



Síndrome de Takotsubo

Morales-Hernández AE¹, Valencia-López R², Hernández-Salcedo DR³, Domínguez-Estrada JM⁴

Resumen

El síndrome de Takotsubo se distingue por angina y elevación del ST que simula infarto agudo de miocardio (IAM) y se distingue por ausencia de obstrucción coronaria en fase aguda, discinesia anteroapical con hiperkinesia basal reversible y evolución electrocardiográfica típica. Esta enfermedad se describió por primera vez en Japón en el decenio de 1990. Es una entidad poco frecuente, afecta a cerca de 1% de todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Por lo general afecta a mujeres posmenopáusicas con pocos factores de riesgo cardiovascular. Se caracteriza por dolor precordial anginoso, cambios electrocardiográficos, elevación de enzimas de daño miocárdico, ausencia de obstrucción coronaria en la angiografía y una característica discinesia anteroapical del ventrículo izquierdo que se normaliza en pocos días. El estrés emocional severo es el desencadenante más común. La etiopatogenia de este síndrome está aún por definir. Se cree que se debe a la descarga exagerada de actividad simpática, espasmo de las coronarias y disfunción microvascular. Aunque la manifestación clínica simula un infarto agudo de miocardio, la arteriografía coronaria resulta sin lesiones obstructivas. A diferencia del síndrome coronario agudo, los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo no padecen enfermedad aterotrombótica en las arterias coronarias; además, las alteraciones descritas poseen un carácter reversible. Se han propuesto criterios clínicos diagnósticos, en la actualidad existe cierta controversia en los mismos, así como en las exploraciones complementarias necesarias para su diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Takotsubo, síndrome coronario agudo.

Med Int Méx. 2016 July;32(4):475-491.

Takotsubo syndrome.

Morales-Hernández AE¹, Valencia-López R², Hernández-Salcedo DR³, Domínguez-Estrada JM⁴

Abstract

Takotsubo syndrome is characterized by angina and ST elevation simulating acute myocardial infarction and is distinguished by the absence of coronary obstruction in acute, reversible anteroapical dyskinesia with basal hyperkinesia and typical electrocardiographic evolution. This condition was first described in Japan in the nineties. It is a rare close to 1% of all patients with suspected acute coronary

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Profesor adjunto de Medicina Interna.

³ Profesor titular del servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico interno de pregrado.

Servicio Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 8 de abril 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dra. Alba Edna Morales Hernández
Durango 66
06700 Ciudad de México

Este artículo debe citarse como

Morales-Hernández AE, Valencia-López R, Hernández-Salcedo DR, Domínguez-Estrada JM. Síndrome de Takotsubo. Med Int Méx. 2016 julio;32(4):475-491.

syndrome entity. It usually affects postmenopausal women with few cardiovascular risk factors. It is characterized by anginal chest pain, electrocardiographic changes, enzyme elevation myocardial damage, absence of coronary stenosis on angiography and a characteristic anteroapical dyskinesia of left ventricle that normalizes within a few days. Severe emotional stress is the most common trigger. The pathogenesis of this syndrome is still to be defined. It is believed to be due to an exaggerated discharge sympathetic activity, and spasm of the coronary microvascular dysfunction. Although the clinical presentation mimicking acute myocardial infarction, coronary arteriography is no obstructive lesions. Unlike acute coronary syndrome, patients with left ventricular dysfunction do not have atherothrombotic disease in the coronary arteries; in addition, the alterations described have a reversible character. Clinical diagnostic criteria have been proposed, there are at present some controversy in them, as well as complementary examinations necessary for diagnosis.

KEYWORDS: Takotsubo syndrome; acute coronary syndrome

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Profesor adjunto de Medicina Interna.

³ Profesor titular del servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico interno de pregrado.
Servicio Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Alba Edna Morales Hernández
Durango 66
06700 Ciudad de México

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 44 años de edad, ama de casa, con el antecedente crónico degenerativo de importancia de hipertensión arterial sistémica de 10 años de diagnóstico y en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial sistémica y obesidad. Inició su padecimiento 12 horas previas a su ingreso, posterior a un periodo de estrés emocional, desencadenado por la pérdida de un familiar en el mismo nosocomio, con dolor torácico de tipo opresivo, intensidad 8/10, irradiado a los miembros torácicos, duración mayor de 20 minutos, que remitió al reposo; posteriormente volvió el dolor de las mismas características, intensidad 10/10, acompañado de diaforesis, disnea, náusea, vómito; acudió a la unidad de medicina familiar, donde se realizó electrocardiograma que evidenció lesión subendocárdica de V1 a V6, y se inició tratamiento antiisquémico. Acudió a urgencias de esta unidad, en donde a la exploración física se encontró presión arterial

de 180/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 90 lpm, saturación de oxígeno a 90%, temperatura 37.4°C, y frecuencia respiratoria de 20 rpm. El electrocardiograma de 12 derivaciones reportó ritmo sinusal FC 87 lpm, eje QRS 10°, onda P 120 m, intervalo PR 160 m, complejo QRS 60 m, QT corregido mayor de 545 m, existencia de ondas q de 1 mv en DI, AvL, segmento ST de 4 mv en V3 a V6.

La paciente ingresó a la unidad de cuidados coronarios con presión arterial de 190/94, el resto de la exploración física no mostró alteraciones. El ecocardiograma transtorácico evidenció anillo 14 mm, aurícula izquierda 35x42x44 mm, tracto de salida ventrículo derecho 24 mm, tabique 9 mm, pared posterior 9 mm, patrón de llenado normal, movilidad del ventrículo izquierdo con discinesia apical, FEVI: 35%, TAPSE 15 mm, aurícula derecha 31x41 mm, pericardio sin derrame. Reporte de la radiografía tórax posteroanterior: sin cardiomegalia, hipertensión venocapilar grado I, sin datos de derrame pleural o consolidación. Estudios de laboratorio: leucos 9,900, Hb 14.2,

Hct 40, plaquetas 186,000, glucosa 100, urea 12.6, Cr 0.89, K 4.8, Na 139, CPK 1290, Mb 117, troponina i 1.0, péptido natriurético 3,000. Se diagnosticó síndrome coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en la cara antero-septal, no complicado. Al no realizarse trombólisis temprana, se realizó cateterismo cardiaco, con el que se encontró lo siguiente: arterias coronarias derecha e izquierda, sin alteraciones importantes. Posterior a este resultado se solicitó resonancia magnética del ventrículo izquierdo, en la que se encontró edema miocárdico y probable cardiomiopatía por estrés (Figura 1).

Al no encontrar lesiones importantes en las arterias coronarias y con la mejoría clínica paulatina de las condiciones de la paciente, se diagnosticó síndrome de Takotsubo.

REVISIÓN

También conocido como síndrome del corazón roto, síndrome de discinesia apical y cardiomiopatía inducida por el estrés, la cardiomiopatía de Takotsubo fue descrita por primera vez en Japón, en 1990. La condición se distingue por la disfunción sistólica transitoria de los segmentos apical y medio del ventrículo izquierdo (con la contracción conservada de la base del ventrículo izquierdo), un aspecto que, en la ventriculografía izquierda (en casos de disfunción apical) imita una trampa pulpo japonés o Takotsubo. La cardiomiopatía de Takotsubo afecta con mayor frecuencia a las mujeres posmenopáusicas y de manera habitual es causada por el estrés emocional intenso. La Asociación Americana del Corazón reconoció en 2006 a la cardiomiopatía de Takotsubo como un tipo de miocardiopatía adquirida.¹

El síndrome de Takotsubo se caracteriza por la hipocinesia o acinesia apical transitoria del ventrículo izquierdo. Sato y colaboradores² reportan



Figura 1. Arterias coronarias sin evidencia de oclusión.

la primera descripción del síndrome en 1989.² En telesístole, el ventrículo izquierdo muestra un abombamiento apical extenso, similar al contorno de una vasija utilizada tradicionalmente en Japón para atrapar pulpos, llamada “Takotsubo” (Figura 2).³

La incidencia en Latinoamérica se desconoce; inicialmente fue descrita en el extremo oriente (Japón), Gaspar reportó el primer caso en México en 2004; sin embargo, estos dos casos ocurrieron en

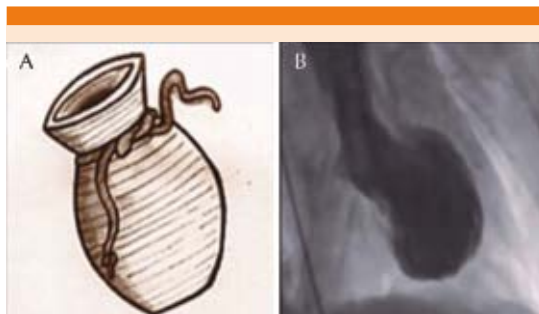


Figura 2. A. Olla para capturar pulpos “Takotsubo”. **B.** Ventriculografía de paciente con CTT que muestra hipocinesia del segmento medio y apical del ventrículo en sístole, compensado con hipercinesia basal.²

menos de un año, lo que hizo sospechar que esta enfermedad fuera más frecuente de lo esperado en nuestro medio y que probablemente estuviera subdiagnosticada por su similitud con el síndrome coronario agudo.³ Sin embargo, después de casi 25 años de extensos esfuerzos hacia la mejor comprensión de este trastorno, el conocimiento actual sigue siendo limitado. La enfermedad se caracteriza por disfunción sistólica transitoria y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, con una variedad de movimiento de la pared de este ventrículo. Afecta predominantemente a mujeres de edad avanzada y con frecuencia está precedido por un desencadenante emocional o físico. La enfermedad también se ha reportado sin desencadenante evidente. En la fase aguda, la manifestación clínica, los hallazgos electrocardiográfico y los perfiles de biomarcadores a menudo son similares a los de un síndrome coronario agudo. Aunque la causa de la miocardiopatía de Takotsubo sigue siendo desconocida, existen varias teorías, que revisaremos en este trabajo.⁴ El síndrome de Takotsubo se distingue por la disfunción aguda contráctil, completamente reversible y en la mayoría de los casos del ventrículo izquierdo con un patrón típico de contracción y es responsable de 1 a 2% de todos los síndromes coronarios agudos. El síndrome de Takotsubo comúnmente se asocia con eventos anteriores estresantes, emocionales o físicos. La gran mayoría de los pacientes son mujeres posmenopáusicas. A pesar de la restauración completa de los parámetros funcionales cardíacos, el pronóstico de los pacientes con síndrome de Takotsubo es comparable al de los que tienen infarto agudo de miocardio.⁵ Los estudios recientes reportan el empeoramiento de la salud mental, el aumento de las tasas de estrés y ansiedad entre las sociedades occidentales. El estrés relacionado con el trabajo se ha incrementado en más de 25% en los últimos años y la depresión clínica es cada vez más común. El estrés crónico y la depresión se han relacionado con efectos biológicos negativos, que incluyen la predisposición al síndrome de Takotsubo.⁶

Historia

En los últimos años se han discutido varios conceptos fisiopatológicos del síndrome de Takotsubo. Los datos recientes de investigación, sin embargo, ponen a la mayor parte de estas hipótesis en duda. En un principio, varios investigadores asumieron que se trataba de una miocarditis regional limitada como la causa; sin embargo, esto se excluyó en numerosas biopsias de miocardio. Asimismo, los marcadores inflamatorios son clásicamente no elevados y la mayoría de los pacientes no tienen antecedentes de enfermedades infecciosas anteriores. Después se descubrió que los espasmos vasculares coronarios múltiples y la aparición de esta enfermedad estaban estrechamente ligados. Un reciente metanálisis reveló que los espasmos vasculares coronarios eran provocados en 28% de los casos de síndrome de Takotsubo.⁷

En algunos pacientes la obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo se observaba en la fase aguda. Por tanto, se ha postulado que esta obstrucción puede ser causada por la hipercontractilidad de los segmentos basales, inducida por la secreción de catecolaminas, lo que conduce a la alteración de la perfusión coronaria con el aumento de la tensión de la pared. Esto puede explicar las anomalías regionales en la pared observadas y los cambios electrocardiográficos y en los biomarcadores.⁷ Hoy día no se cuenta con una fisiopatología precisa; sin embargo, éstas son las siguientes teorías:⁸

Fisiopatología

Teoría de alteración en el sistema nervioso autónomo

En un estudio se encontró que años después del evento de síndrome de Takotsubo los pacientes mostraron respuestas simpáticas exageradas al estrés emocional y hemodinámicas en combina-



ción con la modulación suprimida parasimpática (vagal) del corazón. Estos resultados fueron muy consistentes cuando se evaluó en el estado de reposo, durante las pruebas ambulatorias, durante diferentes pruebas hemodinámicas y estímulos centrales. Hasta la fecha, la investigación de los mecanismos del síndrome de Takotsubo se ha centrado en la actividad simpática.⁷ Respecto a la distribución de los receptores adrenérgicos en el miocardio de las mujeres que se habían recuperado de este síndrome, en comparación con las mujeres sanas, pareadas por edad, se encontró que tenían un fenotipo autonómico que podría predisponer hacia la activación simpática prolongada. La disminución de la modulación parasimpática del corazón y alteraciones en la moderación simpática son las principales probables causantes de este síndrome. Incluso mucho tiempo después de la recuperación completa, las mujeres de este estudio mostraron un fenotipo autonómico con la activación exagerada simpática e hipertensión lábil.^{7,9} La reducción de la modulación parasimpática del corazón es importante, porque se ha relacionado con la muerte súbita, aumento de la mortalidad en la insuficiencia cardíaca y el infarto agudo de miocardio.¹⁰ Un pequeño estudio previo demostró elevación de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina en respuesta al estrés mental después de padecer el síndrome; la conclusión fue que la activación simpática también sugiere que persiste después del evento. El mismo estudio demostró alteración dependiente del endotelio de la vasodilatación mediante una técnica diferente de la utilizada en este estudio.⁹

Genética

El desencadenante de estrés que implica la fisiopatología del síndrome tiene un fuerte componente ambiental. Sin embargo, es concebible que algunas personas tienen predisposición genética para padecer el síndrome de Takotsubo inducido por el estrés. A pesar de que el síndro-

me no se considera una miocardiopatía genética primaria, diversos estudios han explorado la posibilidad de factores de riesgo genéticos y se ha sugerido cierta predisposición genética. Se ha reportado la existencia o ausencia de los polimorfismos funcionales en genes, como alfa 1, beta 1 y beta 2 receptores adrenérgicos, GRK5 y la implicación de los estrógenos; sin embargo, se necesitan estudios más grandes para corroborarlo.¹¹

Teoría de exceso de catecolaminas

El papel potencial de exceso de catecolaminas en la patogénesis del síndrome de Takotsubo ha sido durante mucho tiempo la explicación fisiopatológica de elección, por lo que los bloqueadores beta se han planteado como estrategia terapéutica.⁴ La fisiopatología del síndrome es compleja; refleja las respuestas fisiológicas, locales y sistémicas del estrés agudo y las respuestas cardiovasculares a los aumentos repentinos de las catecolaminas.¹¹ Éstas parecen tener un papel central en la fisiopatología del síndrome, el desencadenante a menudo es un estrés repentino, las señales de activación simpática están presentes en la manifestación y pueden conducir a la activación simpática extrema. Hay dos elementos iniciales de la fisiología a considerar; el primero es el de los centros cognitivos del cerebro, el eje hipotalámico hipofisario adrenal (HHP) y la cantidad de adrenalina y noradrenalina son liberados en respuesta a una tensión dada. El segundo es la respuesta del sistema cardiovascular (incluido el miocardio, arterias coronarias y la vasculatura periférica), el sistema nervioso simpático a la activación simpática y la repentina oleada de catecolaminas circulantes.¹¹

Las concentraciones séricas de catecolaminas en la presentación son significativamente más altas que las concentraciones en reposo en el mismo paciente, comparables con insuficiencia cardíaca aguda debida a infarto agudo de mio-

cardio, lo que sugiere la posibilidad del aumento de HHP excesivo y epinefrina. El síndrome de Takotsubo se ha reportado después de la administración de fármacos simpaticomiméticos (por ejemplo, se han propuesto en la ecocardiografía de estrés con dobutamina). Puede haber una combinación sinérgica de más de un factor, de la que algunos estudios han producido resultados contradictorios.¹¹ El síndrome de Takotsubo se distingue por la disfunción contráctil del ventrículo izquierdo aguda y en la mayoría de los casos completamente reversible, con un patrón de contracción típica y representa 1 a 2% de todos los síndromes coronarios agudos. A pesar de la restauración completa de los parámetros cardíacos funcionales, el pronóstico de los pacientes con síndrome de Takotsubo es comparable al de los que tienen infarto agudo de miocardio. Desde la primera descripción del síndrome, se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos, incluido el vasoespasma arterial coronario, la disfunción de la microcirculación coronaria, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la sobrecarga de catecolaminas. La teoría más aceptada en la actualidad es la liberación excesiva de catecolaminas, que juega un papel clave en la patogénesis. Se han encontrado alteraciones estructurales y morfológicas del tejido del corazón a nivel celular y subcelular, cambios severos pero reversibles: alteración morfológica de las proteínas en los sarcomas, aumento intracelular de vacuolas durante la fase aguda, aumento de la deposición de las proteínas de la matriz extracelular, signos histológicos típicos de la toxicidad de las catecolaminas, áreas de respuesta fibrótica y bandas de contracción características. Después de la investigación del perfil de expresión génica en el síndrome de Takotsubo se encontró aumento del estrés oxidativo, STAT3 y catepsina D; genes antioxidantes, genes que regulan el ciclo celular y la proliferación celular se encontraron de manera significativa.⁵ Además, se encontraron cambios en la regulación del calcio, lo que contribuye a la disfunción contráctil. En resumen, el síndrome

de Takotsubo es causado probablemente por la liberación excesiva de catecolaminas. La disfunción ventricular puede explicarse por el aumento del número de receptores B-adrenérgicos en el vértice, lo que conduce a la mayor vulnerabilidad a la sobrecarga de catecolaminas. Las diferencias individuales anatómicas en el sistema simpaticoadrenérgico y la distribución de los receptores adrenérgicos son presumiblemente responsables de la ocurrencia interindividual de las anomalías de la motilidad en el síndrome de Takotsubo.⁵

Factores de riesgo

En el estudio las características clínicas y resultados de cardiomiopatía de Takotsubo", realizado por Templin y colaboradores en 2015, se demostró que esta enfermedad representa un síndrome de insuficiencia cardíaca aguda que se asocia con un riesgo sustancial de eventos adversos. Se ha observado que la distribución de sexos entre los pacientes con síndrome de Takotsubo es de 9:1 de mujeres:hombres; de 1,750 pacientes con esta enfermedad, 90% eran mujeres con edad media de 66.4 ± 13.1 años. En Japón es una miocardiopatía frecuente entre los hombres por razones poco claras. Se encontró que la prevalencia de los factores desencadenantes físicos supera a la de los desencadenantes emocionales y que la ausencia de un desencadenante no excluye el diagnóstico de este trastorno. Más de la mitad de todos los pacientes con cardiomiopatía de Takotsubo tenía una enfermedad neurológica aguda o crónica o trastorno psiquiátrico.^{4,12}

Asimismo, el papel de las emociones positivas en esta enfermedad es mucho menos clara, porque modulan la respuesta del sistema nervioso autónomo en un grado similar al de las emociones negativas, que a su vez alteran el ritmo cardíaco, la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Sin embargo, existen resultados contradictorios del efecto de las emociones positivas en las enfermedades cardiovasculares. Las



emociones positivas se han asociado con menor riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que otros estudios han demostrado que también pueden provocar síndrome coronario agudo; las emociones positivas pueden resultar no sólo en un aumento de la activación del sistema nervioso simpático, sino también en el aumento de la actividad del sistema nervioso parasimpático. Curiosamente, la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en un cumpleaños es 27% más alto que en cualquier otro día del año.¹³ Esta enfermedad es un ejemplo clásico de un complejo circuito de retroalimentación entrelazados que abarca los estímulos psicológicos o físicos dentro del cerebro que posteriormente afectan el sistema cardiovascular.¹³ Este síndrome también se ha relacionado con diagnóstico de hipotiroidismo. Un sistema nervioso autoinmunitario alterado, el estado hiperadrenérgico y la reducción de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas podrían participar en este síndrome (Cuadro 1). Sin embargo, hacen falta estudios más amplios, para definir la asociación entre la enfermedad tiroidea y el síndrome de Takotsubo.^{14,15}

Cuadro 1. Características de pacientes con síndrome coronario agudo y síndrome de Takotsubo⁸

	Sospecha de síndrome coronario agudo n=5,484 (%)	Síndrome de Takotsubo n=90 (%)	p
Edad media	65.5±12	71.9±12.7	<0.001
Mujeres	1,679 (30)	87 (97)	<0.001
Fumadores	2,106 (38)	25 (28)	0.04
Hipertensión	2,508 (47)	41 (46)	0.97
Diabetes mellitus	943 (17)	8 (9)	0.04
Dislipidemia	2,536 (46)	26 (29)	0.001
Antecedente familiar de enfermedad coronaria	965 (18)	7 (8)	0.01
Mortalidad intra-hospitalaria	286 (5)	2 (2)	0.20
Días de hospitalización	4.7± 4.6	9.8±9.2	0.001

Cuadro clínico

En la fase aguda, la manifestación clínica, los hallazgos electrocardiográficos y los perfiles de biomarcadores a menudo son similares a los de un síndrome coronario agudo. El síntoma predominante en la sala de urgencias fue dolor de pecho (76%), seguido de disnea (47%) y síncope (8%).¹⁶ Los síntomas menos comunes son el edema agudo pulmonar, así como paro cardíaco, choque cardiogénico y arritmias ventriculares graves. Entre los síntomas no específicos se han reportado debilidad, tos y fiebre. La recurrencia de este síndrome es poco frecuente; un estudio informa que la tasa de recurrencia fue mayor a 3% por año en los primeros cuatro años y la tasa de recurrencia superior a 4 años fue de 11% después de la manifestación inicial.¹⁶

El síndrome de Takotsubo debe clasificarse en dos subtipos clínicos: primario y secundario, porque esta enfermedad llega a la atención del personal médico en una variedad de escenarios clínicos y contextos.

En el síndrome de Takotsubo primario los síntomas cardíacos agudos son la razón principal para la búsqueda de atención, por lo general, de los servicios médicos de urgencias, servicios cardíacos agudos o el médico de atención primaria. Estos pacientes pueden o no tener factores desencadenantes estresantes claramente identificables. Los posibles problemas médicos coexistentes pueden ser los factores de riesgo que predisponen, pero no son la causa principal del aumento de las catecolaminas. Estos casos pueden considerarse síndrome de Takotsubo primario y su tratamiento clínico depende de las complicaciones específicas. En el síndrome de Takotsubo secundario los casos que ocurren en pacientes que ya hospitalizados por otra condición médica se identifica esta enfermedad asociada. En estos pacientes la activación súbita del sistema nervioso simpático o el aumento

de catecolaminas es una complicación de la condición médica primaria. La atención debe centrarse en la condición que provocó el síndrome (Cuadro 2).^{11,17}

Hallazgos electrocardiográficos

Éstos son muy similares a los del síndrome coronario agudo, pueden encontrarse intervalo PR prolongado, intervalo QT prolongado, elevación del segmento ST en derivaciones precordiales típicamente en derivaciones V3 a V6, inversión profunda de la onda T en múltiples derivaciones, ondas Q patológicas en derivaciones anteroseptales y laterales y el intervalo QT corregido (QTc) que se prolonga a

542 mseg en las primeras 48 horas del cuadro clínico.¹⁸

La evolución electrocardiográfica muestra la normalización progresiva del segmento ST en las primeras horas y en la etapa subaguda, 84% de los pacientes tiene inversión de la onda T (en ocasiones son ondas T gigantes) con prolongación del intervalo QTc (intervalo QT corregido) y dispersión del intervalo QT. Estos cambios se observan desde el segundo día, pueden durar varias semanas y se explican por la gran variabilidad entre la repolarización miocárdica de la zona apical discinética y la basal hiperkinética. Sólo 10% de los pacientes persiste con ondas Q patológicas.³

Cuadro 2. Desencadenantes del síndrome de Takotsubo secundario¹¹

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

El voltaje bajo del QRS y la atenuación de la amplitud de los complejos QRS también es altamente prevalente y podría ser otro medio para diferenciar este síndrome del síndrome coronario agudo tipo infarto. La prolongación del intervalo QT se reduce gradualmente en conjunto con el alivio de la inversión de las ondas T.¹⁹

El intervalo QT alargado se ha descrito en pacientes que tienen un patrón bifásico, pero el grado de prolongación no es tan grave como el que se observa durante la fase subaguda del síndrome.²⁰ Una minoría de pacientes con síndrome de Takotsubo puede tener un electrocardiograma normal, pero esto es atípico.¹¹ En el Cuadro 3 se muestran los principales cambios electrocardiográficos acompañados o no de insuficiencia cardíaca, según este estudio.¹¹

Enzimas cardíacas

La troponina I cardíaca está elevada en más de 90% de los pacientes con síndrome de Takotsubo. Normalmente hay un ligero aumento en la CPK MB, troponinas I y T, aunque a concentraciones más bajas que en el infarto agudo de miocardio, por la necrosis miocárdica aguda manifestada en esta enfermedad. Durante la fase aguda del

síndrome de Takotsubo, el péptido natriurético cerebral (BNP o proBNP) está elevado, lo que se correlaciona más estrechamente con el grado de movimiento de la pared ventricular anormal. Se ha sugerido que el péptido natriurético cerebral y proBNP son biomarcadores de diagnóstico más útiles que la troponina I. El proBNP es un marcador valioso de deterioro y recuperación del miocardio. Las concentraciones bajas de proBNP al ingreso pueden indicar de manera fiable un pronóstico favorable y, por tanto, se incluye en nuestros criterios de estratificación del riesgo propuestos.¹⁶ También se ha reportado elevación de la concentración de catecolaminas en plasma. La elevación es más notable en pacientes con infarto agudo de miocardio y en la concentración de epinefrina. Se necesita realizar diagnóstico diferencial con síndrome coronario agudo con elevación del ST, porque es de las enfermedades más comunes. El diagnóstico diferencial puede realizarse a través de la notable elevación de la concentración de péptido natriurético cerebral (BNP) en comparación con la troponina T (TnT); es decir, la relación BNP/TnT sería útil para el diagnóstico diferencial.²¹

Diagnóstico

Se realiza mediante la historia clínica individual y familiar, examen clínico cardiovascular, electrocardiograma, ecocardiograma, angiografía coronaria y de las investigaciones de seguimiento regulares hasta la recuperación completa de las alteraciones cardíacas.²² Los pacientes con síndrome de Takotsubo típicamente sufren dolor torácico agudo, de origen cardíaco (angina de pecho), falta de aliento, palpitaciones; en caso de padecer arritmias electrocardiográficas, podrían manifestar presíncope o síncope debido a las arritmias ventriculares, taquiarritmia severa, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo o choque cardiogénico. Los pacientes pueden describir una onda de presión desde el pecho hasta el cuello y cabeza, consistente con

Cuadro 3. Cambios electrocardiográficos¹¹

Cambios electrocardiográficos más frecuentes	Total (n=100), %	Sin insuficiencia cardíaca, %	Insuficiencia cardíaca, %	p
Ritmo sinusal	96	95.7	97.6	0.82
Elevación ST en el primer electrocardiograma	58	59.7	62.1	0.82
Elevación ST	60	62.1	65.5	0.75
Descenso ST	5	3.2	10.7	0.13
Ondas T negativas	87	86.4	89.3	0.69
QTc máximo (V3)	512±72	499±67.8	543±73.6	0.01

el aumento de catecolaminas, presión arterial, sudoración y ansiedad. En estos pacientes debe solicitarse la evaluación clínica urgente y electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo. Se debe activar el tratamiento de acuerdo con las guías de ACLS y, en su caso, angiografía coronaria urgente. La angiografía coronaria por tomografía computada puede considerarse en casos estables, sobre todo si el paciente está libre de dolor; la ecocardiografía muestra las características típicas del síndrome. Una vez que el diagnóstico se sospecha en el cateterismo y en imágenes cardíacas, los biomarcadores cardíacos pueden ayudar a excluir infarto de miocardio y debe estratificarse el riesgo. Debido al espectro de patrones clínicos y anatómicos, la presencia o ausencia de factores desencadenantes de estrés y la posibilidad de la existencia de enfermedad de arterias coronarias o enfermedades virales prodrómicas, esta enfermedad está subdiagnosticada. En estos casos la resonancia magnética cardíaca, con realce tardío de gadolinio, es complementaria a la ecocardiografía para detectar complicaciones y para la estratificación de riesgo y tiene mejor sensibilidad para la detección de trombo en el ventrículo izquierdo apical.^{11,17}

Criterios diagnósticos

1. Alteraciones de la contractilidad regional del miocardio transitorias del ventrículo izquierdo, o ventrículo derecho, que con frecuencia, aunque no siempre, son precedidas por un desencadenante de estrés (físico o emocional).
2. Las alteraciones de la contractilidad regional, por lo general, se extienden más allá de una sola distribución vascular del epicardio y con frecuencia dan lugar a la disfunción circunferencial de los segmentos del ventrículo implicados.
3. Ausencia de enfermedad aterosclerótica de la arteria coronaria culpable, incluida

la ruptura aguda de la placa, formación de trombos y la disección coronaria u otras condiciones patológicas, que explicarán el patrón de disfunción temporal del ventrículo izquierdo observado (por ejemplo, cardiomiopatía hipertrófica, miocarditis viral).

4. Nuevas alteraciones electrocardiográficas reversibles (elevación del segmento ST, depresión ST, bloqueo de la rama izquierda, inversión de la onda T y prolongación del intervalo QTc) durante la fase aguda (tres meses).
5. Péptido natriurético en suero significativamente elevado (BNP o NT-proBNP) durante la fase aguda.
6. La elevación positiva, pero relativamente pequeña, de la troponina cardíaca se mide con un ensayo convencional (es decir, disparidad entre la concentración de troponina y la cantidad de miocardio disfuncional presente).
7. Recuperación de la función sistólica ventricular por imagen cardíaca durante el seguimiento (tres a seis meses).¹¹

Cateterismo cardíaco y ecocardiografía

El diagnóstico de esta enfermedad suele confirmarse tras la verificación de la ausencia de enfermedad aterotrombótica en las arterias coronarias,¹ por lo que resulta indispensable realizar una coronariografía temprana. Cerca de 80% de los pacientes no padece obstrucciones ateroscleróticas y el resto suele tener una leve estenosis luminal inferior a 50%. La función ventricular puede evaluarse mediante la ventriculografía y, por lo general, los pacientes tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 20 a 49%, que mejora tras un periodo de días a semanas, logrando una fracción de eyección entre 60 y 76%. La ventriculografía y la ecocardiografía permiten observar la morfología característica del síndrome en su forma típica y atípica.²

Resonancia magnética

La resonancia magnética cardíaca puede establecer el diagnóstico con precisión mediante la visualización de alteraciones de la contractilidad segmentaria, la cuantificación de la función ventricular, la identificación de lesiones reversibles en el miocardio por la existencia de edema ventricular que no está relacionado con un territorio vascular específico y la ausencia de necrosis y fibrosis. Además, en la resonancia magnética cardíaca se observa ausencia de realce tardío de gadolinio en múltiples territorios coronarios, a diferencia de un infarto de miocardio y la miocarditis.²

Ventriculografía

La mayoría de los pacientes con síndrome de Takotsubo debe tener una angiografía coronaria urgente para excluir síndrome coronario agudo tipo infarto de miocardio con o sin elevación del ST. En el síndrome de Takotsubo, las arterias coronarias epicárdicas son típicamente normales y sin obstáculos; sin embargo, dada la predilección por los pacientes de mayor edad, puede haber enfermedad en las arterias coronarias. Esto es importante porque las alteraciones de la motilidad pueden recuperarse en horas y pueden perderse si se retrasa la formación de imágenes. El patrón típico de anomalía en el movimiento de la pared es la hipocinesia apical; sin embargo, puede haber otras variantes anatómicas (Figura 3 y Cuadro 4).¹¹

Angiografía coronaria por tomografía computada

Para el diagnóstico de síndrome de Takotsubo es esencial excluir oclusión coronaria y estenosis coronaria significativa. Esta evaluación se realiza por lo general de manera invasiva porque el paciente tiene un cuadro clínico muy parecido al del infarto de miocardio. Sin embargo, a través de la angiografía, en una manifestación tardía

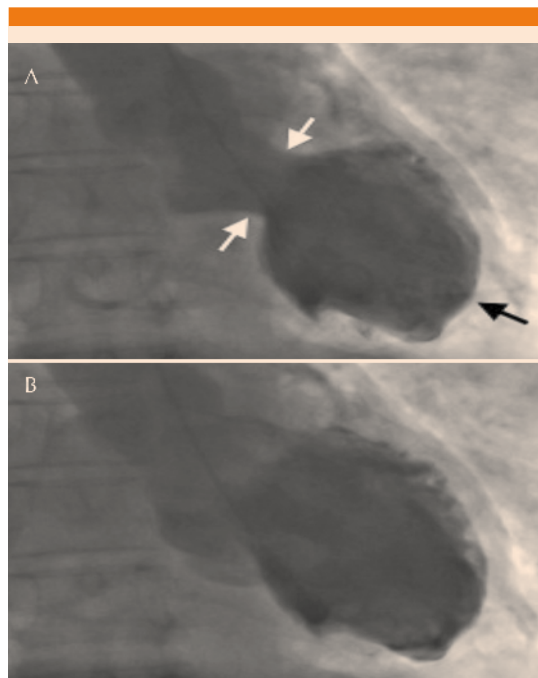


Figura 3. Angiografía del ventrículo izquierdo durante la sístole (A) y la diástole (B). El ventrículo izquierdo muestra la morfología típica de la miocardiopatía de Takotsubo con acinesia circunferencial de la mitad y el miocardio del ventrículo izquierdo apical, con la contracción hiperdinámica de la base en la sístole.²³

Cuadro 4. Variantes anatómicas del síndrome de Takotsubo

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

(más de 48 horas después del inicio del dolor en el pecho y el paciente está libre de dolor en

momento de presentación) o en la evaluación retrospectiva de un paciente con la historia típica de semanas o meses, puede excluirse la estenosis coronaria. Durante la fase aguda puede obtenerse información de todo el ciclo cardiaco; asimismo, también puede demostrarse el patrón típico de la disfunción sistólica. En la actualidad no hay pruebas para retrasar la angiografía coronaria invasiva en los pacientes con dolor torácico agudo en curso y cambios agudos en el electrocardiograma.²²

Medicina nuclear

El papel de los radionúclidos en imágenes en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Takotsubo es indeterminado. Cuando la resonancia magnética no está disponible, el estudio por gammagrafía de perfusión miocárdica puede usarse como estudio de exclusión en los casos dudosos, en los que se ha encontrado perfusión normal o ligeramente reducida en los segmentos disfuncionales. Las alteraciones pueden persistir durante varios meses y la medicina nuclear puede tener un papel en los casos sin un diagnóstico. La tomografía cardiaca por emisión de positrones con 2-glucosa-fluorouracilo determina el metabolismo anormal de la glucosa en el contexto de la perfusión miocárdica en pacientes con síndrome de Takotsubo; sin embargo, en la actualidad sólo se ha utilizado en un contexto de investigación.²²

Estratificación del riesgo

El síndrome de Takotsubo por lo general se ha considerado una enfermedad relativamente benigna con recuperación rápida de la función del ventrículo izquierdo. Sin embargo, una variedad de complicaciones se produce en 52% de los pacientes. Después del diagnóstico se recomienda que los pacientes sean valorados de acuerdo con la estratificación de riesgo que se muestra en el Cuadro 5 y el algoritmo diagnóstico en Figuras

4 y 5. Debido al alto riesgo de complicaciones, de ser posible, todos los pacientes con síndrome de Takotsubo deben ser admitidos en la unidad de cuidados intensivos con monitoreo electrocardiográfico durante las primeras 24 h, mientras se completan el abordaje y la estratificación de riesgo. Los pacientes con riesgo bajo pueden ser trasladados a salas con menores niveles de monitoreo. El riesgo es variable y puede cambiar a medida que se identifican nuevos factores de riesgo. Sin embargo, debido a la ausencia de pruebas de ensayos aleatorios, no sustituye el juicio clínico.

Se realiza diagnóstico de riesgo alto con un criterio mayor o dos menores, así como con la correlación clínica.¹¹

Tratamiento

No disponemos de estudios grandes que concreten recomendaciones claras en el tratamiento. Éste puede iniciarse de acuerdo con la estratificación de riesgo.²⁴

Manejo en pacientes con estratificación de riesgo bajo en el síndrome de Takotsubo

En los casos más leves con FEVI mayor a 45% y sin complicaciones, puede plantearse una instancia hospitalaria breve. Antes del alta, sin embargo, debe ajustarse el tratamiento porque muchos pacientes son abordados con tratamiento antiisquémico óptimo, antes de la angiografía coronaria, por lo que las indicaciones de los agentes anticoagulantes, antiagregantes y estatinas deben ser revisados. Si la FEVI es 35-45%, pero el paciente está en riesgo, deben considerarse los medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, como los beta-bloqueadores. En estudios preclínicos, metoprolol y carvedilol han sido benéficos, a menos que esté contraindicado (por ejemplo, en enfermedad pulmonar reversible). Algunos expertos sugie-



Cuadro 5. Estratificación de la asociación del riesgo de la insuficiencia cardíaca en el síndrome de takotsubo

Factores mayores de riesgo		
Factor de riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo
Edad	>74 años	-
Presión arterial sistólica (mmHg)	<110	>109
Edema pulmonar (clínico)	Presente	Ausente
Síncope idiopáticos (TV o FV)	Presente	Ausente
FEVI	<35%	-
OFVI	>39 mmHg	Ausente o <40 mmHg
Regurgitación mitral (moderada/severa)	Presente	Ausente
Trombosis apical	Presente	Ausente
Nuevo DVS o ruptura de la pared ventricular izquierda	Presente	Ausente
Factores menores de riesgo		
Edad	70-75	<70
EKG		
QTc	> 500 m	< 500 m
Ondas Q patológicas	Presente	Ausente
Elevación persistente ST (> 2 días)	Presente	Ausente
FEVI	35-45%	>45%
Factor de estrés físico	Presente	Ausente
Péptidos natriuréticos		
BNP	>599 pg/mL	<600 pg/mL
NT-proBNP	>1,999 pg/mL	<2,000 pg/mL
Enfermedad coronaria obstructiva	Presente	Ausente
Inclusión biventricular	Presente	Ausente

ren que los fármacos vasoactivos, incluidos los inhibidores de la angina convertidora de angiotensina, deben evitarse en pacientes con gasto cardíaco normal, porque en algunos pacientes con síndrome de Takotsubo puede estar alterada la actividad nerviosa simpática periférica asociada con baja resistencia vascular periférica. Estos pacientes deben tener seguimiento durante tres

a seis meses después del alta. Éste debe incluir la revisión de los medicamentos y estudios de imagen cardíaca para confirmar la recuperación.

Manejo en pacientes con estratificación de riesgo alto en el síndrome de Takotsubo

Estos pacientes deben controlarse estrictamente en la unidad de cuidados coronarios o intensivos, con monitoreo continuo electrocardiográfico, así como un equipo de reanimación durante al menos 72 horas después de la manifestación. Los pacientes con disminución del gasto cardíaco deben tener un seguimiento ecocardiográfico. Se aconseja la interrupción de los fármacos con propiedades simpaticomiméticas (por ejemplo, catecolaminas beta2-agonistas). Los beta-bloqueantes pueden considerarse en pacientes estables hemodinámicamente y en pacientes con fibrilación ventricular o taquiarritmias. En los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo hemodinámicamente significativo (mayor de 40 mmHg y presión arterial sistólica menor de 110 mmHg), el tratamiento con un bloqueador beta-selectivo o alfa 1-agonista (fenilefrina) debe considerarse. Los beta-bloqueantes de acción corta se prefieren de manera aguda. Si alguna característica clínica sugiere feocromocitoma, debe realizarse el abordaje diagnóstico e iniciar el tratamiento con alfa y beta-bloqueo. En pacientes con complicaciones, como choque cardiogénico, el monitoreo hemodinámico continuo puede ayudar a guiar el tratamiento de elección. En los casos más graves, con disfunción orgánica progresiva, se recomienda evitar o suspender las catecolaminas exógenas porque probablemente agravan o prolongan la fase aguda. Las opciones de tratamiento incluyen soporte mecánico en caso de choque cardiogénico agudo, como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), dosis bajas de infusión de levosimendan como inotrópico positivo y ahorrador de catecolaminas. La administración de fármacos inotrópicos (por ejemplo, dobutamina, noradrenalina, adrena-

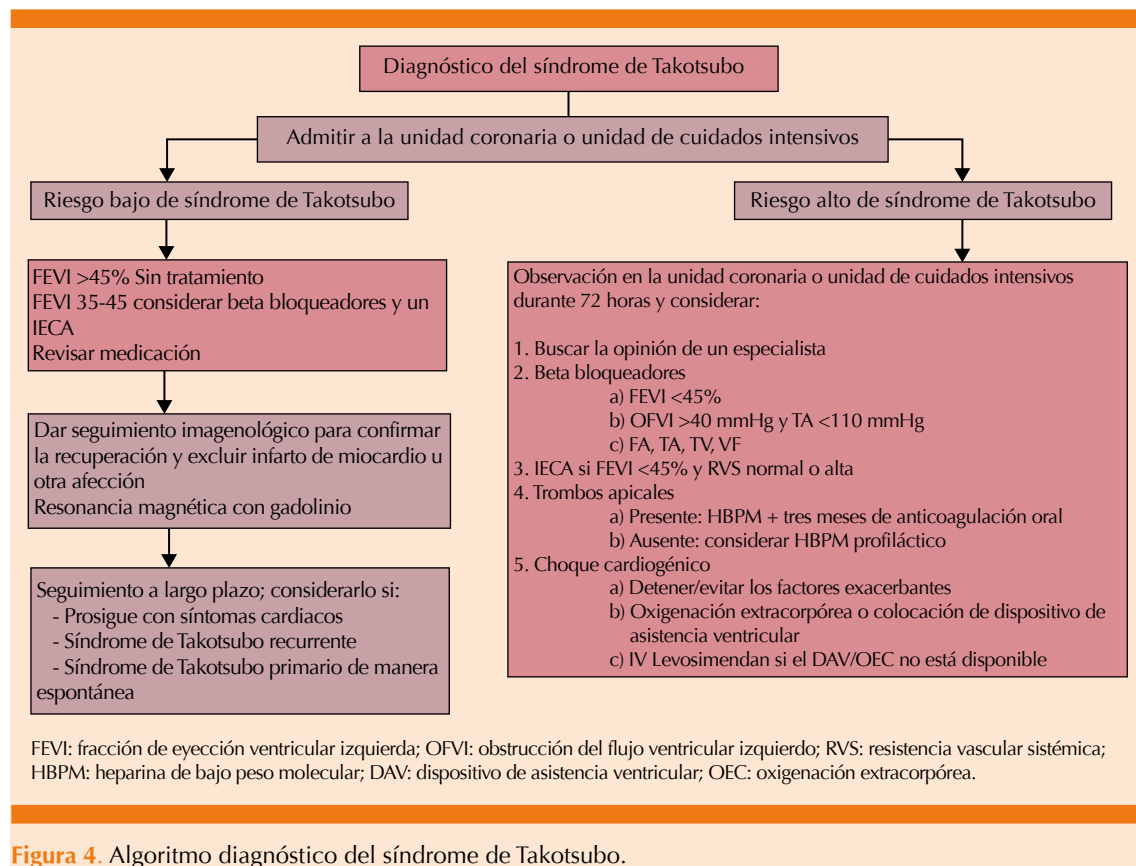


Figura 4. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Takotsubo.

lina, dopamina, milrinona e isoproterenol) está contraindicada en el síndrome de Takotsubo por mayor activación de los receptores de catecolaminas, que podría empeorar el estado clínico y el pronóstico de los pacientes.^{11,25}

Pronóstico

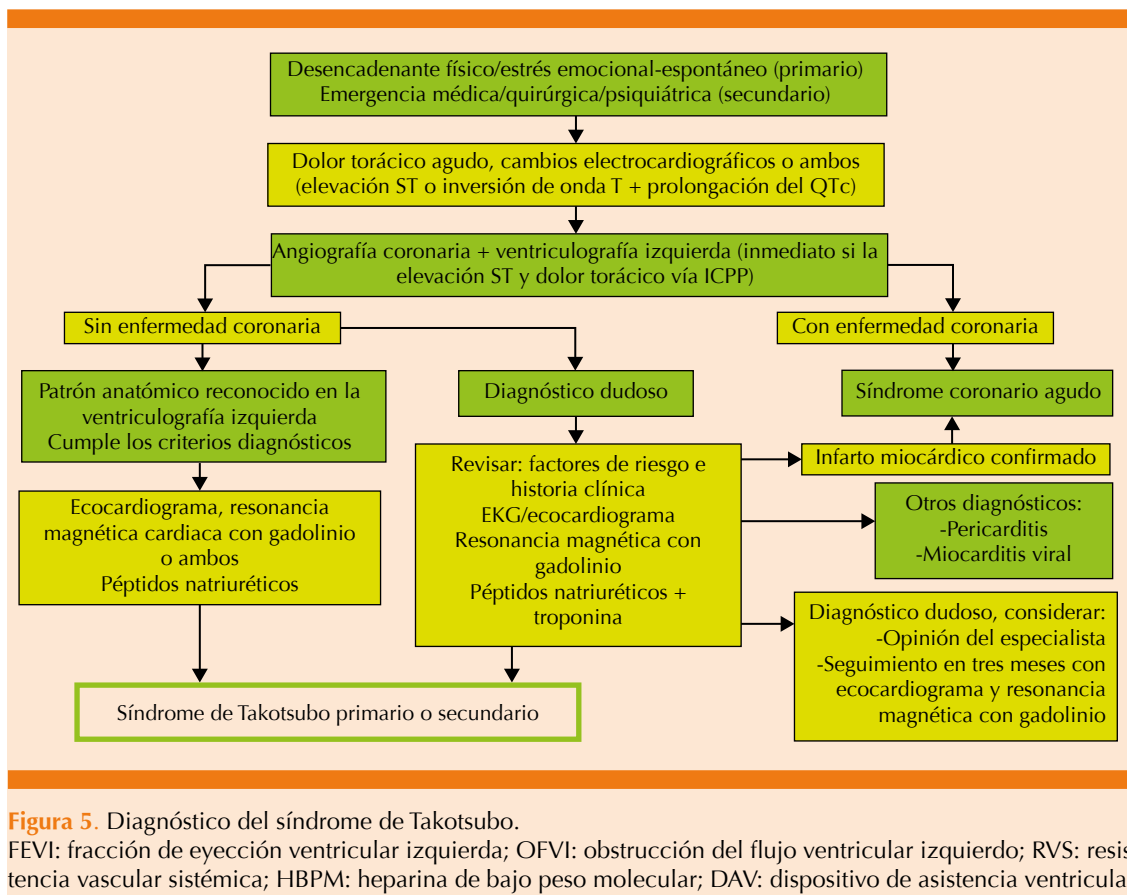
Una vez que los pacientes sobreviven a su manifestación inicial, la mortalidad se ha reportado de 0 a 8%.¹ La recuperación de la función sistólica se ve típicamente en una a cuatro semanas. Se ha sugerido que, en ausencia de contraindicaciones, un IECA o beta-bloqueador puede continuarse indefinidamente (incluso más allá de la fase de recuperación), aunque en la actualidad no hay datos que demuestren que la administración continua de estos fármacos impida la recurrencia o mejore la supervivencia global.¹

Complicaciones

La insuficiencia cardíaca hospitalaria es la complicación descrita con más frecuencia en el síndrome de Takotsubo (30%) a corto y largo plazos. El síndrome de Takotsubo se considera una enfermedad benigna de las coronarias sin estenosis significativas. Aunque a largo plazo parece conllevar un buen pronóstico, puede ser importante predecir la aparición hospitalaria de insuficiencia cardíaca, para realizar un abordaje temprano y más cuidadoso y la correcta estratificación de riesgo de los pacientes al alta, una vez superada la etapa aguda (Cuadro 6).²³

DISCUSIÓN

El síndrome de Takotsubo engloba enfermedades de origen muy heterogéneo, no es un



Cuadro 6. Complicaciones síndrome de Takotsubo

Insuficiencia cardíaca
 Trombo en el ventrículo izquierdo
 Obstrucción del flujo del tracto del ventrículo izquierdo
 Regurgitación mitral
 Arritmias letales
 Choque cardiogénico
 Ruptura del ventrículo izquierdo
 Muerte

problema infrecuente en la práctica clínica habitual; sin embargo, continúa siendo una enfermedad subdiagnosticada.²⁶ El síndrome de Takotsubo se distingue por disfunción transitoria, de horas a semanas, del ventrículo izquierdo, que muestra un patrón de movimiento único, anormal y no explicable

por enfermedades, como isquemia coronaria, lesión valvular aórtica, miocarditis, entre otras. Su nombre se deriva de la morfología típica del ventrículo izquierdo en olla de pulpo (Takotsubo), en Japón, que se observa mediante ecocardiografía o ventriculografía. Estos pacientes padecen signos y síntomas clínicos idénticos a los del síndrome coronario agudo, junto con alteraciones electrocardiográficas y elevación de biomarcadores cardíacos. Afecta con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad (entre 50 y 70 años) y es precipitado generalmente por estrés físico o psicológico severo. La causa y los mecanismos fisiopatológicos exactos no se conocen claramente, pero en las últimas dos décadas se ha formulado una serie de teorías, como la de las

catecolaminas, la disfunción del sistema nervioso autónomo o genético, que hoy día se siguen investigando.⁴ A pesar de la existencia de importantes conclusiones a favor de estas teorías, continúan apareciendo inconsistencias que impiden determinar una causa válida para todos los casos. En la bibliografía existen múltiples controversias en relación con los criterios diagnósticos; los más aceptados son los criterios modificados de la Clínica Mayo propuestos en 2008. Con base en estos datos, nuestra paciente cumplió seis de los siete criterios: ausencia de enfermedad aterosclerótica de la arteria coronaria culpable que explicara el patrón de disfunción temporal del ventrículo izquierdo, alteraciones electrocardiográficas reversibles durante la fase aguda, elevación del péptido natriurético en suero, elevación positiva de la troponina cardíaca y recuperación de la función sistólica ventricular por imagen cardíaca durante el seguimiento (tres a seis meses). Se encontró con riesgo alto, al estratificar la enfermedad con dos criterios mayores, que fueron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía menor de 35%, y la prolongación del QT corregido electrocardiográficamente mayor a 500 m, por lo que permaneció siete días en terapia intensiva y cuidados coronarios, con monitoreo estrecho. La paciente cursó con los hallazgos electrocardiográficos más comunes en la fase aguda, como elevación del segmento ST de V3 a V6, con normalización progresiva del segmento ST en las primeras horas y en la etapa subaguda cursó con inversión de la onda T, con prolongación del intervalo QTc (QT corregido) y onda Q de necrosis en DI y AvL. A pesar de contar con factores de riesgo alto para padecer el síndrome, la evolución clínica de la paciente fue adecuada, así como el tratamiento, por lo que la recuperación de la FEVI a las 4 semanas fue de 60%, con lo que se logró estabilidad hemodinámica y su egreso con recuperación completa.⁷

CONCLUSIÓN

El síndrome de Takotsubo es una afección que sorprende por su manifestación similar al síndrome coronario agudo. Se descubrió hace menos de 25 años y oficialmente se reconoció como una cardiomiopatía hace menos de 10 años. Sin embargo, aún no están claros los mecanismos subyacentes, así como el reconocimiento de la predisposición genética, que ayudarán a ampliar el diagnóstico y tratamiento inmediatos y facilitarán la diferenciación de condiciones, como el infarto agudo de miocardio y la miocarditis, que tienen manifestaciones similares. La identificación temprana de los grupos de pacientes en riesgo bajo y alto conducirá a la disminución de la morbilidad y la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Peters MN, George P, Irimpen AM. The broken heart syndrome: Takotsubo cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:351-357.
2. Moreno-Castillón C, Torra-Solé N, Sulé Salvadó MA, Plana-Blanco A y col. Bartolomé Mateu, "El gran imitador del infarto agudo de miocardio". *Semer Med Fam* 2009;35:469-471.
3. Cetina-Cámara MA, Collí-Gómez D, Hernández-Gómez F. Síndrome de Tako Tsubo, reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Med Crit Ter Int* 2012;XXVI:51-55.
4. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-938.
5. Szardien S, Möllmann H, Willmer M, Akashi YJ, et al. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2013;9:197-205.
6. Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, et al. Mortality in Takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction-A report from the SWEDEHEART. *Int J Cardiol* 2015;185:282-289.
7. Madias JE. Plausible speculations on the pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2015;188:19-21.
8. Auzel O, Mustafic H, Pillière R, El Mahmoud R, et al. Incidence, characteristics, risk factors, and outcomes of Takotsubo cardiomyopathy with and without ventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 2016;117:1242-1247.
9. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Martinez J, Katz SD, et al. Autonomic findings in Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;117:206-213.



10. Madias JE. Left ventricular outflow tract obstruction and Takotsubo syndrome: a heretofore unsettled pathophysiologic association. *Int J Cardiol* 2015;188:58-59.
11. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome : a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18;8-27.
12. Boon M, Dennesen PJ, Veldkamp RF. A rare stress cardiomyopathy in a patient with Guillain-Barré syndrome. *Neith J Med* 2016;74:86-88.
13. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016 pii: ehv757.
14. Aggarwal S, Papani R, Gupta V. The role of thyroid in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;188:34.
15. Otten AM, Ottervanger JP, Symersky T, Suryapranata H, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy is age-dependent in men, but not in women. *Int J Cardiol* 2015;188:65-66.
16. Ono R, Falcão Lm. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016;209:196-205.
17. Inamasu J, Watanabe E, Okuda K, Kumai T, et al. Are there differences between Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium? A prospective observational study. *Int J Cardiol* 2014;177:1108-1110.
18. Mora-Aguirre D, Torres-Mejía D, López-Atehortua DF y col. Enfermedad del corazón roto o síndrome de Tako Tsubo. *Med UIS* 2011;24:135-40.
19. Brown KH, Trohman RG, Madias C. Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:331-340.
20. Madias JE. Myocardial infarction associated with a "Takotsubo component": some caveats need to be considered. *Int J Cardiol* 2016;210:93-94.
21. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: Clinical features and pathophysiology. *Int J Cardiol* 2015;182:297-303.
22. Finsterer J, Wahbi K. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy 2014;177:322-329.
23. Abbas A, Sonnex E, Pereira RS, Coulden RA. Cardiac magnetic resonance assessment of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Radiol* 2016;71:110-119.
24. Núñez-Gil JJ, Molina M, Bernardo E, Ibáñez B y col. Síndrome de Tako-tsubo e insuficiencia cardíaca: seguimiento a largo plazo. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:996-1002.
25. Finsterer J, Stöllberger C. Glucocorticoids for treating Takotsubo syndrome? *Clin Auton Res* 2016;26:159.
26. Indorato F, Bartoloni G. Post-mortem Takotsubo cardiomyopathy diagnosis: the challenge is open! *Forensic Sci Med Pathol* 2016;12:227-228.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.