

Síndrome de Takotsubo: Actualización 2022

RIENZI DÍAZ-NAVARRO^{1,2,3}, TAMARA SÁEZ^{1,2,3}

Takotsubo Syndrome: 2022 Update

Takotsubo syndrome is an acute cardiomyopathy with a clinical presentation resembling an acute coronary syndrome. It is characterized by transient segmental ventricular dysfunction with a normal underlying coronary tree or coronary lesions that cannot explain the ventricular dysfunction. It is usually seen in postmenopausal women, triggered by severe emotional or physical stress, and is clinically challenging to diagnose. This article provides an exhaustive review of the risk factors, triggers, and main hypotheses to explain this disease. In addition, it provides an updated review of the diagnostic tests that must be performed, the diagnostic algorithms, their complications, and current therapeutic management.

(Rev Med Chile 2023; 151: 1053-1070)

Key words: Acute Coronary Syndrome; Cardiomyopathies; Myocardial Infarction; Myocarditis; Takotsubo Cardiomyopathy.

RESUMEN

El síndrome de Takotsubo es una enfermedad cardíaca aguda que se presenta con un cuadro clínico similar al de un síndrome coronario agudo y se caracteriza por alteraciones segmentarias de la contracción ventricular transitorias, con un árbol coronario normal o con lesiones coronarias no significativas que las expliquen. Se observa, generalmente, en mujeres posmenopáusicas; el cual se desencadena principalmente por un estrés emocional o físico severo y su diagnóstico es un desafío clínico. Este artículo entrega una revisión de los factores desencadenantes y de riesgo y las principales hipótesis causales de esta enfermedad. Proporciona, además, una revisión actualizada de las pruebas diagnósticas que deben ser realizadas, el algoritmo para su diagnóstico, las complicaciones y el manejo terapéutico actual.

Palabras clave: Cardiomiopatías; Cardiomiopatía de Takotsubo; Infarto del Miocardio; Miocarditis; Síndrome Coronario Agudo.

¹Profesor Titular de Cardiología, Magíster en Ciencias Médicas Mención Biología Celular y Molecular, Departamento de Medicina Interna, Laboratorio de Fisiología Cardiovascular, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

²Laboratorio de Fisiología Cardiovascular.

³Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Recibido el 22 de septiembre de 2022,

Aceptado el 30 de agosto de 2023.

Correspondencia a:

Dr. Rienzi Díaz Navarro
Universidad de Valparaíso, Calle Angamos 655, Viña del Mar, Chile.

diaz.rienzi@gmail.com

rienzi.diaz@uv.cl

El síndrome de Takotsubo (STT), es una enfermedad cardíaca aguda descrita por primera vez tres décadas atrás en Japón¹, caracterizada por disfunción ventricular transitoria, comúnmente desencadenada por un episodio de estrés emocional o físico significativo, cuya

presentación clínica simula un síndrome coronario agudo (SCA)^{2,3}. La disfunción contráctil del ventrículo izquierdo (VI), se manifiesta típicamente con un balonamiento apical semejando una trampa japonesa utilizada para la captura de pulpos, llamada Takotsubo (Figura 1). Sin embar-

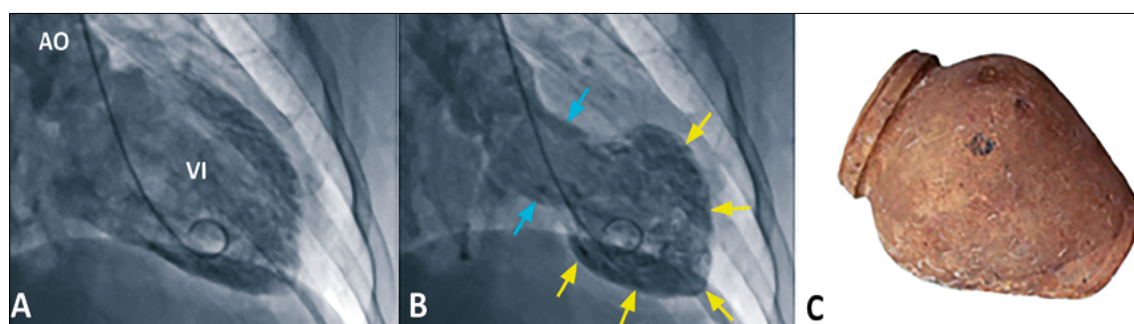


Figura 1. Ventriculografía izquierda, visión oblicua anterior derecha en un paciente con un síndrome de takotsubo típico. A) imagen al final de la diástole; B) imagen al final de la sístole, que muestra hipercinesia de los segmentos basales del VI (flechas celestes) y acinesia de los segmentos medio y apical del VI (flechas amarillas), semejando una trampa de pulpos japonesa llamada takotsubo; (C), de allí el nombre del síndrome. AO: aorta; VI, ventrículo izquierdo.

go, el patrón de disfunción ventricular puede ser atípico^{4,5}. El STT es indistinguible del SCA, pero el árbol coronario es normal o tiene lesiones no significativas^{6,7}. En este escenario, el diagnóstico diferencial es desafiante pero esencial para asegurar el tratamiento correcto.

Esta revisión tiene por objeto entregar el conocimiento actual del STT, destacando aspectos de interés para la comunidad médica nacional.

Epidemiología

El STT se diagnostica en 0,02% de todas las hospitalizaciones⁸. En pacientes hospitalizados con sospecha de un SCA, aproximadamente 1-2% tiene, a nivel internacional, un STT⁹⁻¹², y 0,82% en Chile¹³. El STT es más frecuente en mujeres postmenopáusicas (90%)^{4,14}, con una relación mujer: hombre de 9:1². El desencadenante más frecuente del STT es el estrés emocional en la mujer y en el hombre el físico². A nivel nacional, el estrés físico predomina en ambos géneros¹³.

Factores de riesgo y desencadenantes

Factores endocrinos

La mayoría de las mujeres desarrollan STT durante la menopausia, sugiriendo un rol de las hormonales sexuales en su etiopatogenia^{4,14}. Fisiológicamente, los estrógenos actúan sobre la microcirculación coronaria mejorando el flujo vía mecanismos dependientes e independientes del endotelio^{15,16}. La disminución de los estrógenos causa disfunción endotelial, generando predo-

minio del sistema nervioso simpático (SNS), que provoca vasoespasmo microvascular coronario, mecanismo patogénico propuesto para el STT¹⁷. Normalmente, el SNS al estimular los receptores adrenérgicos α -2 (RA α -2) libera óxido nítrico produciendo vasodilatación coronaria, pero, al existir disfunción endotelial, el SNS actúa principalmente sobre los RA α -1, generando vasoconstricción¹⁸. Experimentalmente, se ha demostrado que el tratamiento combinado de estrógenos y bloqueadores de los RA α y β previene el desarrollo del STT¹⁹, lo que sugiere un rol importante de ambos receptores en su origen.

Factores genéticos

La existencia de STT familiares y recurrentes, sugiere la existencia de factores genéticos en su etiopatogenia²⁰⁻²³. Polimorfismos de nucleótido único pertenecientes a genes de RA y estrogénicos, serían factores predisponentes para el STT²⁴, hipótesis no sustentada por otros estudios²⁵⁻²⁷. Actualmente, la evaluación genética no aporta ventajas significativas en el manejo clínico del STT, y para identificar marcadores genéticos se necesitan más estudios²⁸.

Factores psicógenos

La depresión y la ansiedad, son más comunes en pacientes con STT que en pacientes con SCA o controles sanos^{29,30}. Los pacientes con depresión, en situaciones de estrés emocional, tienen una respuesta exagerada a la noradrenalina³¹, y los pacientes con ansiedad una menor reabsorción de noradrenalina por falla en su recaptación³². El

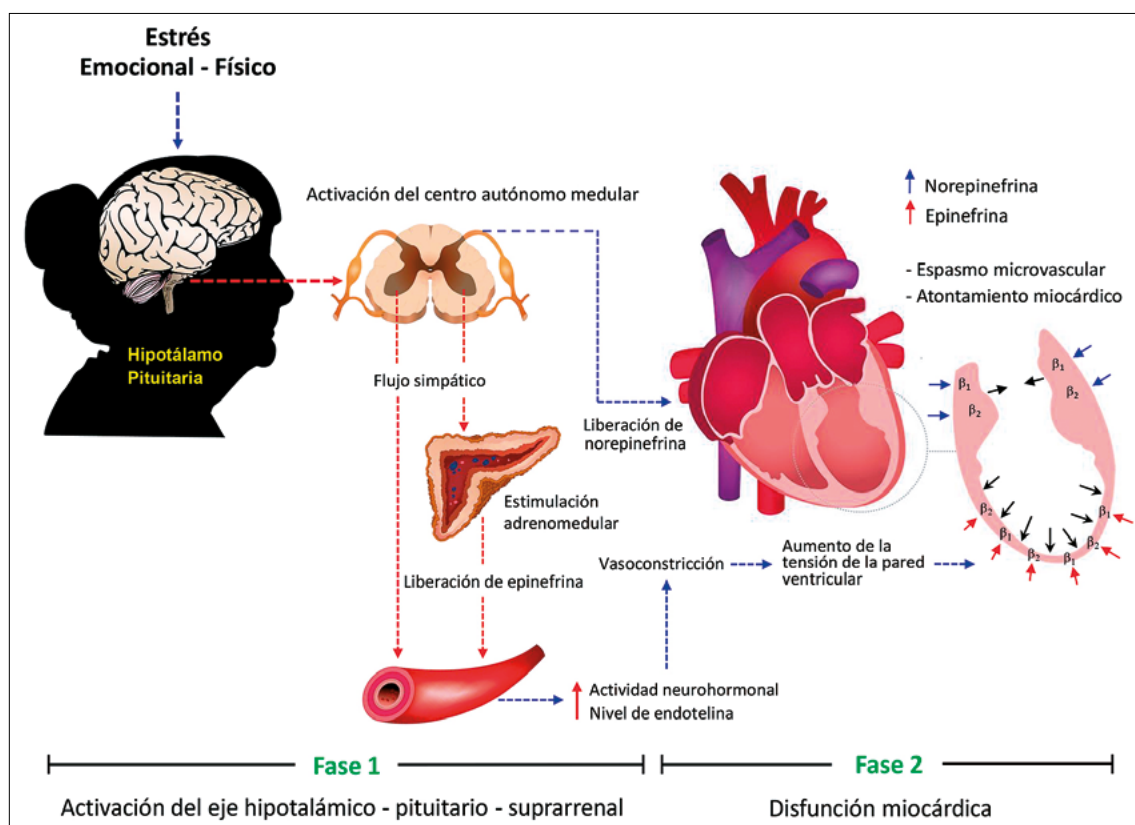


Figura 2. Diagrama que muestra el mecanismo fisiopatológico más aceptado del síndrome de takotsubo típico. Fase 1: un estrés emocional y/o físico gatilla la activación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal. Fase 2: representa la disfunción del miocardio por la hiperactividad simpática. La densidad de los RA- β_1 y RA- β_2 es mayor en la región apical del ventrículo izquierdo, que en el miocardio apical. Esto sugiere que el miocardio apical es más sensible a los niveles altos de catecolaminas liberadas por las glándulas suprarrenales, predominando la epinefrina. Cuando las catecolaminas alcanzan niveles suprafisiológicos, la estimulación de los RA- β produce un efecto inotrópico negativo (ver texto). RA: receptor adrenérgico beta.

STT también ocurre en enfermedades del sistema nervioso central que involucran interacciones cerebro-corazón³³ como el accidente cerebrovascular isquémico³⁴, la hemorragia subaracnoidea³⁵ y las convulsiones³⁶.

Factores desencadenantes

Entre los factores emocionales y físicos que gatillan el STT, se incluyen: divorcio, enfermedad o muerte de un ser querido, pérdida del trabajo, crisis financieras, terremotos y réplicas, accidentes automovilísticos, cirugía y anestesia, entre otros⁴. La pandemia por SARS-CoV-2, emerge como una nueva patología asociada a STT^{37,38}, cuyos factores desencadenantes serían, además del estrés emo-

cional y físico, el estado de inflamación sistémica y la tormenta de citocinas asociadas a la infección viral^{37,38}.

Fisiopatología

La fisiopatología exacta del STT es aún desconocida y entre las numerosas hipótesis planteadas, el mecanismo más aceptado es la oleada de catecolaminas vía eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal^{11,39}. Este mecanismo involucra dos fases (Figura 2). La fase 1 implica la activación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, y la fase 2 corresponde a la disfunción miocárdica inducida por la hiperactividad simpática. La fase

1 comienza luego de estrés emocional y/o físico, que activa las neuronas noradrenérgicas del tronco encefálico, los circuitos adrenomedulares simpáticos y del locus coeruleus, con liberación de norepinefrina y estimulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, que produce un aumento del cortisol y catecolaminas circulantes (epinefrina, norepinefrina)⁴⁰. Durante la fase 2, se activan los mecanismos que explicarían la disfunción miocárdica, como la cardiotoxicidad directa de las catecolaminas sobre el cardiomiocito provocando aturdimiento miocárdico, y la isquemia miocárdica por espasmo microvascular^{39,41}.

Aturdimiento miocárdico

La epinefrina y la norepinefrina aumentan la fuerza contráctil de los cardiomiocitos, al activar los RA beta (RA- β). Los RA- β son miembros de la familia de receptores acoplados a proteínas G. En el miocardio sano la expresión de los RA- β 1 predominan sobre los RA- β 2 en una relación de 4:1⁴². La estimulación de los RA- β se consigue a través de la liberación local de norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas del miocardio, y por difusión de las catecolaminas circulantes hacia el miocardio desde la circulación coronaria⁴³. En condiciones fisiológicas, la estimulación de los RA- β acoplados a la proteína Gs (proteína G estimulante) (RA- β 1Gs y RA- β 2Gs), genera adenosínmonofosfato cíclico (AMPc), mensajero clave en la vía de señalización adrenérgica (Figura 3). El AMPc activa la proteína cinasa A que fosforila aguas abajo proteínas claves en el proceso de excitación-contracción de los cardiomiocitos. La epinefrina en altas concentraciones tiene un efecto inotrópico negativo, al cambiar el acoplamiento de los RA- β 2 desde la proteína Gs a la proteína Gi a la proteína Gi inhibitoria (RA- β 2Gi)⁴³⁻⁴⁵ (Figura 3). Respecto de los RA- β 1, se ha demostrado que el receptor de cinasa 2 acoplado a proteína G (GRK2) y la arrestina β 2, se expresan abundantemente en el STT⁴⁶. Ambas proteínas, al desensibilizar los RA- β 1 producen disminución de la contracción ventricular en los segmentos afectados. La unión de la arrestina β 2 al receptor provoca su desacoplamiento e internalización celular, excluyéndolo de la cascada de señalización⁴⁵ (Figura 4).

En condiciones normales, la mayor parte de la norepinefrina es liberada en las terminaciones nerviosas simpáticas activando directamente

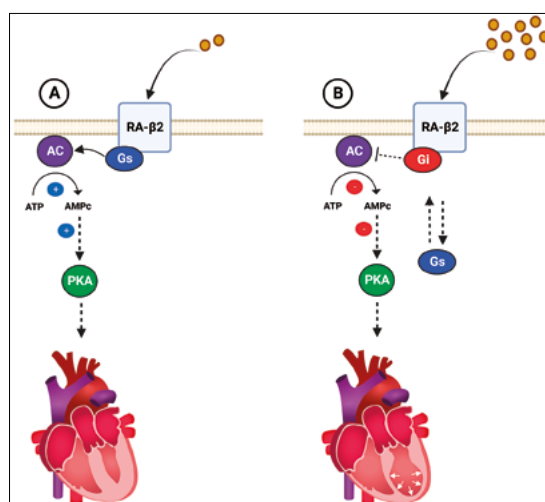


Figura 3. Mecanismo propuesto para explicar el trastorno de la contracción apical en el síndrome de takotsubo típico relacionado con la vía de señalización de los receptores adrenérgicos β 2 (RA- β 2). A) La estimulación de los RA- β 2 acoplados a la proteína Gs (proteína G estimulante), por niveles de concentración fisiológicos de catecolaminas, genera adenosínmonofosfato cíclico (AMPc), molécula que activa la proteína cinasa A (PKA), que fosforila aguas abajo proteínas claves en el proceso de la contracción del miocardio; B) Cuando los niveles de catecolaminas son suprafisiológicos, cambia el acoplamiento de los RA- β 2 desde la proteína Gs (estimulante) a la proteína Gi (inhibitoria), lo que provoca un efecto inotrópico negativo³⁹.

los RA- β , siendo mínima la contribución de la norepinefrina liberada desde la médula suprarrenal³⁴. Por el contrario, la epinefrina representa aproximadamente el 80% del total de las catecolaminas secretadas por la glándula suprarrenal⁴⁷. La epinefrina tiene una sensibilidad superior por los RA- β 2 comparada con la norepinefrina y en situaciones de estrés severo, la concentración de epinefrina circulante alcanza su nivel máximo, provocando un efecto inotrópico negativo a través de la estimulación de los RA- β 2Gi^{43,44}. La concentración de los RA- β es mayor a nivel apical en comparación a los RA- β 1. Esto explicaría la disfunción apical del VI en el STT típico (Figura 1 y 2)^{38,43}. La disfunción ventricular en el STT es transitoria y representa daño miocárdico reversible por toxicidad miocárdica directa de las catecolaminas, isquemia miocárdica transitoria^{43,44,48}, inflamación⁴⁸⁻⁵⁰, disminución del metabolismo de la glucosa⁵¹ y edema miocárdico^{52,53}.

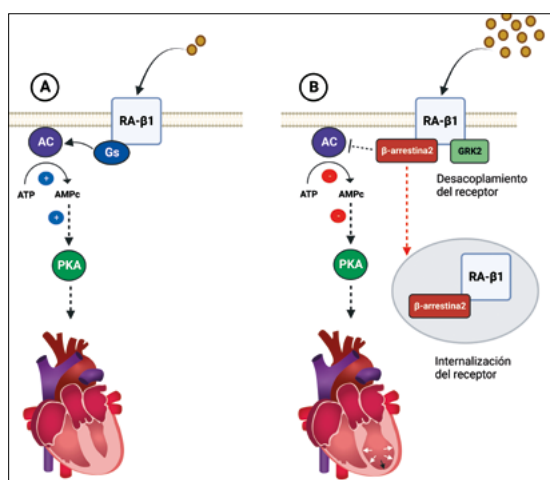


Figura 4. Mecanismo propuesto para explicar el trastorno de la contracción apical en el síndrome de takotsubo típico, relacionado con la vía de señalización de los receptores adrenérgicos $\beta 1$ (RA- $\beta 1$). A) La estimulación de los RA- $\beta 1$ acoplados a la proteína Gs (proteína G estimulante), por niveles de concentración fisiológicos de catecolaminas, genera adenosín monofosfato cíclico (AMPc), molécula que activa la proteína cinasa A (PKA), que fosforila aguas abajo proteínas claves en el proceso de la contracción del miocardio; B) Cuando los niveles de catecolaminas son suprafisiológicos, GRK2 induce el desacoplamiento de AR- $\beta 1$ y la β -arrestina2 inhibe la adeniliclasa, induciendo la internalización y desensibilización del AR- $\beta 1$, con un efecto inotrópico negativo³⁹.

Espasmo microvascular y disfunción endotelial

Desde que se describió el STT, se le atribuye al espasmo de las arterias coronarias epicárdicas un rol etiopatogénico¹. En corazones normales, la acción del SNS sobre los AR- $\alpha 2$ de las arterias coronarias epicárdicas, libera óxido nítrico produciendo vasodilatación. Al existir disfunción endotelial¹⁷, el estímulo del SNS sobre los AR- $\alpha 1$ produce vasoconstricción en la red coronaria epicárdica y microcirculación, provocando isquemia miocárdica transitoria con disfunción ventricular¹⁸, especialmente en las zonas donde hay mayor tensión de la pared del VI (segmentos medios y región apical)^{50,54}, mecanismo que aumentaría durante la menopausia producto de la disfunción endotelial por la disminución de los estrógenos⁵⁵. Por ello, el STT podría ser considerado una variedad del SCA⁵⁶. En un modelo animal de STT, la suplementación estrogénica y betabloqueadores

previene el desarrollo del STT¹⁹, sugiriendo que la deficiencia estrogénica en la menopausia facilitaría el desarrollo del STT.

Otros posibles factores fisiopatológicos del STT

Inflamación

En el STT, hay evidencias que sugieren que la elevación de catecolaminas produce inflamación miocárdica^{50,57}, respuesta inflamatoria sistémica con aumento de la proteína C-reactiva, recuento de leucocitos⁵⁸, citocinas proinflamatorias sistémicas⁵⁰, e infiltración miocárdica de macrófagos en la biopsia endomiocárdica^{48,59} y en muestras necrópsicas de miocardio⁶⁰. Asimismo, el edema intramiocárdico representa respuesta inflamatoria^{50,57} que persiste aun normalizada la contracción ventricular⁶¹. Por otra parte, la resonancia magnética cardíaca (RMC) multiparamétrica permite pesquisar infiltración miocárdica inflamatoria^{57,62}. En el modelo animal murino, la inducción de STT con isoprenalina produce cambios inflamatorios con activación de macrófagos proinflamatorios M1, hallazgo también observado en muestras necrópsicas⁶⁰. En otros estudios, el análisis proteómico, ha revelado que las vías de señalización para inflamación estarían involucradas en la patogénesis del STT⁶³.

Disfunción mitocondrial

El STT se acompaña de disfunción mitocondrial, manifestada principalmente por alteración de la producción de ATP y mayor emisión de especies reactivas de oxígeno (ERO)⁶⁴. El corazón en el STT, se encuentra en un estado oxidativo mitocondrial reducido que frena el acoplamiento entre la cadena de transporte de electrones y las reacciones de fosforilación, disminuyendo la producción de ATP⁶⁵, lo que causaría el aturdimiento miocárdico característico del STT⁶². Igualmente, se ha encontrado un desorden del metabolismo de la glucosa⁶⁶, corroborado recientemente en un estudio experimental⁶⁷. Sin embargo, la deficiencia de ATP no es la única consecuencia de la disfunción mitocondrial en el TTS. Más allá del aspecto energético, el estrés oxidativo también podría gatillarlo. Las ERO, son subproductos indicadores de estrés y disfunción mitocondrial⁶⁸, cuyo aumento tendría una relación causal con el STT⁶⁹.

Presentación clínica

El STT se presenta, generalmente, con dolor torácico acompañado de cambios electrocardiográficos isquémicos y elevación de biomarcadores como la troponina y el péptido natriurético cerebral (BNP)²⁻⁴, después de un episodio de estrés físico o emocional afectando principalmente a mujeres postmenopáusicas²⁻⁴. Según la disfunción ventricular, se describen patrones anatómicos típicos y atípicos, los que no se correlacionan con la distribución de la red coronaria²⁻⁴. Patrón típico apical, el más común descrito por primera vez (77,1-88%). Se caracteriza por acinesia o discinesia de los segmentos apicales del VI (pudiendo existir compromiso de los segmentos medioventriculares) e hipercontractilidad de los segmentos basales (Figuras 1 y 5). Entre los patrones atípicos están: el patrón medioventricular (6,1-18,1%), con compromiso de los segmentos medioventriculares sin compromiso de los segmentos basales y apicales (Figura 5); el patrón basal o invertido (1-4,8%) con afectación de los segmentos basales e hipercontractilidad de los segmentos apicales (Figura 5), y el patrón focal (1,5-5,7%) que afecta principalmente el segmento anterolateral del VI²⁻⁴ (Figura 5). El uso de nuevas técnicas como la ecocardiografía y RMC, ha permitido identificar otras variantes del STT, como el compromiso aislado del ventrículo derecho o el patrón biventricular (Figura 5)^{45,70-76}.

Diagnóstico del STT y diagnóstico diferencial con el SCA

El diagnóstico del STT se basa en criterios diagnósticos propuestos por la Clínica Mayo⁷⁷, la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología⁷⁸, y los exper-

tos internacionales sobre STT⁴ (Tabla 1). Este último, recomienda el uso de RMC para excluir la miocarditis aguda. Con el uso de RMC, un tercio de los pacientes con sospecha de STT, tienen como diagnóstico final un infarto apical del VI⁷⁹. En pacientes con antecedentes de infarto previo, la RMC es esencial para diferenciar el STT del IAM⁸⁰. El grupo de consenso internacional de expertos del STT, propone la utilización de un score para diferenciarlos, incluyendo diferentes variables con una puntuación según su importancia diagnóstica (Tabla 2)⁸¹. Un paciente con 30 puntos tiene una probabilidad predictiva < 1% de tener un STT, pero si es > 70 puntos la probabilidad es ≥ 90%. El mismo comité de expertos, propone también un algoritmo diagnóstico para diferenciar entre STT y SCA (Figura 6)⁸².

Exámenes a realizar en pacientes con sospecha de STT

Electrocardiograma

La mayoría de los pacientes con STT presentan alteraciones electrocardiográficas similares a las del SCA, siendo comunes la elevación del segmento ST y la inversión de la onda T (Figura 7)⁸³. La elevación del ST afecta, principalmente, las derivaciones de la pared anterior simulando un IAM con elevación del ST⁸³. La inversión de las ondas T, puede observarse desde el inicio en ausencia de supradesnivel del ST^{83,84}, y tiene relación con el edema miocárdico⁸⁵ que puede durar varios meses⁸⁶. Otras alteraciones son prolongación del intervalo QTc⁸⁷ y ondas Q, habitualmente transitorias⁸⁴.

Biomarcadores cardíacos

En el STT se elevan los biomarcadores de lesión miocárdica como la creatinquinasa, la CK-

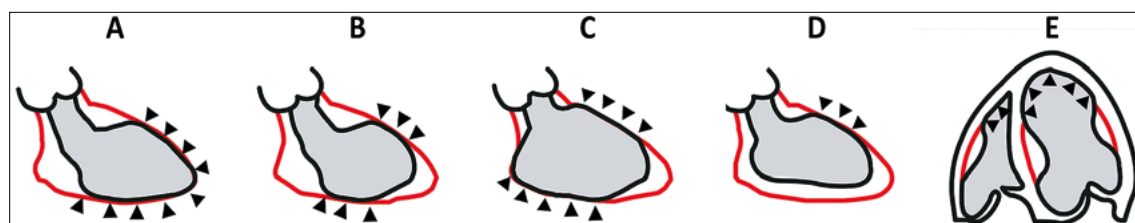


Figura 5. Clasificación del síndrome de takotsubo según la ubicación de las anomalías del movimiento de la pared ventricular: A) tipo apical o clásico; B) medioventricular; C) basal; D) focal; E) biventricular (ver texto).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de takotsubo (STT)

Clínica Mayo (ref. 77)
1. Discinesia de los segmentos medio del ventrículo izquierdo con o sin compromiso apical; el trastorno regional de la contracción ventricular, se extiende más allá de una distribución vascular epicárdica única; y un factor estresante está frecuentemente presente, o, puede no estar presente
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, o, no evidencia angiográfica de ruptura aguda de una placa coronaria aterosclerótica
3. Nuevas anomalías en el electrocardiograma (elevación del segmento ST y/o inversión de las ondas T), o modesta elevación del nivel de troponinas
4. Ausencia de feocromocitoma o miocarditis aguda
Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la SEC (ref. 78)
1. Anormalidad transitoria de la contracción regional del ventrículo izquierdo o derecho, precedida con frecuencia, pero no siempre, de un desencadenante estresante (emocional o físico)
2. Las anomalías de la contracción se extienden, frecuentemente a, más allá de una distribución vascular epicárdica única y, a menudo, dan resultado a disfunción circunferencial de los segmentos ventriculares involucrados
3. Ausencia de enfermedad coronaria aterosclerótica, incluida la ruptura aguda de placa, formación de trombos y disección coronaria, u otras condiciones patológicas, para explicar el patrón de disfunción ventricular izquierda temporal observado (ej., miocardiopatía hipertrófica, miocarditis viral)
4. Anomalías electrocardiográficas nuevas y reversibles (elevación del segmento ST, depresión del ST, BCRI b, inversión de la onda T, y/o prolongación del intervalo QTc) durante la fase aguda (3 meses)
5. Péptido natriurético sérico significativamente elevado (BNP o NT-proBNP) durante la fase aguda
6. Elevación positiva pero relativamente pequeña de la troponina cardíaca, medida con un ensayo convencional (hay disparidad entre el nivel de troponina y la cantidad de miocardio disfuncional presente) ^c
7. Recuperación de la función sistólica ventricular en imágenes cardíacas durante el seguimiento (3-6 meses) ^d
^a Se ha reportado disfunción aguda reversible de un solo territorio coronario
^b BCRI: bloqueo completo de rama izquierda. Puede ser permanente después de un STT, pero debe alertar a los médicos para excluir otras miocardiopatías. Los cambios en la onda T y la prolongación del intervalo QTc, pueden tardar varias semanas o meses en normalizarse, después de la recuperación de la función del ventrículo izquierdo
^c Se han reportado casos con troponina negativa, pero son atípicos. SEC: Sociedad Europea de Cardiología.
^d Se han comunicado infartos apicales pequeños, e infartos subendocárdicos que afectan a una pequeña proporción del miocardio con disfunción aguda. Estos infartos no permiten explicar el trastorno de la contracción regional observado
Expertos internacionales sobre STT (InterTAK) (ref. 4)
1. Los pacientes tienen disfunción ventricular izquierda transitoria (hipocinesia, acinesia, o discinesia), que se presenta como balonamiento apical, o trastorno regional de la contracción ventricular focal, basal o medioventricular. La afectación del ventrículo derecho puede estar presente. Además de estos patrones regionales de la contracción, pueden existir transiciones entre todos los tipos. El trastorno de contracción regional, se extiende, en general, más allá de una distribución vascular epicárdica única; sin embargo, pueden existir casos raros en los que el trastorno de contracción regional está presente en el territorio miocárdico irrigado por una sola arteria coronaria (STT focal) ^b
2. Un desencadenante emocional, físico o combinado, puede preceder al STT, pero no es obligatorio
3. Los trastornos neurológicos (ej., hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular isquémico transitorio, o convulsiones), y feocromocitoma, pueden ser desencadenantes del STT
4. Nuevas anomalías en el electrocardiograma (elevación del segmento ST, depresión del segmento ST, inversión de la onda T, y prolongación del intervalo QTc); sin embargo, existen casos raros sin cambios en el electrocardiograma
5. Los niveles de biomarcadores cardíacos (troponina y creatina quinasa) están moderadamente elevados en la mayoría de los casos; es común una elevación significativa del péptido natriurético cerebral
6. La enfermedad arterial coronaria significativa no excluye un STT
7. Las/os pacientes no tienen evidencia de miocarditis infecciosa ^b
9. El STT afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas
^a El trastorno de contracción ventricular regional puede permanecer durante un período de tiempo prolongado, o puede que no sea posible documentar la recuperación. Por ejemplo, por muerte antes de que se verifique la evidencia de recuperación
^b Se recomienda la resonancia magnética cardíaca para descartar miocarditis infecciosa y confirmar el diagnóstico de STT. InterTAK: International Takotsubo Diagnostic Criteria

Tabla 1. Predictores clínicos para diagnosticar un síndrome de takotsubo. Score diagnóstico InterTak⁸¹

Criterio	Puntos
Sexo femenino	25
Episodio de estrés emocional	24
Episodio de estrés físico	13
Ausencia de infradesnivel del segmento ST*	12
Enfermedad psiquiátrica	11
Enfermedad neurológica	9
Prolongación del QT	9

* Excepto en la derivación AVR. Una puntuación > 70 indica alta probabilidad de un síndrome de takotsubo.

MB, las troponinas y el BNP⁸². La concentración del BNP es mayor en el STT que en el IAM^{3, 52} y la relación del BNP/troponina T y del BNP/CK-

MB, ayudan a diferenciar el STT del IAM con mayor precisión que el BNP aislado⁸⁸. La CK-MB aumenta levemente⁸⁹.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica, es la herramienta diagnóstica no invasiva de mayor disponibilidad y utilidad en la fase aguda y seguimiento del STT^{90,91} (Figura 7). Permite identificar el trastorno de contracción del VI y/o del VD, y las complicaciones más frecuentes como la obstrucción dinámica del tracto de salida del VI (OTSVI) y la insuficiencia mitral (Figura 8). A su vez, técnicas de deformación miocárdica como el *speckle-tracking*, proporcionan información adicional valiosa⁹².

Coronariografía y ventriculografía

La mayoría de los pacientes con STT debutan clínicamente como un SCA, por consiguiente,

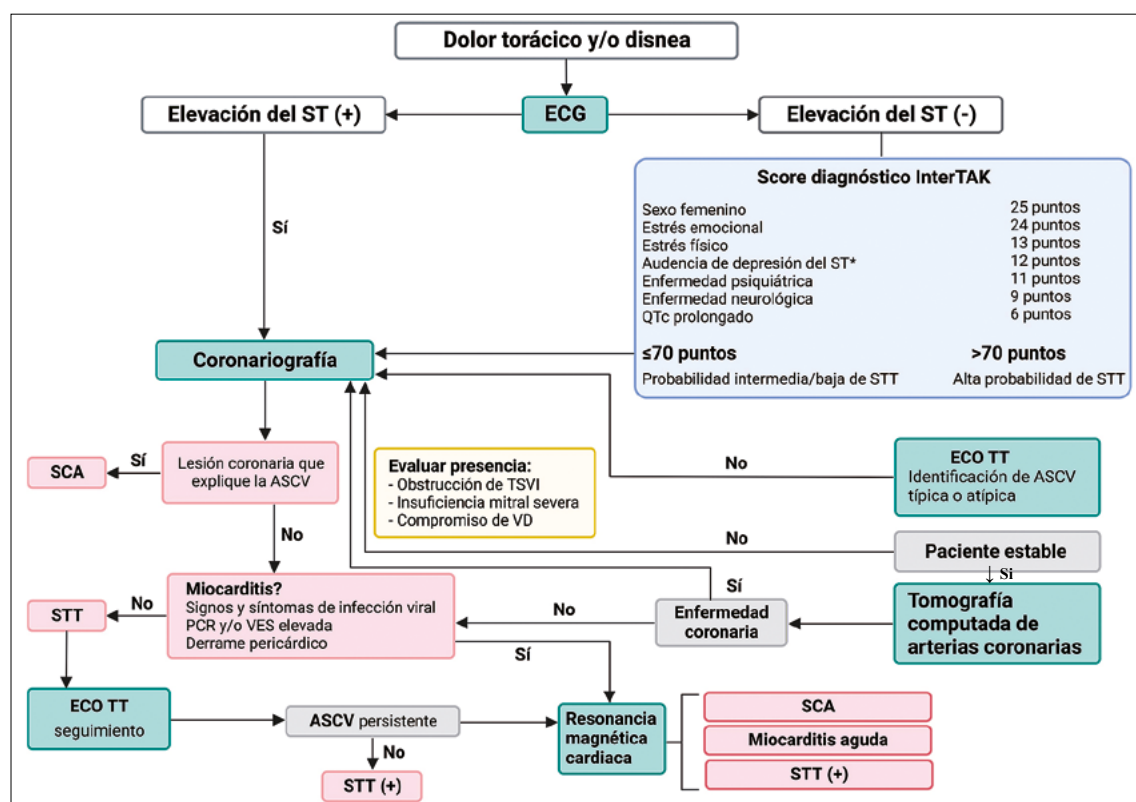


Figura 6. Algoritmo en pacientes con dolor torácico y/o disnea que ayuda al diagnóstico diferencial entre el STT, el SCA y la miocarditis aguda. Adaptado de Ghadri et al.⁸². ASCV, alteración segmentaria de la contracción ventricular; ECG, electrocardiograma; ECOTT, ecocardiograma transtorácico; SCA, síndrome coronario agudo; STT, síndrome de Takotsubo; VES, velocidad de eritrosedimentación. * excepto en la derivación AVR.

la coronariografía se realiza siempre siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas a nivel nacional e internacional^{93,94}. La mayoría de los pacientes tienen coronarias normales; sin embargo, algunos tienen enfermedad coronaria no significativa que no constituye criterio de exclusión para diagnosticar STT^{95,96}. Por otro lado, la ventriculografía izquierda permite identificar el patrón de contracción de la variante típica y las atípicas (Figura 1 y 5).

Resonancia magnética cardíaca

La RMC es una herramienta diagnóstica de gran importancia que entrega no sólo información anatómica y funcional, sino también características tisulares del miocardio, identificando edema miocárdico con ausencia de realce tardío de gadolinio, en los segmentos afectados^{52,53,97} (Figura 7). Así, en la etapa aguda permite diferenciar con precisión el STT del IAM. En algunos estudios se ha identificado, ocasionalmente, realce de gadolinio tardío, hallazgo que podría tener relación con la severidad del edema miocárdico que retardaría el lavado del gadolinio⁹⁸, o podría representar fibrosis miocárdica transitoria por aumento del colágeno-1 extracelular⁹⁹. El edema miocárdico, se puede evaluar mediante programas específicos como el CV42 (Versión 5.12.1, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canadá)¹⁰⁰, que normalizan la señal del miocardio edematoso con la del músculo esquelético. Esto, permite identificar y cuantificar el edema miocárdico regional y global, el primero fácilmente reconocible a simple vista, no así el segundo^{53,100,101}. La RMC permite confirmar el diagnóstico de STT en pacientes con infarto de miocardio previo, hospitalizados con sospecha de IAM (62), y descartar miocarditis aguda^{53,102}. A su vez, la RMC permite detectar el compromiso del VD, identificar trombos intracavitarios, derrame pericárdico-pleural (Figura 9), y estudiar parámetros de deformación miocárdica¹⁰³⁻¹⁰⁶ (Figura 10). Actualmente, se recomienda el uso de RMC, para la confirmación diagnóstica del STT (4,107).

Pronóstico

Aunque el curso del STT es generalmente benigno con rápida recuperación, 22% de los pacientes pueden experimentar complicaciones graves⁴. Estas, según su prevalencia, se clasifican

en: frecuentes: insuficiencia cardíaca aguda (12-45%), OTSVI (10-25%) (Figura 8), insuficiencia mitral (14-25%) (Figura 8), o shock cardiogénico (6 a 20%)(2); moderadas: fibrilación auricular (5-15%), trombos en el VI (2-8%) (Figura 9), bloqueo aurículoventricular (5%) y paro cardíaco (4-6%) y (3); y raras: taquiarritmias y bradiarritmias, torsade de pointes (2-5%), taquicardia/fibrilación ventricular (~3%), comunicación interventricular aguda (< 1%) y muerte (1-4,5%). Por otra parte, la recurrencia del STT, es del 4-5% (entre 3 semanas y 5 años)^{108,109} con una tasa recurrencia anual de 1-3,5% (global 3,8%)¹¹⁰. A su vez, la mortalidad general a largo plazo del STT no es trivial, alcanzando 3,5%, según un reciente metanálisis¹¹¹.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con STT son hospitalizados con el diagnóstico de IAM, por lo tanto, el tratamiento inicial es el recomendado por las guías clínicas para el manejo del infarto^{93,94}. Actualmente, no existen tratamientos específicos o estandarizados para el STT⁶. Por tratarse de una afección cardíaca transitoria, el objetivo principal del tratamiento es disminuir las complicaciones. El tratamiento farmacológico incluye el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II)^{3,112,113}, betabloqueadores^{107,113}, y antiplaquetarios¹¹⁴. La anticoagulación oral debería ser considerada en pacientes que desarrollan trombos intraventriculares^{113,115}, y la anticoagulación profiláctica con heparina subcutánea o intravenosa, en pacientes con disfunción ventricular severa con riesgo a desarrollar trombosis intraventricular y embolias sistémicas^{107,113}. El monitoreo electrocardiográfico continuo es necesario por el riesgo de arritmias cardíacas graves como las torsades de pointes¹¹⁶. Los pacientes que desarrollan edema pulmonar agudo, shock cardiogénico y los recuperados de un paro cardíaco, requieren tratamiento en unidades de cuidados intensivos¹¹⁷. Aquellos con edema pulmonar deben recibir diuréticos y nitroglicerina por vía intravenosa, una vez descartada la existencia de OTSVI para evitar su aumento (Figura 8). En pacientes hipotensos sin insuficiencia cardíaca, debe administrarse volumen intravenoso, betabloqueadores de acción corta y, eventualmente, un dispositivo de asistencia ventricular¹¹⁷. En

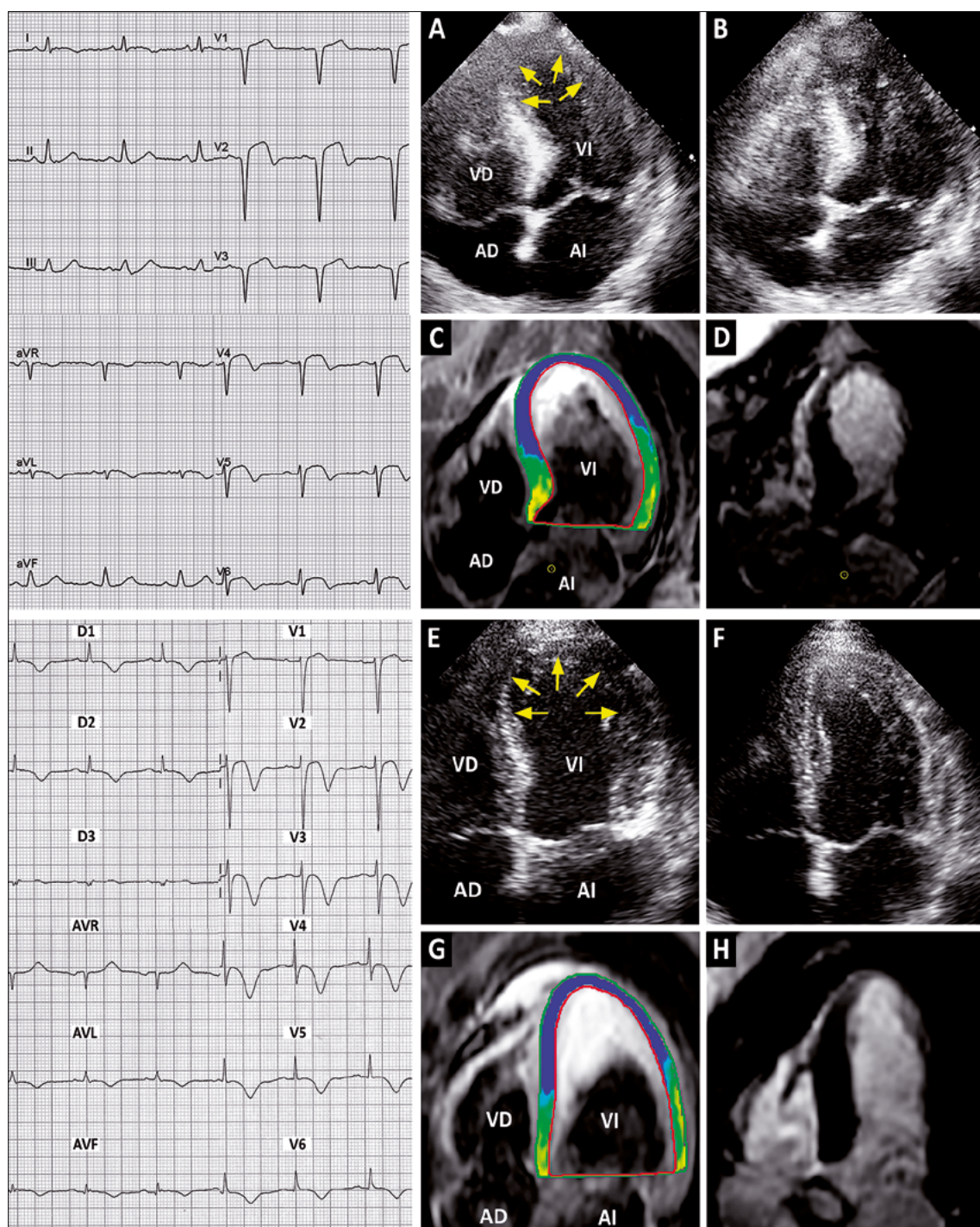


Figura 7. Arriba. Paciente con un síndrome de takotsubo típico. Izquierda: electrocardiograma de 12 derivaciones que muestra ritmo sinusal con elevación del segmento ST en las derivaciones V2-V3-V4-V5. Derecha: A) Ecocardiograma transtorácico, visión de 4-cavidades, muestra acinesia apical del VI durante la sístole (Flechas amarillas); B) seguimiento ecocardiográfico a las 2 semanas que muestra desaparición de la acinesia del VI. C) Resonancia magnética cardíaca, visión de 4-cavidades, imagen ponderada en T2 con análisis de la intensidad de señal mediante el uso del programa CVI42 (versión 5.12.1, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canadá) con

visualización codificada por colores de la intensidad de la señal relativa del miocardio, normalizada al músculo esquelético (82). El azul indica una relación de intensidad de señal de miocardio/músculo esquelético $\geq 2,0$ que representa edema. El color verde indica una intensidad de señal normal (1,4-1,9). Con esta técnica se confirma la existencia de edema transmural en el ápex y en los segmentos septal medio-apical y latero-apical del VI (color azul). D) Imagen de inversión-recuperación potenciada en T1, luego de la administración de gadolinio, anulando la señal del miocardio normal, muestra ausencia de realce tardío de gadolinio. Abajo. Paciente con un síndrome de takotsubo típico. Izquierda: electrocardiograma de 12 derivaciones que muestra ritmo sinusal con ondas T negativas en derivaciones D1-D2-AVL-AVF y derivaciones precordiales. E) Ecocardiograma transtorácico, visión de 4-cavidades, muestra acinesia apical del VI (Flechas amarillas). F) seguimiento ecocardiográfico a las 3 semanas que muestra desaparición de la acinesia. G) Resonancia magnética cardíaca, visión de 4-cavidades, imagen ponderada en T2 con análisis de la intensidad de señal con el programa CVI42 ya descrito, muestra edema transmural en el ápex y en los segmentos septal medio-apical y latero-apical del VI (color azul). H) Imagen de inversión-recuperación potenciada en T1, luego de la administración de gadolinio, muestra ausencia de realce tardío de gadolinio. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

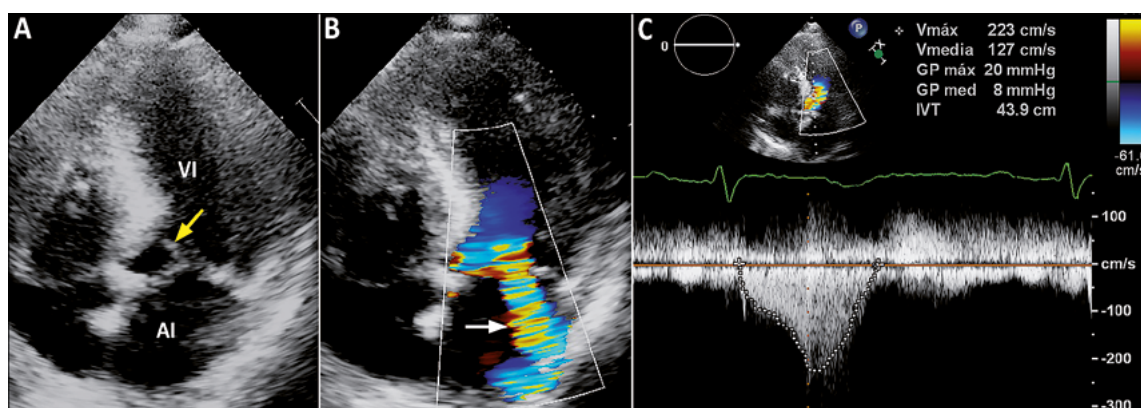


Figura 8. Ecocardiograma bidimensional transtorácico en un paciente con síndrome de takotsubo típico. A) Visión de 4-cavidades, muestra movimiento sistólico anterior de la válvula mitral durante la sístole (OTSVI), lo que representa obstrucción dinámica del tracto de salida del VI (Flecha amarilla); B) esta imagen muestra un flujo excéntrico de insuficiencia mitral hacia la AI con efecto Coanda (Flecha blanca); C) Curva de Doppler continuo con gradiente máximo de 20 mmHg, a nivel de la OTSVI. AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo.

pacientes con shock cardiogénico debe administrarse catecolaminas, descartada la OTSVI, o un inótropo alternativo como el levosimendan¹¹⁸. El tratamiento a largo plazo, debería incluir los IECA/ARA-II y betabloqueadores al menos por tres meses, o hasta que la función ventricular se recupere¹¹³.

Conclusiones

El STT es una afección cardíaca aguda inducida típicamente por estrés emocional o físico, que afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas. El mecanismo etiopatogénico más aceptado son los niveles suprafisiológicos de catecolaminas en la sangre que involucra una cascada adrenérgica vía eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

El STT se caracteriza por disfunción regional transitoria que afecta al VI y/o VD, y es clínicamente indistinguible del IAM. Es considerado un síndrome benigno; sin embargo, tiene una morbilidad importante en la etapa aguda y largo plazo. La RMC es esencial para diferenciar el STT del IAM y excluir la miocarditis aguda. El tratamiento farmacológico del STT no complicado, debería incluir IECA/ARA-II y betabloqueadores.

Referencias

1. Sato TH, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, eds. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart

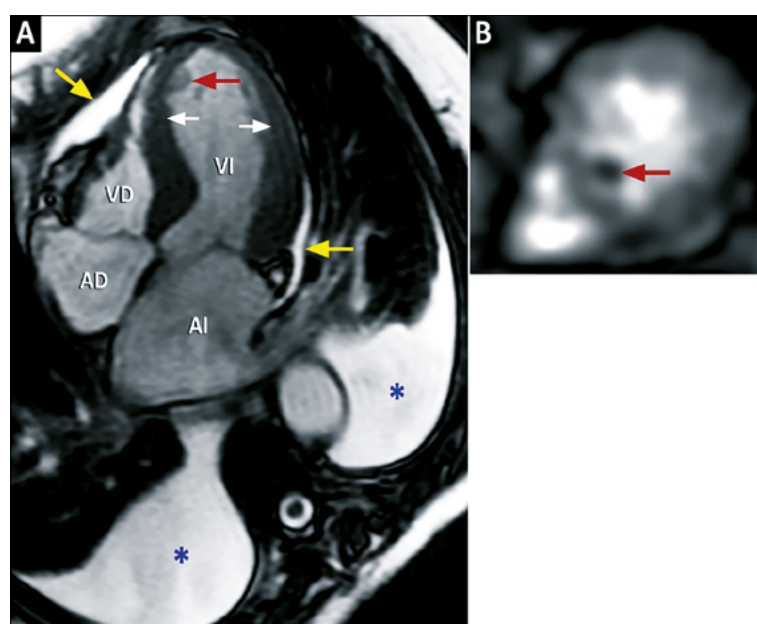


Figura 9. Resonancia magnética cardíaca en paciente con un síndrome de takotsubo típico. A) Imagen de cine-resonancia cardíaca al final de la sístole, visión de 4-cavidades. Se observa acinesia apical y medial del VI (entre Flechas blancas), edema pericárdico (Flechas amarillas), edema pleural (asteriscos azules), y un trombo apical (Flecha roja); B) Imagen luego de la administración de gadolinio endovenoso, muestra un defecto de perfusión (Flecha roja), que corresponde al trombo visualizado en la imagen A.

- Failure. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co.; 1990. p56-64.
2. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (Stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373(10):929-38.
3. Díaz-Navarro R. Takotsubo syndrome: the broken-heart syndrome. *Br J Cardiol* 2021; 28:30-4.
4. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YO, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39(22):2032-46.
5. Días A, Núñez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pellicia F, Brunetti ND, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 1. *Cardiovasc Rev Med*. 2019; 20(1):70-9.
6. Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017; 103(18): 1461-9.
7. Dawson DK. Acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Heart* 2018;104 (2):96-102.
8. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2012;164(1):66-71.
9. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132(3):809-16.
10. Núñez Gil IJ, Andrés M, Almendro DM, Sionis A, Martín A, Bastante T, Córdoba SJG, et al. RETAKO investigators. Characterization of Tako-tsubo Cardiomyopathy in Spain: Results from the RETAKO National Registry. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(6):505-12.
11. Akashi Y, Nef H, Lyon A. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(7):387-97.
12. Albakri A. Takotsubo cardiomyopathy: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and medical therapy. *J Integr Cardiol* 2018;4.
13. Ugalde H, Yubini MC, Sanhueza MI, Ayala F, Chaigneau E, Dussaillant G, et al. Síndrome de tako-tsubo, caracterización clínica y evolución a un año plazo. *Rev Med Chile* 2017;145(10): 1268-75.
14. Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, Pistner

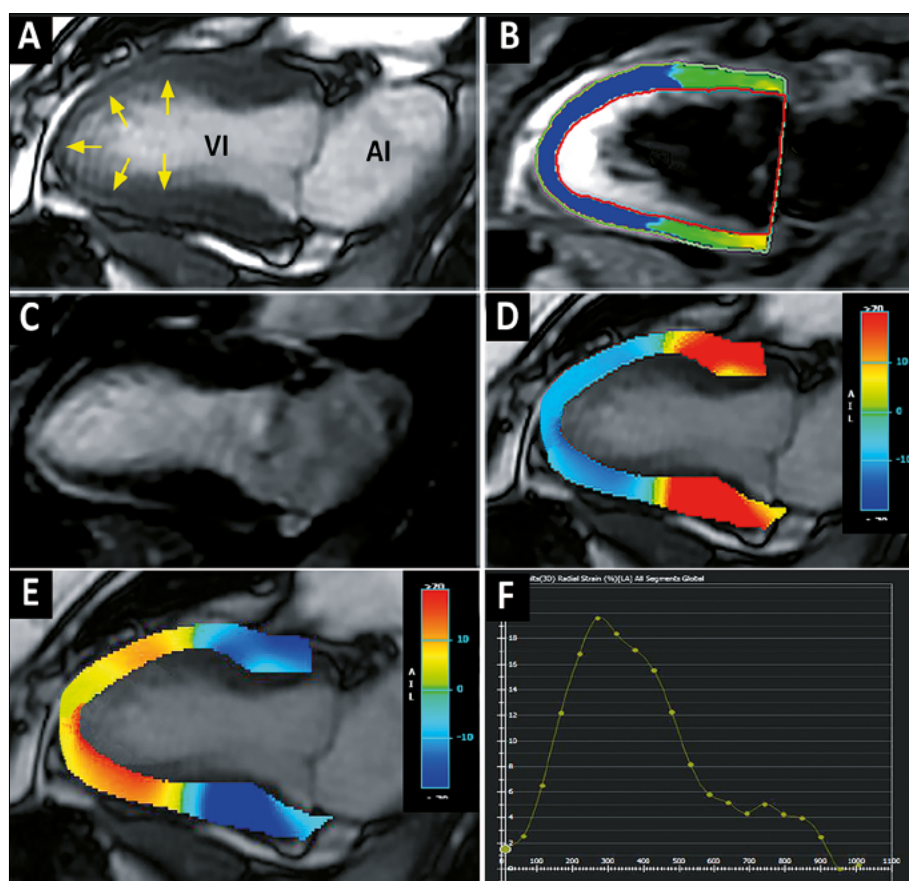


Figura 10. Resonancia magnética en paciente con un síndrome de takotsubo típico. A) Visión de 2-cavidades, muestra acinesia apical y medial del VI (Flechas amarillas); B) Imagen ponderada en T2 con análisis de la intensidad de señal mediante el uso del programa CVI42 (ver Figura 7). El color azul representa edema miocárdico y el color verde miocardio normal en el mismo territorio descrito en la imagen B; C) Imagen de inversión-recuperación potenciada en T1, luego de la administración de gadolinio, anulando la señal del miocardio normal, muestra ausencia de realce tardío de gadolinio; D) Análisis del strain radial 2-D (engrosamiento del miocardio) mediante el uso del programa CVI42⁸⁸. La escala de colores se muestra al lado derecho de las imágenes. El color rojo representa la deformación radial positiva normal (> 20) y el azul oscuro deformación radial negativa anormal (< 20). En la presente imagen, hay disminución del strain radial (color azul) localizado en el mismo territorio de miocardio con discinesia y edema (ver Figura A y B, respectivamente); E) Análisis del strain longitudinal (acortamiento del miocardio durante la sístole). El color azul representa strain longitudinal negativo normal (< 20). El color rojo representa strain longitudinal positivo anormal (> 20), que representa falta de acortamiento de los cardiomiocitos. El área de color amarillo y color naranja representa disminución del strain longitudinal, localizado en el mismo territorio con discinesia y edema (ver Figura A y B, respectivamente); F) Curva del strain radial del VI en relación al tiempo. Los valores se obtienen desde las imágenes en eje corto. En este paciente, el valor máximo total era $+18,6\%$ (anormal). En los segmentos basales $+43,1\%$ (normal); en los segmentos medios $+23,1\%$ (disminuido), y a nivel apical $+6,5\%$ (disminuido)⁸⁵. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

W, Schwab J, Gottwald U, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;166(3):584-8.

15. Somani YB, Pawelczyk JA, De Souza MJ, Kris-Etherton PM, Proctor DN. Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*

2019;317(2):H395-H404.

16. Chester AH, Jiang C, Borland JA, Yacoub MH, Collins P. Oestrogen relaxes human epicardial coronary arteries through non-endothelium-dependent mechanisms. *Coron Artery Dis* 1995;6(5):417-22.
17. Naegele M, Flammer AJ, Enseleit F, Roas S, Frank M, Hirt A, et al. Endothelial function and sympathetic

- nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2016; 224:226-30.
18. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'Oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol* 2012; 3:284.
 19. Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, Asanuma T, Ueda K, Ichinose M, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on nervous system and by direct action on the heart. *Circ J* 2007; 71(4):565-73.
 20. Kumar G, Holmes DR, Prasad A. "Familial" apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Int J Cardiol* 2010; 144(3):444-5.
 21. Musumeci B, Saponaro A, Pagannone E, Proietti G, Mastromarino V, Conti E, et al. Simultaneous Takotsubo syndrome in two sisters. *Int J Cardiol* 2013; 165(3): e49-50.
 22. Gogas BD, Antoniadis AG, Zacharoulis AA, Kolokathis F, Lekakis J, Kremastinos DT. Recurrent apical ballooning syndrome "The masquerading acute cardiac syndrome". *Int J Cardiol* 2011;150(1): e17-9.
 23. Arcari L, Cacciotti L, Limite LR, Russo D, Sclafani M, Semeraro R, et al. Clinical characteristics of patients with takotsubo syndrome recurrence: an observational study with long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2021; 329:23-7.
 24. Vriz O, Minisini R, Citro R, Guerra V, Zito C, De Luca G, et al. Analysis of beta1 and beta2-adrenergic receptors polymorphism in patients with apical ballooning cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2011; 66(6):787-90.
 25. Figtree GA, Bagnall RD, Abdulla I, Buchholz S, Galougahi KK, Yan W, et al. No association of G-protein-coupled receptor kinase 5 or b-adrenergic receptor polymorphisms with Takotsubo cardiomyopathy in a large Australian cohort. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(7):730-3.
 26. d'Avenia M, Citro R, De Marco M, Veronese A, Rosati A, Visone R, et al. A novel miR-371a-5p-mediated pathway, leading to BAG3 upregulation in cardiomyocytes in response to epinephrine, is lost in Takotsubo cardiomyopathy. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1948.
 27. Mattsson E, Saliba-Gustafsson P, Ehrenborg E, Tornvall P. Lack of genetic susceptibility in takotsubo cardiomyopathy: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):39; 102-4.
 28. Ancari L, Limite LR, Adduci C, Sclafani M, Tini G, Palano F, et al. Novel imaging and genetic Risk markers in takotsubo syndrome. *Frontiers CV Med* 2021; 8:703418.
 29. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (tako-tsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? *J Am Coll Cardiol* 2010;55(7):700-1.
 30. Delmas C, Lairez O, Mulin E, Delmas T, Boudou N, Dumonteil N, et al. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy-new physiopathological hypothesis. *Circ J* 2013;77(1):175-80.
 31. Mausbach BT, Dimsdale JE, Ziegler MG, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Patterson TL, Grant I. Depressive symptoms predict norepinephrine response to a psychological stressor task in Alzheimer's caregivers. *Psychosom Med* 2005;67(4):638-42.
 32. Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD. Psychophysiological mechanisms in panic disorder: a correlative analysis of noradrenaline spill over, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables. *Psychosom Med* 2006; 68(1):8-16.
 33. Finsterer J, Wahnhi K CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;177(2):322-9.
 34. Scheitz JF, Mochmann HC, Witzenbichler B, Fiebich JB, Audebert HJ, Nolte CH. Takotsubo cardiomyopathy following ischemic stroke: a cause of troponin elevation. *J Neurol* 2012;259(1):188-90.
 35. Inamasu J, Ganaha T, Nakae S, Ohmi T, Wakako A, Tanaka R, et al. Therapeutic outcomes for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage complicated by Takotsubo cardiomyopathy. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158 (5):885-93.
 36. Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart*. 2014;100(22):1804-12.
 37. Shah RM, Shah M, Sareena Shah S, Li A, Jauhar S. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications. *Curr Probl Cardiol* 2021;46(3):100763.
 38. Moady G, Atar S. Stress-Induced Cardiomyopathy-Considerations for Diagnosis and Management during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(2):192.
 39. Pellicia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2017;135(24):2426-41.
 40. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012;9(6):360-70.
 41. Lyon AL, Citro R, Schneider B, Morel O, Ghadri JR, Templin C, et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review 2020. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(7):902-21.
 42. Najafi A, Sequeira V, Kuster DWD, van der Velden J. β -adrenergic receptor signalling and its functional consequences in the diseased heart. *Eur J Clin Investig*

- 2016;46(4): 362-74.
43. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takot-subo) cardiomyopathy—A novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(1):22-9.
 44. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O’Gara P, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126(6):697-706.
 45. Okura H. Update of takotsubo syndrome in the era of COVID-19. *J Cardiol* 2021;77(4):361-9.
 46. Nakano T, Onoue K, Nakada Y, Nakagawa H, Kumazawa T, Ueda T, et al. Alteration of beta-adrenoceptor signalling in left ventricle of acute phase takotsubo syndrome: a human study. *Sci Rep* 2018; 8(1):12731.
 47. Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenal adrenoceptors in heart failure: Fine-tuning cardiac stimulation. *Trends Mol Med* 2007; 13(12):503-11.
 48. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: Intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007; 28(20):2456-64.
 49. Bratis K. Cardiac Magnetic Resonance in Takotsubo Syndrome. *Eur Cardiol* 2017; 12 (1): 58-62.
 50. Fan X, Yang G, Kowitz J, Akin I, Zhou X, El-Battrawy I. Takotsubo Syndrome: Translational Implications and Pathomechanisms. *Int J Mol Sci* 2022;23(4):1951.
 51. Testa M, Feola M. Usefulness of myocardial positron emission tomography/nuclear imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *World J Radiol* 2014; 6(7):502-6.
 52. Eitel I, Lucke C, Grothoff M, Sareban M, Schuler Get al. Inflammation in Takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2010; 20 (2): 422-31.
 53. Díaz-Navarro R, Silva D, Henríquez-Roldán C. Valor de la resonancia magnética cardíaca para el diagnóstico diferencial en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y arterias coronarias normales. *Rev Med Chile* 2020; 148(10): 1406-17.
 54. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35(17):1101-11.
 55. Somani YB, Pawelczyk JA, De Souza MJ, Penny M, Kris-Etherton PM, Proctor DN. Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;317(2): H395-H404.
 56. Luscher TF, Templin C. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards a new definition. *Eur Heart J* 2016;37(37):2816-20.
 57. Couch LS, Channon K, Thum T. Molecular Mechanisms of Takotsubo Syndrome. *Int J Mol Sci* 2022;23(20):12262.
 58. Morel O, Sauer F, Imperiale A, Cimarelli S, Blondet C, Jesel L, et al. Importance of inflammation and neurohumoral activation in Takotsubo cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009;15(3):206-13.
 59. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352(6):539-48.
 60. Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, Kerr K, Hannah A, Srinivasan, et al. Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2018; 3 (6): 766-78.
 61. Neil C, Nguyen TH, Kucia A, Crouch B, Sverdllov A, Chirkov Y, et al. Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart* 2012;98 (17): 1278–84.
 62. Scally C, Abbas H, Ahearn T, Srinivasan J, Mezincescu A, Rudd A, et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation* 2019;139(13):1581-92.
 63. Oras J, Redfors B, Ali A, Lundgren J, Sihlbom C, Thorsell A, et al. Anaesthetic-induced cardioprotection in an experimental model of the Takotsubo syndrome – isoflurane vs. propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61(3):309-21.
 64. Willis BC, Salazar-Cantú A, Silva-Platas C, Fernández-Sada E, Villegas CA, Ríos-Argaiz E, et al. Impaired oxidative metabolism and calcium mishandling underlie cardiac dysfunction in a rat model of post-acute isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308(5):H467-77.
 65. Nguyen TH, Surikow SY, Horowitz JD. Editorial commentary: Takotsubo syndrome: a key role for inflammation? *Trends Cardiovasc Med* 2021; 31(4):231-2.
 66. Kobylecka M, Budnik M, Kochanowski J, Piatkowski R, Chojnowski M, Fronczewska-Wieniawska K, et al. Takotsubo cardiomyopathy: FDG myocardial uptake pattern in fasting patients. Comparison of PET/CT, SPECT, and ECHO results. *J Nucl Cardiol* 2018;25(4):1260-70.
 67. Godsman N, Kohlhaas M, Nickel A, Cheyne L, Mingarelli M, Schweiger L, et al. Metabolic alterations in a rat model of takotsubo syndrome. *Cardiovasc Res* 2022;118(8):1932-46.

68. Münzel T, Templin C, Cammann VL, Hahad O. Takotsubo syndrome: impact of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2021;169:216-23.
69. Mao S, Luo X, Li Y, He C, Huang F, Su C. Role of PI3K/AKT/mTOR pathway associated oxidative stress and cardiac dysfunction in Takotsubo syndrome. *Curr Neurovasc Res* 2020;17(1):35-43.
70. Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, Valeti U, Motiei A, Lerman A, et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(5):1082-3.
71. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, et al. Right ventricular involvement in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27(20):2433-9.
72. Stahli BE, Ruschitzka F, Enseleit F. Isolated right ventricular ballooning syndrome: a new variant of transient cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011;32(14):1821.
73. Finocchiaro G, Kobayashi Y, Magavern E, Zhou JQ, Ashley E, Sinagra G, et al. Prevalence and prognostic role of right ventricular involvement in stress induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2015;21(5):419-25.
74. Kagiya N, Okura H, Kume T, Hayashida A, Yoshida K. Isolated right ventricular takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):285.
75. Kagiya N, Okura H, Tamada T, Imai K, Yamada R, Kume T, et al. Impact of right ventricular involvement on the prognosis of takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(2):210-6.
76. Sumida H, Morihisa K, Katahira K, Sugiyama S, Kishi T, Oshima S. Isolated right ventricular stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Intern Med* 2017;56(16):2159-64.
77. 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(3):408-17.
78. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(1):8-27.
79. Gandhi H, Rodríguez JE, Reynolds H. Takotsubo cardiomyopathy versus apical infarction in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary artery disease (MINOCA). *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:270.
80. Díaz-Navarro, Villagran F. Takotsubo cardiomyopathy and coronary artery disease: value of cardiac magnetic resonance imaging for diagnostic confirmation: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2018;3: yty151.
81. Ghadri JR, Camman VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J, et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19(18):1036-42.
82. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018; 39:2047-62.
83. Chhabra L, Butt N, Ahmad SA, Kayani WT, Sangong A, Patel V, et al. Electrocardiographic changes in Takotsubo cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 2021; 65:28-33.
84. Namgung J. Electrocardiographic Findings in Takotsubo Cardiomyopathy: ECG Evolution and Its Difference from the ECG of Acute Coronary Syndrome. *Clin Med Insights Cardiol* 2014; 8:29-34.
85. Migliore F, Zorzi A, Marra MP, Basso C, Corbetti F, De Lazzari M, et al. Myocardial edema underlies dynamic T-wave inversion (Wellens' ECG pattern) in patients with reversible left ventricular dysfunction. *Heart Rhythm* 2011; 8(10):1629-34.
86. Gunasekara MY, Mezincescu AM, Dawson DK. An Update on Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Takotsubo Cardiomyopathy. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2020; 13:17.
87. Scally C, Choo W, Rudd A, Neil C, Siddiqi N, Mezincescu AM, et al. The early dynamic of ECG in Takotsubo syndrome presenting with ST-elevation: A comparison with age and gender-matched ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2020; 320:7-11.
88. Randhawa MS, Dhillon AS, Taylor HC, Sun Z, Desai MY. Diagnostic utility of cardiac biomarkers in discriminating takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2014; 20(1):2-8.
89. Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol* 2012; 60(6):429-37.
90. Izumo M, Akashi YI. Role of echocardiography for takotsubo cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(1):90-100.
91. Jurisic S, Jili S, Camman VL, Kato K, Szawan KA, D'Ascenzo F, et al. Clinical predictors and prognostic impact of recovery of wall motion abnormalities in Takotsubo syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *J Am Heart Assoc* 2019;8(21):e011194.
92. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: Clinical and

- prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:57-74.
93. <https://www.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c-3323d1e04001011f011398.pdf>.
 94. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39 (2): 119-77.
 95. Napp LC, Ghadri JR, Bauersachs J, Templin C. Acute coronary syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: The suspect may not always be the culprit. *Int J Cardiol* 2015; 187:116-9.
 96. Napp LC, Cammann VL, Jaguszewski M, Szawan KA, Wischniewsky M, Gili S, et al. Coexistence and outcome of coronary artery disease in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2020;41(34):3255-68.
 97. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306(3):277-86.
 98. Naruse Y, Sato A, Kasahara K, Makino K, Sano M, Takeuchi Y, et al. The clinical impact of late gadolinium enhancement in Takotsubo cardiomyopathy: serial analysis of cardiovascular magnetic resonance images. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13(1):67.
 99. Rolf A, Nef HM, Mollmann H, Troidl C, Voss S, Conradi G, et al. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30(13):1635-42.
 100. Eitel I, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13(1):13.
 101. Friedrich MG. Myocardial edema - a new clinical entity? *Nat Rev Cardiol* 2010; 7(5): 292-29.
 102. Jorge C, Sargento L, Gato M, Canas da Silva P, Almeida AG, Nunes D. Síndrome de takotsubo ou miocardite aguda? O papel da ressonância magnética cardíaca. *Rev Port Cardiol* 2012; 31(9): 609-13.
 103. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(8):871-81.
 104. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking: concepts and clinical applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(4): e004077.
 105. Plácido R, Cunha Lopes B, Almeida AG, Rochitte CE. The role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18(1): 68.
 106. Ojha V, Khurana R, Ganga KP, Kumar S. Advanced cardiac magnetic resonance imaging in takotsubo cardiomyopathy. *Br J Radiol* 2020;93(1115):20200514.
 107. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018; 39:2047-62.
 108. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, Haas TS, Hodges JS, Maron BJ. Natural history and expansive clinical profile of stress (Tako-Tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(4):333-41.
 109. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, Möller C, Guastafierro F, Novo G, et al. Incidence and Clinical Impact of Recurrent Takotsubo Syndrome: Results from the GEIST Registry. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e010753.
 110. Campos FAD, Ritt LEF, Costa JPS, Cruz CM, Feitosa-Fihlo GS, Oliveira QB, et al. Factors Associated with Recurrence in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol* 2020;14(3):477-83.
 111. Pelliccia F, Pasceri V, Patti G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, et al. Long-Term Prognosis and Outcome Predictors in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review and Meta-Regression Study. *JACC Heart Fail* 2019;7(2):143-54.
 112. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;174(3):696-701.
 113. Assad J, Femia G, Pender P, Badie T, Rajaratnam R. Takotsubo Syndrome: A Review of Presentation, Diagnosis and Management. *Clin Med Insights Cardiol* 2022; 16:11795468211065782.
 114. Díaz A, Franco E, Koshkelashvili N, Bhalla V, Pressman GS, Hebert K, Figueredo VM. Antiplatelet therapy in Takotsubo cardiomyopathy: does it improve cardiovascular outcomes during index event? *Heart Vessels* 2016;31(8):1285-90.
 115. Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, De Gennaro L, Moeller C, Guastafierro F, et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12): e006990.
 116. Brown KH, Trohman RG, Madias C. Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2015; 7(2): 331-40.
 117. Napp LC, Westenfeld R, Moller JE, Pappalardo F, Ibra-

him K, Bonello L, et al. Impella mechanical circulatory support for Takotsubo syndrome with shock: a retrospective multicenter analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2022; 40:113-9.

118. Jaguszewski MJ, Gasecka A, Hering D, Filipiak KJ, Szarpak L, Fijałkowski M, et al. Levosimendan improves the acute course of takotsubo syndrome: a pooled analysis. *ESC Heart Fail* 2021; 8(5): 4360-3.