

Características clínicas y evolutivas del síndrome de Takotsubo en un hospital universitario

Clinical Features and Outcomes of Takotsubo Syndrome at a University Hospital

ANÍBAL M. ARIAS¹, LUCIANO O. LUCAS¹, EZEQUIEL ESPINOSA¹, SEBASTIÁN IEZZI¹, EMILIANO ROSSI¹, EDUARDO SAN ROMÁN², RODOLFO PIZARRO¹ CÉSAR A. BELZITI¹ ARTURO M. CAGIDE¹, HERNÁN C. DOVAL¹

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Takotsubo (ST) es una miocardiopatía reversible que tiene diversas formas de presentación. Hasta el momento no se han publicado datos de ST en nuestro medio.

Material y Métodos: Desde el 2005 al 2017 se incluyeron a 115 pacientes con diagnóstico de ST primario o secundario en el Hospital Italiano de Buenos Aires. El objetivo fue evaluar las características clínicas del ST durante la internación.

Resultados: La mediana de edad de la población fue de 78 años (64-84), el 90% eran mujeres, y el 22% presentó enfermedad coronaria asociada. El 57% eran ST primarios, 31% tuvieron un gatillo emocional y 44%, físico. El síndrome de presentación fue como *shock*: 9%, insuficiencia cardíaca 12%, “tipo SCA” 70%, ACV/embolia 5% y arritmias, 4%. La mediana de Fey al ingreso fue del 40% (36-50) y su recuperación, desde el ingreso al alta (mediana de internación de 4 días, 3-8), fue del 20%, $p < 0.001$. La mortalidad hospitalaria fue de 4/115 (3,48%). En el análisis univariado, las variables asociadas a mayor mortalidad fueron: shock respecto a otras formas de presentación ($p = 0.0035$) y ST secundario respecto al primario, $p = 0.020$. Además, existió una relación directa entre la mortalidad y los niveles de NT-pro-BNP máximo ($p = 0.0082$) y glóbulos blancos ($p = 0.0101$). Asimismo, la mortalidad hospitalaria mostró una relación inversa con el hematocrito ($p = 0.0084$) y con las alteraciones en el ECG de ingreso; es decir, que los pacientes que fallecieron durante la internación tuvieron ECG normal al ingreso con mayor frecuencia ($p < 0.001$).

Conclusión: En este registro unicéntrico se observó que los pacientes tuvieron más comorbilidades y similar mortalidad respecto a registros internacionales.

Palabras clave: Cardiomiopatía de Takotsubo - Síndrome coronario agudo - Insuficiencia cardíaca aguda

ABSTRACT

Background: Takotsubo syndrome (TS) is a reversible cardiomyopathy with many different forms of presentations. There is no local data of TS published so far.

Methods: One hundred and fifteen patients with either primary or secondary TS were retrospectively studied at Hospital Italiano de Buenos Aires from 2005 to 2017. The purpose of the study was to assess the clinical features of this population during hospitalization.

Results: Median of age was 78 years (64-84); 90% of patients were female, and 22% had associated coronary artery disease. Fifty-seven percent of cases were primary TS, 31% experienced an emotional trigger and 44% had a physical origin. The presentation syndrome was as follows: 9% shock, 12% heart failure, 70% mimicking acute coronary syndrome, 5% stroke/peripheral embolism and 4% arrhythmias. Median ejection fraction at admission was 40% (36-50) and recovery from admission to discharge [median hospital stay: 4 days (3-8)] was 20%, $p < 0.001$.

In-hospital mortality was 4/115 cases (3.48%). In univariate analysis, shock compared with other forms of presentation ($p=0.0035$) and secondary TS ($p=0.020$) were associated with higher in-hospital mortality. There was a direct relationship between in-hospital mortality and maximum NT-pro-BNP levels ($p= 0.0082$) and white cell count ($p=0.0101$).

In addition, in-hospital mortality was inversely associated with hematocrit ($p=0.0084$) and with ECG abnormalities at admission; i.e. patients who died during hospitalization had more frequently normal ECG at admission, ($p<0.001$).

Conclusion: Compared with international registries, this single center population had more comorbidities, but similar in-hospital mortality rates.

Key words: Takotsubo Cardiomyopathy - Acute coronary syndrome - Heart failure.

REV ARGENT CARDIOL 2018;86:90-95. <http://dx.doi.org/107775/rac.es.v86.i2.12294>

VEÁSE CONTENIDO RELACIONADO 2018;86:81-83. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i2.13151>

Recibido: 20-12-2017 - Aceptado: 24-01-2018

Dirección para separatas: Dr. Anibal Arias. Servicio de Cardiología, Instituto de Medicina Cardiovascular - Hospital Italiano de Buenos Aires J. D. Perón 4190 - (1181) CABA. Argentina - e-mail: anibal.arias@hospitalitaliano.org.ar

¹Servicio de Cardiología, Instituto de Medicina Cardiovascular

²Servicio de Terapia Intensiva de Adultos
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Abreviaturas

CCG	Coronariografía	RMC	Resonancia magnética cardíaca
EC	Enfermedad coronaria	ST	Síndrome de Takotsubo
Fey	Fracción de eyección	SCA	Síndrome coronario agudo
NT-pro-BNP	Amino terminal pro brain natriuretic peptide		

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Takotsubo (ST), o miocardiopatía por estrés, es una miocardiopatía reversible que se puede presentar como un síndrome coronario agudo (SCA), como un síndrome de insuficiencia cardíaca aguda o como una embolia sistémica. (1-2) Aunque su mecanismo no se conoce con certeza; la hipótesis más aceptada está vinculada con una descarga de catecolaminas endógenas o exógenas.(3-5) Si bien se reconocen desencadenantes o gatillos emocionales o físicos para su desarrollo, en ocasiones se presenta en ausencia de ellos. (1)

Actualmente, para su diagnóstico, están difundidos los criterios diagnósticos de la Clínica Mayo modificados, dentro de los cuales se menciona la ausencia de accidente de placa y de lesión severa de una arteria coronaria epicárdica. (6) En la actualidad no existe un tratamiento específico para este síndrome, salvo el sostén hemodinámico en casos de colapso circulatorio, manejo de la insuficiencia cardíaca y anticoagulación en casos de embolia. Varios registros en el mundo han evaluado la evolución del ST durante la estadía hospitalaria y alejada e, incluso la han comparado con la evolución del SCA. (1, 2, 7, 8)

Hasta el momento, en nuestro medio estos aspectos no han sido aún explorados. Es posible que tanto las características clínicas del ST: edad, prevalencia de enfermedad coronaria (EC), desencadenantes y evolutivas (mortalidad, recurrencias) difieran de las reportadas por otros autores. El propósito de este estudio es describir las características clínicas y evolutivas de pacientes internados con ST en un hospital universitario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población en estudio

Desde enero de 2005 a junio de 2016 se incluyeron en forma consecutiva a pacientes internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires, con diagnóstico primario de ST (diagnóstico principal de egreso) o secundario (diagnóstico principal de egreso distinto de ST). Se tomó como fuente de datos la historia clínica electrónica de la institución. Para ello se utilizó como criterio de búsqueda en las epicrisis las siguientes palabras clave: “síndrome de Takotsubo” o “miocardiopatía por estrés”. Se excluyeron a los pacientes con feocromocitoma, miocarditis o lesión coronaria grave correspondiente al mismo territorio del trastorno de motilidad regional ventricular.

Análisis estadístico

Las variables continuas se reportaron como media y desvío estándar en caso de presentar distribución normal, o como mediana y rango intercuartil, en caso contrario. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

Se realizó un análisis univariado para identificar variables asociadas a mortalidad hospitalaria. Se confeccionó una curva ROC tomando los valores de NT-pro-BNP máximos para determinar el mejor punto de corte que permitiera identificar a los pacientes que tuvieron mortalidad intrahospitalaria.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa STATA 13, todo valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Definiciones del estudio

Para el diagnóstico de ST se aplicaron los criterios de la clínica de Mayo modificados, salvo en casos de ST secundarios. (6)

Se consignaron datos referentes a factores de riesgo cardiovasculares, tipo de desencadenantes (emocional *vs.* físico), tipo de ST (primario *vs.* secundario) (1), antecedentes neurológicos o psiquiátricos, datos del electrocardiograma, ecocardiograma, resonancia magnética cardíaca (RMC) y coronariografía (CCG).

Con relación a los biomarcadores cardíacos se reportó el máximo valor de NT-pro-BNP, de troponina ultrasensible (TUS), y la relación NT-pro-BNP/TUS.

RESULTADOS

La mediana de edad de la población fue de 78 años, RIC (64-84) y el 90% fueron mujeres. Se realizó CCG en el 87% de la población y, de ellos el 22% presentó enfermedad coronaria asociada. (Tabla 1)

El síndrome de presentación fue como: *shock* 9%, insuficiencia cardíaca 12%, “tipo” SCA 70%, accidente cerebrovascular/embolia periférica 5% y arritmias 4%. El 57% fueron ST primarios, 31% tuvieron un gatillo emocional y 44%, físico. En la tabla 2 se detallan los distintos gatillos que se han identificado durante la internación.

Tabla 1. Características basales de la población, n=115

Sexo femenino	104 (90)
Edad, años	78 (64-84)
Hipertensión arterial	77 (67)
Dislipidemia	64 (56)
Diabetes	9 (8)
Tabaquismo	12 (11)
Infarto previo	3 (2,6)
Antecedentes psiquiátricos	29 (25)
Antecedentes neurológicos	15 (13)

Tabla 2. Forma de presentación de ST

	n=115, %
Gatillo	86 (75)
Gatillo emocional	36 (31)
Gatillo emocional, <i>categorías</i>	
Conflicto interpersonal	16 (44)
Miedo / Pánico	8 (22)
Sufrimiento / Pérdida	5 (14)
Frustración	1 (3)
Otro	6 (17)
Gatillo físico	50 (44)
Gatillo físico, <i>categorías</i>	
Infección	14 (27)
Posoperatorio	10 (20)
Neurológico	9 (18)
Insuficiencia respiratoria	7 (15)
Cáncer	4 (9)
Otro	6 (11)
Síndrome de presentación, "tipo" SCA	80 (70)
ICC	4 (12)
Shock	10 (9)
ACV / Embolia	6 (5)
Arritmia	5 (4)
CCG, (n = 100)	(87)
Coronarias normales, (n = 78)	(78)
Lesiones coronarias, (n = 22)	
Lesiones coronarias, Leves	(59)
Moderadas	(32)
Severas	(9)
Fey al ingreso; mediana RIC 25-75	40 (36-50)
RMC, (n = 28)	(24)
RMC edema, (n = 25)	(89)
RMC realce tardío de gadolinio, (n = 9)	(32)
Troponina ultrasensible (pg/ml), mediana RIC 25-75	353 (130-700)
NT-pro BNP (pg/ml), mediana RIC 25-75	5000 (1800-12000)
Relación NT-proBNP/TUS, mediana RIC 25-75	15 (5-55)

Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes al ingreso y antes del alta hospitalaria fueron: la presencia de ondas T negativas en 67% y 97% de los pacientes, respectivamente y la ausencia de cualquier alteración en la derivación V1 en el 85% y el 88% de los pacientes, respectivamente. El resto de los hallazgos se presentan en la figura 1.

La mediana de fracción de eyección (Fey) al ingreso fue del 40 %, RIC (36-50). El 20% de los pacientes tuvieron deterioro grave de la función ventricular, y su recuperación durante el periodo de internación fue del 20%, $p < 0.001$. En relación con los biomarcadores, la mediana de TUS máxima fue de 353 pg/ml, RIC (130-700), la de NT-pro-BNP de 5.000 pg/ml, RIC (1.800-12.000) y la relación de NT-pro-BNP/TUS fue 15, RIC (5-55).

La mortalidad hospitalaria fue de 4/115 (3,48%) y la mediana de estadía hospitalaria fue de 4 días (3-8). En el análisis univariado, las variables asociadas a mayor mortalidad fueron: el shock respecto a otras formas de presentación ($p = 0.0035$) y ST secundario 4/50 (8%) vs. ST primario 0/65, $p = 0.020$. Además, existió una relación directa entre mortalidad y niveles de NT-pro-BNP máximo: OR 1.12, IC 95% (1.02-1.22), $p = 0.0082$, cada 1.000 ng/l; y entre mortalidad y glóbulos blancos: OR 1.15 (IC 95% 1.01-1.30, $p = 0.0101$) cada 1.000 mm³. (Figura 2)

Asimismo, la mortalidad hospitalaria mostró una relación inversa con el hematocrito: OR 0.79 (IC 95 % 0.65-0.96, $p = 0.0084$) y con las alteraciones en el ECG de ingreso, es decir que los pacientes que fallecieron

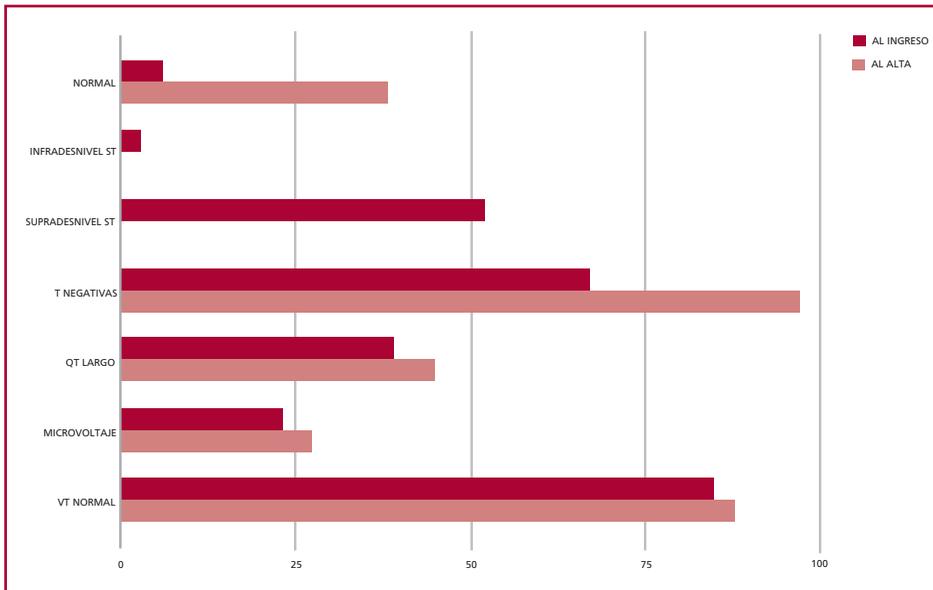


Fig. 1. Electrocardiograma de ingreso y antes del alta hospitalaria.

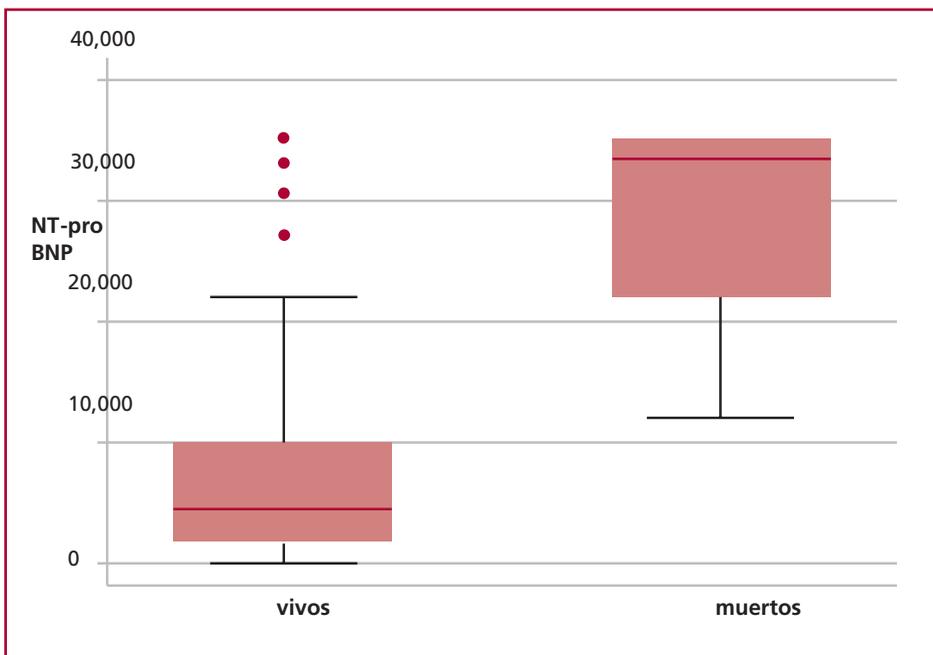


Fig. 2. Niveles de NT-pro-BNP máximo según mortalidad hospitalaria.

durante la internación, tuvieron con mayor frecuencia ECG normal al ingreso: 29% vs. 1,85%, $p < 0.001$. Los pacientes que mantuvieron microvoltaje en el ECG durante la internación tuvieron una tendencia a mayor mortalidad, $p = 0.066$. De todas las variables exploradas, el NT-pro-BNP fue el que mejor identificó a los pacientes que fallecieron durante la internación. (Figura 3)

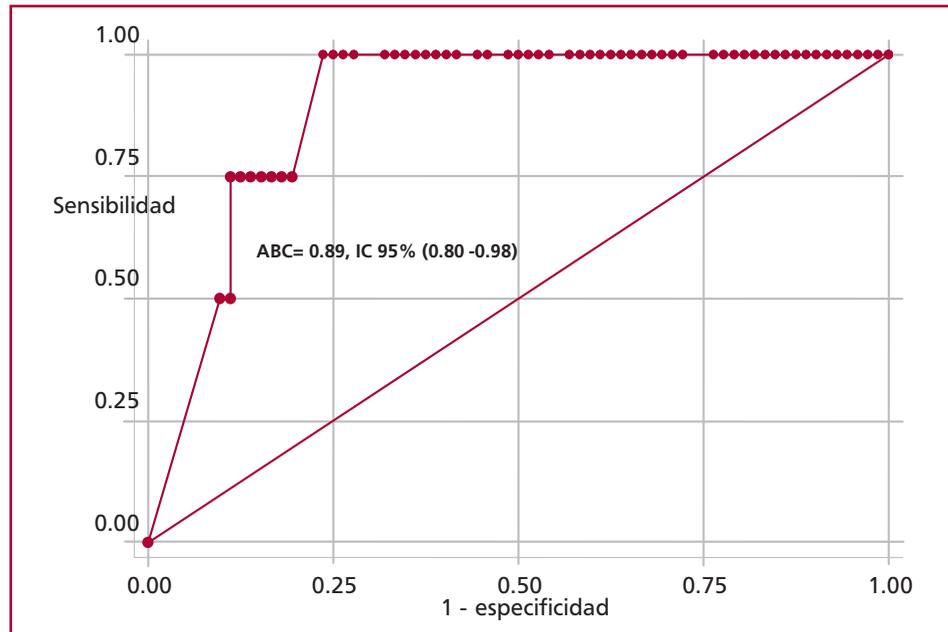
Un punto de corte ≥ 12000 ng/l, tuvo una sensibilidad del 100%, especificidad del 76%, L + de 4,23 y LR- de 0 para identificar a los pacientes que fallecieron durante la internación.

Las variables ecocardiográficas (Fey), de la RMC (presencia de edema y gadolinio) y la TUS máxima no se asociaron a mayor mortalidad hospitalaria.

Con respecto al uso de CCG diagnóstica, los pacientes que no se realizaron este procedimiento tuvieron menor prevalencia de diabetes ($p = 0.004$), de ECG patológico de ingreso ($p = 0.016$), de shock ($p = 0.004$), de TK primario ($p < 0.001$), menos uso de RMC ($p = 0.018$), mayor recuento de glóbulos blancos ($p = 0.032$) y mayor mortalidad hospitalaria ($p < 0.001$).

Se realizó RMC en el 24 % de los pacientes; de ellos el 89% presentó edema miocárdico y el 32%, realce

Fig. 3. Capacidad de discriminación del NT-pro-BNP máximo sobre mortalidad hospitalaria.



tardío con gadolinio. (Tabla 2) La tasa de uso de la misma fue del 46% en los pacientes con ST primario y, del 2% en los pacientes con ST secundario, $p < 0.001$. Los pacientes que presentaron edema tuvieron mayor recuento de GB respecto a los que no tuvieron edema: 9.660 mm^3 (7.665-11.000) vs. 6.000 mm^3 (5.790-7.500), $p = 0.030$. Los pacientes que tuvieron realce tardío de gadolinio presentaron menor fracción de eyección al ingreso en relación con los que no tuvieron realce: 36% (35-40) vs. 40% (40-55), $p = 0.040$.

DISCUSIÓN

Este registro llevado a cabo en un único centro refleja la práctica habitual del ST en un hospital de alta complejidad. Algunos hallazgos merecen ser comentados en detalle.

Con relación a los registros internacionales, los pacientes de esta muestra fueron aproximadamente 12 años más añosos y tuvieron más enfermedad coronaria asociada. (1, 2, 8) Estos dos aspectos plantean mayores dificultades en el diagnóstico de ST y además, tienen implicancia terapéutica. En los casos en que no se realizó CCG diagnóstica, los pacientes mostraron recuperación de la función ventricular. En este subgrupo, la mayor proporción de TK secundarios (*shock* séptico, hemorragia subaracnoidea, cirugía mayor reciente) explica que la CCG puede no aportar beneficio e incluso puede agregar morbilidad. En otros estudios se ha realizado diagnóstico de ST omitiendo el uso de CCG en estas poblaciones. (9,10)

Por otro lado, los pacientes que tuvieron hallazgo de enfermedad coronaria (2 con lesiones mayores al 70%), no presentaron mayor mortalidad hospitalaria que el resto. Tanto en pacientes que no se considera la realización de CCG (comorbilidades o presentación

tardía), como en aquellos que presentan EC asociada, una relación NT-pro-BNP/TUS elevada y la presencia de edema miocárdico en la RMC pueden favorecer el diagnóstico de ST.

En comparación con una muestra de pacientes, también del Hospital Italiano, con IAM de (datos no publicados) donde la relación NT-pro-BNP/TUS fue de 0.60, en esta población de pacientes con ST fue de 15. Asimismo, la mayoría de los pacientes a los que se realizaron RMC tuvieron edema miocárdico difuso. Varios estudios han reportado que la relación BNP/TUS es mucho mayor en el ST que en el SCA, pero la mayoría de ellos han utilizado troponinas no ultrasensibles. (11-14)

Al igual que otros registros, el *shock* y el TK secundario se asociaron a mayor mortalidad hospitalaria. (1, 15, 16) Asimismo, los pacientes con ST secundario presentaron mayor recuento de glóbulos blancos y menor hematocrito (datos no mostrados). El NT-pro-BNP no solo se asoció a mayor mortalidad en este registro, sino que además un documento de posición de la Sociedad Europea propone incorporarlo como un criterio diagnóstico y como un marcador de riesgo elevado. (17)

Llama la atención, la falta de asociación de la troponina con la mortalidad; sin embargo, hasta ahora hay poca información con troponina ultrasensible en esta patología. En relación con el ECG, los hallazgos observados son similares a los descriptos en la bibliografía (1, 18, 19). La asociación entre ECG normal de ingreso y mayor mortalidad, hay que tomarla con precaución dado que no presenta plausibilidad biológica y posiblemente esté confundida por alguna otra variable no analizada o no medida.

Dentro de las limitaciones cabe mencionar que el escaso tamaño muestral y la tasa baja de eventos no ha permitido efectuar un modelo multivariable para

identificar predictores de mala evolución. Además, dada la naturaleza retrospectiva, no fue posible establecer con precisión el tiempo a las recuperación mecánica y eléctrica. Por último, los gatillos neurológicos y psiquiátricos no fueron codificados por un especialista neurólogo o psiquiatra.

CONCLUSIÓN

En este registro unicéntrico se observó que los pacientes tuvieron más comorbilidades y mortalidad similar respecto a los registros internacionales.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;373:929-38. <http://doi.org/75b>
- Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: A study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J*; 2012;164:215-21. <http://doi.org/cnqz>
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48. <http://doi.org/dhwzdg>
- Akashi Y, Nef H, Lyon A. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:387-97.
- Akashi Y, Goldstein D, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo Cardiomyopathy A New Form of Acute, Reversible Heart Failure. *Circulation*. 2008;118:2754-62.
- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Takotsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17. <http://doi.org/ccdplr>
- Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Ueda T, Horiguchi H, et al. Out-of-hospital versus in-hospital Takotsubo cardiomyopathy: Analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *Int J Cardiol*; 2014;176:413-7. <http://doi.org/f6gc3k>
- Redförs B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9. <http://doi.org/f3pv6p>
- Murugiah K, Wang Y, Desai NR, Spatz ES, Nuti SV, Dreyer RP, et al. Trends in Short- and Long-Term Outcomes for Takotsubo Cardiomyopathy Among Medicare Fee-for-Service Beneficiaries, 2007 to 2012. *JACC Heart Fail* 2016;4:197-205. <http://doi.org/cnq2>
- Abd TT, Hayek S, Cheng JW, Samuels OB, Wittstein IS, Lerakis S. Incidence and clinical characteristics of takotsubo cardiomyopathy post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol* 2014;176:1362-4. <http://doi.org/cnq3>
- Doyen D, Mocerri P, Chiche O, Schouver E, Cerboni P, Chaussade C, et al. Cardiac biomarkers in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;174:798-801. <http://doi.org/cnq4>
- Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, Rihal CS, Prasad A. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 2009;95:1436-41. <http://doi.org/dzkdm9>
- 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;20:2-8. Erratum in: *J Card Fail*. 2014;20:377. Corrected and republished in: *J Card Fail* 2014;20:377.e25-31. <http://doi.org/f5q4gq>
- Fröhlich GM, Schoch B, Schmid F, Keller P, Sudano I, Lüscher TF, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2012;154:328-32. <http://doi.org/b4kxnb>
- Núñez-Gil IJ, Almendro-Delia M, Andrés M, Sionis A, Martin A, Bastante T, et al; RETAKO investigators. Secondary forms of Takotsubo cardiomyopathy: A whole different prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:308-16. <http://doi.org/cnq5>
- Singh K, Carson K, Shah R, Sawhney G, Singh B, Parsaik A, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113:1420-8. <http://doi.org/f3hrxc>
- 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;18:8-27. <http://doi.org/f3m2s8>
- Madias JE. Transient attenuation of the amplitude of the QRS complexes in the diagnosis of Takotsubo syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:28-36.
- Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR, Imori Y, D'Ascenzo F, Kovac M, et al; InterTAK Collaborators. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2016;5. v pii: e003418.