulta crucial considerar al "paciente individual" para, tal vez, mejorar su pronóstico. En este sentido, la nueva Clasificación InterTAK basada en tipo de episodio desencadenante podría ser una herramienta clínica útil para la estratificación del riesgo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Christian Templin, Andreas Grüntzig Heart Catheterization Laboratories, University Hospital Zurich, University Heart Center – Department of Cardiology, Raemistrasse 100, 8091 Zurich, Suiza. Correo electrónico: christian.templin@usz.ch.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

La evolución a largo plazo de los pacientes con un STT es muy diversa. El pronóstico es más favorable cuando el síndrome es desencadenado por episodios emocionales que cuando se produce en respuesta a situaciones físicas o neurológicas.

### PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarias nuevas investigaciones sobre las relaciones entre las circunstancias desencadenantes, para ayudar a esclarecer los mecanismos fisiopatológicos responsables de este trastorno cardíaco agudo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990: 56-64.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38.
- Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:333-41.
- Yerasi C, Koifman E, Weissman G, et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:280-6.
- Brinjkij W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 2012;164:215-21.
- Khera R, Light-McGroary K, Zahr F, Horwitz PA, Girotra S. Trends in hospitalization for takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2016;172:53-63.
- Schlossbauer SA, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo- Syndrom-ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Praxis (Bern 1994)* 2016;105:1185-92.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
- Ghadri JR, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry: rationale, design, objectives, and first results. *Heart Fail Clin* 2016; 12:597-603.
- Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:335-40.
- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
- Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Pettersson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1931-6.
- 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;18:650-6.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62.
- Redfors B, Vedad R, Angeras O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015; 185:282-9.
- Ghadri JR, Ruschitzka F, Luscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart* 2014;100:1804-12.
- Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, et al. Prevalence and clinical features of focal takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2016;80:1824-9.
- Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37: 2823-9.
- Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;103:1461-9.
- Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113: 1420-8.

**PALABRAS CLAVE** síndrome coronario agudo, síndrome del corazón roto, clasificación, evolución clínica, factor de estrés, síndrome de Takotsubo

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