

Artículo original

# Síndrome de *tako-tsubo* en varones: infrecuente, pero con mal pronóstico



Alberto Pérez-Castellanos<sup>a</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>b,c</sup>, Hernán Mejía-Rentería<sup>d</sup>, Mireia Andrés<sup>e</sup>, Alessandro Sionis<sup>f</sup>, Manuel Almendro-Delia<sup>g</sup>, Ana Martín-García<sup>h</sup>, María Cruz Aguilera<sup>i</sup>, Eduardo Pereyra<sup>j</sup>, José A. Linares Vicente<sup>k</sup>, Bernardo García de la Villa<sup>a</sup> e Iván J. Núñez-Gil<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Manacor, Manacor, Baleares, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup>Universidad Complutense y Universidad Europea, Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>f</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, Servicio de Cardiología, Hospital de Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España

<sup>h</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Salamanca, España

<sup>i</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de La Princesa, Madrid, España

<sup>j</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, España

<sup>k</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

## Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2017

Aceptado el 31 de julio de 2017

On-line el 12 de octubre de 2017

## Palabras clave:

Síndrome de *tako-tsubo*

Sexo

Insuficiencia mitral

Obstrucción en tracto de salida del ventrículo izquierdo

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El síndrome de *tako-tsubo* es un proceso patológico potencialmente grave durante la fase aguda. Simula un infarto de miocardio, sin que haya lesiones coronarias potencialmente responsables. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución y el pronóstico de los pacientes con síndrome de *tako-tsubo* en función del sexo.

**Métodos:** Se analizaron las características de los pacientes incluidos en el registro RETAKO durante los años 2003 a 2015, un registro multicéntrico en el que participaron 32 hospitales españoles.

**Resultados:** De los 562 pacientes incluidos, 493 (87,7%) eran mujeres. El dolor torácico fue menos frecuente como síntoma inicial en los varones que en las mujeres (43 [66,2%] frente a 390 [82,8%];  $p < 0,01$ ). El pronóstico fue peor en los varones, con mayor mortalidad intrahospitalaria (3 [4,4%] frente a 1 [0,2%];  $p < 0,01$ ), duración más prolongada de ingreso en cuidados intensivos ( $4,2 \pm 3,7$  frente a  $3,2 \pm 3,2$  días;  $p = 0,03$ ) y mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca grave (22 [33,3%] frente a 95 [20,3%];  $p = 0,02$ ). Sin embargo la aparición de obstrucción dinámica a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo se observó exclusivamente en mujeres (39 [7,9%] frente a 0 [0,0%];  $p = 0,02$ ) y la incidencia de insuficiencia mitral funcional también fue mayor en ellas (52 [10,6%] frente a 2 [2,9%];  $p = 0,04$ ).

**Conclusiones:** El síndrome de *tako-tsubo* es una enfermedad que muestra grandes diferencias en función del sexo en cuanto a su incidencia, presentación y evolución, con un peor pronóstico en los varones.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Tako-tsubo Syndrome in Men: Rare, but With Poor Prognosis

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Tako-tsubo syndrome is a potentially serious disease during the acute phase. It mimics myocardial infarction, but with no potentially causative coronary lesions. The aim of this study was to analyze the clinical course and outcome of patients with tako-tsubo syndrome by sex.

**Methods:** We analyzed the characteristics of patients included in the RETAKO registry from 2003 to 2015, a multicenter registry with participation of 32 Spanish hospitals.

**Results:** Of 562 patients included, 493 (87.7%) were women. Chest pain was less frequent as an initial symptom in men than in women (43 [66.2%] vs 390 [82.8%];  $P < .01$ ). The prognosis was worse in men, with higher in-hospital mortality (3 [4.4%] vs 1 [0.2%];  $P < .01$ ), longer intensive care stay ( $4.2 \pm 3.7$  vs  $3.2 \pm 3.2$  days;  $P = .03$ ) and a higher frequency of severe heart failure (22 [33.3%] vs 95 [20.3%];  $P = .02$ ). However, dynamic obstruction at the left-ventricular outflow tract occurred exclusively in women (39 [7.9%] vs 0 [0.0%];  $P = .02$ ). The incidence of functional mitral regurgitation was also higher in women (52 [10.6%] vs 2 [2.9%];  $P = .04$ ).

## Keywords:

Tako-tsubo syndrome

Gender

Mitral regurgitation

Left ventricular outflow tract obstruction

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.014>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Avda. Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España. Correo electrónico: [ibnsky@yahoo.es](mailto:ibnsky@yahoo.es) (I.J. Núñez-Gil).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.07.033>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Conclusions:** Tako-tsubo syndrome shows wide differences by sex in terms of its incidence, presentation, and outcomes. Prognosis is worse in men.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

STK: síndrome de *tako-tsubo*

TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de *tako-tsubo* (STK) es un episodio agudo – generalmente reversible– de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de grado variable. Se describió por primera vez en 1990, en Japón<sup>1</sup>; originalmente como un cuadro similar a un infarto agudo de miocardio, pero con la peculiaridad de que no había lesiones coronarias potencialmente responsables del daño miocárdico en los pacientes afectados y de que, además, se lograba la resolución clínica y la normalización de las alteraciones de la contracción ventricular en días o semanas.

No se conocen con certeza los mecanismos que desencadenan este síndrome ni su fisiopatología, aunque se especula que el mecanismo final sea un posible daño miocárdico agudo mediado por catecolaminas<sup>2</sup>. Un dato que sí ha resultado claro desde los primeros registros realizados es la marcada diferencia que hay en cuanto a la aparición en función del sexo. Muestra una gran predilección por las mujeres, fundamentalmente en edad posmenopáusica<sup>3</sup>. La mayoría de las series publicadas coinciden con una tasa de afección en mujeres frente a varones en torno a 9:1<sup>4–6</sup>.

Aunque este síndrome se ha considerado clásicamente una dolencia benigna, a lo largo de estos últimos años se han descrito múltiples complicaciones que pueden aparecer durante la fase aguda del STK<sup>7–11</sup>, especialmente en los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca<sup>12</sup>. Asimismo, también se ha observado la posibilidad de presentar recurrencias durante el seguimiento<sup>13</sup>. Incluso se ha llegado a comunicar recientemente la existencia de tasas de morbilidad superiores, o al menos similares, a las de pacientes con síndrome coronario agudo<sup>6</sup>.

Por tanto, una vez abandonada la impresión inicial de benignidad de esta afección, y sabiendo que la aparición de complicaciones potencialmente graves –principalmente durante las primeras horas-días– puede condicionar la evolución del paciente, se planteó analizar si el sexo no solo marca diferencias en cuanto a la incidencia del STK, sino también en cuanto al tipo de complicaciones y pronóstico. En caso de que se diesen estas diferencias, conocerlas podría facilitar su detección y ayudaría a mejorar el pronóstico del paciente.

## MÉTODOS

### Inclusión de pacientes

Los datos son del Registro español de síndrome de TAKO-*tsubo* (RETAKO)<sup>5</sup>, un estudio prospectivo realizado bajo el auspicio de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología. La inclusión de pacientes es voluntaria. La confirmación del diagnóstico se basó en los criterios de la Clínica Mayo modificados<sup>14</sup>.

Para este análisis se estudió a los pacientes con dicho diagnóstico ingresados de forma consecutiva desde enero de 2003 hasta diciembre de 2015 en alguno de los 32 hospitales españoles que participaron en el registro. Se registraron las características clínicas y las complicaciones durante el ingreso, así como los hallazgos analíticos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y de otras técnicas de imagen en cada centro (la resonancia magnética cardíaca era opcional en el protocolo). Esta información se envió en un cuaderno de recogida de datos, inicialmente por correo electrónico a un centro de procesamiento de datos y, a partir de 2014, directamente en un cuaderno de recogida de datos electrónico en línea. Los pacientes solo podían incluirse tras la realización de una coronariografía que descartase la presencia de lesiones coronarias obstructivas significativas (> 50%) o de cualquier otro tipo de lesiones potencialmente causales del cuadro (p. ej., trombo, disección, úlcera coronaria, etc.). El tratamiento y seguimiento se decidió en todo momento a criterio de los médicos responsables de los pacientes. Para la inclusión se exigió al menos un seguimiento en el que se hubiese constatado la completa normalización de las alteraciones de la contracción segmentaria diagnosticadas en la fase aguda mediante cualquier técnica de imagen (habitualmente ecocardiograma), exceptuando a los pacientes que fallecieron antes.

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos, y los pacientes debieron otorgar su consentimiento informado para participar en el registro.

### Estudio de los desencadenantes

Nuestro grupo ha propuesto recientemente una clasificación de los casos de *tako-tsubo* en función de los desencadenantes del cuadro<sup>15</sup>, diferenciando entre formas primarias (sin desencadenante identificable o con un estrés psíquico importante como desencadenante) y secundarias (aquellas que son precipitadas por otros factores físicos, como crisis asmática, intervención quirúrgica, traumatismo, feocromocitoma<sup>16</sup>, etc.). El principal interés de esta clasificación radica en que tiene implicaciones pronósticas, ya que los casos de STK secundario se asociaron con un peor pronóstico a corto y largo plazo<sup>15</sup>. Durante la recogida de datos, se detallaron los posibles desencadenantes en cada paciente y posteriormente se agruparon los casos como cuadros primarios o secundarios según lo descrito previamente.

### Estudio de las complicaciones

Se analizó la aparición de las siguientes complicaciones durante el ingreso:

- Insuficiencia cardíaca grave, considerándose como tal el desarrollo de edema agudo de pulmón o *shock* cardiogénico. También se analizó por separado la incidencia de *shock*.
- Insuficiencia mitral aguda funcional moderada o grave (no conocida previamente y/o con recuperación posterior durante el seguimiento).
- Obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). Se consideraron significativas obstrucciones > 25 mmHg<sup>3</sup> por ecocardiograma o con el registro de presiones en el cateterismo.

- Hemorragia mayor (anemización  $\geq 2$  g/dl de hemoglobina o que requiera transfusión).
- Otras: aparición de trombo intraventricular; embolia sistémica y accidente cerebrovascular; tromboembolia pulmonar; pericarditis; recurrencia durante el ingreso; aparición de insuficiencia renal aguda; infección durante el ingreso; complicación del cateterismo, y muerte durante el ingreso.

### Análisis estadístico

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa STATA, versión 12.1 (StataCorp; Estados Unidos). El estudio es descriptivo. Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y sus diferencias se analizan con la prueba de la t de Student o bien con la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon (cuando no siguen una distribución normal). Las variables categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje y se comparan mediante el test de  $\chi^2$  o bien mediante el test exacto de Fisher si su distribución no es normal. En el análisis estadístico se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Perfil de los pacientes

Se estudió a 562 pacientes, con una edad media de  $69,5 \pm 14,5$  años, de los cuales 493 (87,7%) eran mujeres. No se encontraron diferencias relevantes relacionadas con el sexo en edad, factores de riesgo cardiovascular ni clase funcional basal. Solo se observó una tendencia a mayor prevalencia de tabaquismo en los varones (tabla 1).

### Desencadenantes

La proporción de casos de STK primario en esta cohorte fue significativamente superior en mujeres que en varones: 364 (78,5%) frente a 42 (63,6%);  $p < 0,01$ .

### Presentación clínica

El dolor torácico fue el síntoma más frecuente al comienzo del cuadro, si bien apareció con menos frecuencia en varones que en mujeres (43 [66,2%] frente a 390 [82,8%];  $p < 0,01$ ), mientras que el síncope ocurrió más frecuentemente en los varones (13 [19,7%] frente a 29 [6,2%];  $p < 0,01$ ). En el resto de síntomas registrados al

ingreso (palpitaciones, disnea o clínica vegetativa) no se observaron diferencias relevantes relacionadas con el sexo (tabla 2).

### Evolución durante el ingreso y complicaciones

Los varones tuvieron peor pronóstico, con mayor incidencia de insuficiencia cardiaca grave (33,3 frente a 20,3%;  $p = 0,02$ ) y de shock (18,2 frente a 6,4%;  $p < 0,01$ ), así como mayor mortalidad intrahospitalaria (4,4 frente a 0,2%;  $p < 0,01$ ). También presentaron más hemorragias mayores (10,6 frente a 2,8%;  $p < 0,01$ ), mayor incidencia de insuficiencia renal aguda (22,7 frente a 7,7%;  $p < 0,01$ ) y tuvieron una estancia media en unidades de cuidados intensivos más prolongada ( $4,2 \pm 3,7$  frente a  $3,2 \pm 3,2$  días;  $p = 0,03$ ).

Sin embargo, solo las mujeres presentaron obstrucción dinámica en el TSVI (7,9%) y la incidencia de insuficiencia mitral aguda (moderada-grave) fue menos frecuente en varones que en mujeres (2,9 frente a 10,6%;  $p = 0,04$ ).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $42,7 \pm 14,1\%$  en varones frente a  $44,0 \pm 11,9\%$  en mujeres;  $p = 0,45$ ) (tabla 3).

## DISCUSIÓN

Este trabajo constata la existencia de importantes diferencias en el STK en función del sexo; no solo en cuanto a la incidencia (que confirma la relación 9:1 con respecto a su aparición en mujeres frente a varones), sino, lo que es más importante, también en la evolución durante el ingreso. Globalmente, aunque no hay diferencias en ambos sexos en cuanto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (un parámetro tradicionalmente muy extendido para considerar la gravedad del episodio), en los varones el pronóstico durante el ingreso es peor, con mayor mortalidad, estancia en unidad de cuidados intensivos más prolongada y mayor posibilidad de deterioro hemodinámico grave, así como de hemorragia mayor o deterioro de la función renal. Sin embargo, la aparición de obstrucción en el TSVI y la insuficiencia mitral es más frecuente en mujeres. Esta información es relevante a la hora de facilitar al médico que atiende a estos pacientes poder detectar precozmente la aparición de las diversas complicaciones.

Algunos de los resultados de este trabajo ya se habían encontrado en otros estudios. La incidencia en mujeres frente a varones (con una relación aproximadamente 9:1) se ha descrito ampliamente<sup>4-6</sup>. En un trabajo que valora también las diferencias en función del sexo analizando un registro multicéntrico de similares características al nuestro (aunque con menor número de

**Tabla 1**  
Características basales de los pacientes de la cohorte global y agrupados por sexos

	Cohorte global (n = 562)	Mujeres (n = 493)	Varones (n = 69)	p
Edad (años)	$69,5 \pm 14,5$	$69,7 \pm 14,2$	$67,3 \pm 16,7$	0,2
Hipertensión arterial	360 (66,7)	317 (66,9)	43 (65,2)	0,78
Dislipemia	240 (44,7)	208 (44,0)	32 (50,0)	0,36
Diabetes mellitus	116 (20,6)	103 (20,9)	13 (18,8)	0,69
Tabaquismo	73 (13,6)	59 (12,5)	14 (21,2)	0,05
Obesidad	90 (17,4)	83 (18,2)	7 (11,3)	0,18
SAOS	12 (2,3)	10 (2,1)	2 (3,1)	0,63
<i>Clase funcional basal</i>				
I	419 (78,8)	362 (77,7)	57 (86,4)	
II	97 (18,2)	90 (19,3)	7 (10,6)	0,23
III	16 (3,0)	14 (3,0)	2 (3,0)	

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.  
Los datos expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

**Tabla 2**  
Presentación clínica del síndrome de *tako-tsubo*

	Cohorte global (n = 562)	Mujeres (n = 493)	Varones (n = 69)	p
STK primario	406 (76,6)	364 (78,5)	42 (63,6)	< 0,01
Dolor torácico	433 (80,8)	390 (82,8)	43 (66,2)	< 0,01
Cortejo vegetativo	250 (46,7)	224 (47,8)	26 (39,4)	0,20
Disnea	216 (40,5)	188 (40,3)	28 (42,4)	0,74
Palpitaciones	43 (8,1)	41 (8,8)	2 (3,0)	0,11
Síncope	42 (7,9)	29 (6,2)	13 (19,7)	< 0,01
<i>Características del ECG inicial</i>				
Elevación del segmento ST	324 (62,1)	279 (60,7)	45 (72,6)	0,07
Descenso del segmento ST	79 (15,2)	73 (16,0)	6 (9,7)	0,20
Ondas T negativas	190 (36,7)	168 (36,8)	22 (35,5)	0,84
FEVI al ingreso	43,8 ± 12,2	44,0 ± 11,9	42,7 ± 14,1	0,45
Dominancia derecha	448 (88,9)	395 (88,6)	53 (91,4)	0,52
Puente intramiocárdico con compresión sistólica en DA	17 (3,0)	14 (2,8)	3 (4,4)	0,49

DA: descendente anterior; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; STK: síndrome de *tako-tsubo*.  
Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

**Tabla 3**  
Evolución y complicaciones

	Cohorte global (n = 562)	Mujeres (n = 493)	Varones (n = 69)	p
Estancia en UCI (días)	3,3 ± 3,3	3,2 ± 3,2	4,2 ± 3,7	0,03
Estancia hospitalaria (días)	8,6 ± 6,9	8,5 ± 6,7	9,4 ± 8,2	0,29
<i>Complicación durante el ingreso</i>				
Insuficiencia cardíaca grave	117 (21,9)	95 (20,3)	22 (33,3)	0,02
Shock	42 (7,9)	30 (6,4)	12 (18,2)	< 0,01
Insuficiencia mitral (moderada-grave)	54 (9,6)	52 (10,6)	2 (2,9)	0,04
Obstrucción en TSVI	39 (7,0)	39 (7,9)	0 (0,0)	0,02
Trombo IV	16 (3,0)	15 (3,2)	1 (1,6)	0,46
Embolia sistémica	7 (1,3)	7 (1,5)	0 (0,0)	0,32
TEP	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (1,5)	0,11
ACV	15 (2,8)	11 (2,4)	4 (6,1)	0,09
Pericarditis	6 (1,1)	5 (1,1)	1 (1,5)	0,75
Hemorragia mayor	20 (3,8)	13 (2,8)	7 (10,6)	< 0,01
Recurrencia en el ingreso	36 (6,9)	31 (6,7)	5 (7,9)	0,73
Insuficiencia renal aguda	50 (9,6)	35 (7,7)	15 (22,7)	< 0,01
Infección durante el ingreso	113 (21,5)	94 (20,5)	19 (28,8)	0,13
Complicación del cateterismo	28 (5,3)	22 (4,8)	6 (9,2)	0,13
Muerte durante el ingreso	4 (0,7)	1 (0,2)	3 (4,4)	< 0,01

ACV: accidente cerebrovascular; IV: intraventricular; TEP: tromboembolia pulmonar; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; UCI: unidad de cuidados intensivos.  
Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

pacientes) realizado en Alemania y Austria<sup>4</sup>, ya se describen algunas conclusiones que se mantienen en nuestra cohorte: el diagnóstico a raíz de dolor torácico es más habitual en las mujeres y el deterioro hemodinámico grave (*shock* cardiogénico) es más frecuente en los varones. Sin embargo, el presente trabajo muestra importantes diferencias relacionadas con el sexo no descritas previamente, como son la obstrucción dinámica en el TSVI y la insuficiencia mitral durante la fase aguda, no valoradas en la cohorte previamente mencionada.

Los STK primarios son más frecuentes en mujeres, aunque en los varones también son primarios más de la mitad de los casos. Este hecho puede ayudar a explicar, al menos parcialmente, las diferencias en cuanto a complicaciones y pronóstico encontradas en función del sexo: los casos secundarios son provocados por desencadenantes físicos, tales como crisis asmáticas, cirugías recientes, traumatismos, infecciones graves, etc.<sup>15</sup>. Por tanto, en el pronóstico de estos pacientes hay que tener en cuenta no solo el propio del STK como tal, sino también el de la enfermedad que lo

desencadenó; lo que hace que en muchos casos se trate de pacientes con mayor deterioro hemodinámico y mayor posibilidad de presentar complicaciones. No obstante, es probable que haya otros factores determinados por el sexo que contribuyan a estas importantes diferencias en el pronóstico. De hecho, se sabe desde hace tiempo que el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es peor en los varones que en las mujeres y esta diferencia, que es independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>17,18</sup>, es más marcada en los casos de miocardiopatía dilatada no isquémica que en los pacientes isquémicos<sup>19</sup>.

La obstrucción dinámica en el TSVI es una de las posibles complicaciones que pueden aparecer durante la fase aguda y, de forma característica, es reversible y se corrige cuando mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo<sup>20</sup>. Con respecto a las claras diferencias observadas en su aparición en función del sexo, no hay constancia de que se haya analizado este aspecto con anterioridad en otros trabajos. No son muchas las series publicadas

que recojan la incidencia de obstrucción dinámica en el TSVI en pacientes con STK y, menos aún, que detallen el sexo de los pacientes que presentan dicha complicación. En una serie de solo 32 pacientes (31 mujeres y 1 varón)<sup>21</sup> se analizó sistemáticamente la aparición de obstrucción en el TSVI, que se detectó en 8 pacientes: todas ellas mujeres (algo similar a nuestro registro). Además del sexo, los autores destacaron la edad avanzada y una característica ecocardiográfica basal común: la presencia de una rodilla septal (septo sigmoideo)<sup>21</sup>. Sin embargo, los estudios demográficos describen que no se encuentran diferencias en función del sexo en la prevalencia de rodilla septal en la población general<sup>22–24</sup>; por lo que este dato no permite explicar la mayor incidencia de obstrucción dinámica en el TSVI en las mujeres con STK. Mediante la valoración de otras situaciones conocidas en las que puede aparecer obstrucción en el TSVI, ya se ha descrito en varias ocasiones la relación entre el sexo femenino y una mayor incidencia de obstrucción en el TSVI en pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica<sup>25,26</sup>. En el caso del STK es posible que la causa subyacente sea una diferente distribución espacial a lo largo del miocardio del ventrículo izquierdo de los receptores catecolaminérgicos en función del sexo, con un gradiente entre el ápex y la base más marcado en las mujeres. Esto podría generar, como respuesta patológica a la liberación excesiva de catecolaminas<sup>2</sup>, la diferencia observada en el patrón clásico entre la hipercontractilidad estrictamente basal frente a la acinesia de los segmentos mediodistales y favorecer así la aparición de obstrucción dinámica en el TSVI que se encuentra con más frecuencia en mujeres.

La aparición de insuficiencia mitral significativa (catalogada como moderada o grave) también es más frecuente en las mujeres. Se conocen 2 mecanismos característicos por los que puede aparecer insuficiencia mitral funcional como complicación durante la fase aguda del STK<sup>7,27</sup>: a) el mecanismo más habitual es el producido por la apicalización del punto de coaptación de los velos de la mitral (*tethering*), que se produce secundariamente a la dilatación y alteración de la contracción de los segmentos medioventriculares, y b) el segundo mecanismo —menos frecuente, pero también descrito en varios estudios y que en ocasiones puede coexistir con el anterior— es el movimiento sistólico del velo anterior de la mitral en pacientes con obstrucción dinámica en el TSVI. El hecho de que en nuestra cohorte 1 de los 2 mecanismos causales (la obstrucción en el TSVI) se registre exclusivamente en mujeres puede ayudar a explicar, al menos en parte, que la insuficiencia mitral aguda funcional se encuentre también más frecuentemente en el sexo femenino.

### Limitaciones

Hay algunas limitaciones derivadas de las características del registro analizado. Debido a que la inclusión de los pacientes es voluntaria, puede haber sesgos de inclusión y es posible que se haya omitido a pacientes que finalmente no han estado representados en la cohorte. Para la inclusión en el registro se requería la realización de una coronariografía que descartase la presencia de lesiones coronarias potencialmente responsables. Sin embargo, es posible que hubiera pacientes que tuviesen STK y a los que no se llegó a realizar la coronariografía. Esto ha podido ocurrir principalmente en los pacientes más ancianos o en los que presentaban gran comorbilidad previa (a los que su médico prefiriese evitar la realización de una técnica invasiva y optar por un tratamiento conservador, incluso aunque la sospecha médica inicial fuese de síndrome coronario agudo) o bien en pacientes a quienes, por la gravedad del cuadro inicial, no pudo realizarse la coronariografía (p. ej., pacientes en los que el STK podría haberse manifestado como una muerte súbita no recuperada). En consecuencia, la necesidad de hacer una coronariografía para la inclusión ha podido infraestimar la gravedad y frecuencia de las

complicaciones. Se ha comentado la diferencia observada entre sexos en cuanto a la aparición de insuficiencia mitral funcional. Sin embargo, en el registro no se recogió de forma sistemática el mecanismo causante de esta insuficiencia. Por último, los investigadores de cada centro realizaron el análisis de las coronariografías y del resto de pruebas sin la participación de un laboratorio central.

### CONCLUSIONES

El STK es un proceso patológico que muestra grandes diferencias en función del sexo. Además de afectar con mayor frecuencia a mujeres (9:1), su evolución en ambos sexos es también muy diferente: el pronóstico global es peor en los varones, con mayor deterioro hemodinámico y mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, la aparición de obstrucción dinámica a nivel del TSVI se observó exclusivamente en mujeres y la incidencia de insuficiencia mitral funcional también fue mayor en ellas.

### AGRADECIMIENTOS

A todos los investigadores participantes en el registro RETAKO y a la Sociedad Española de Cardiología por su continuo apoyo para la elaboración de este registro.

### FINANCIACIÓN

La página *web* del registro RETAKO ha recibido financiación de Astra Zeneca.

### CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El STK es un proceso patológico potencialmente grave durante la fase aguda, con una tasa relativamente elevada de posibles complicaciones que condicionan una morbilidad intrahospitalaria importante.
- Está claramente establecido que tiene una marcada diferencia en cuanto a la aparición en función del sexo, con una relación 9:1 de la incidencia en mujeres frente a varones.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El patrón de complicaciones es muy diferente en las mujeres que en los varones con STK. Globalmente el pronóstico es peor en los varones, que presentan un mayor deterioro hemodinámico y mayor mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, la aparición de obstrucción dinámica a nivel del TSVI es una complicación característica de las mujeres y la incidencia de insuficiencia mitral funcional también es mayor en ellas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivesel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Tokio: Kagakuhyouronsya; 1990. p. 56–64.



2. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352:539–548.
3. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, 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.
4. Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;166:584–588.
5. Núñez Gil IJ, Andrés M, Almendro Delia M, et al. Characterization of tako-tsubo cardiomyopathy in Spain: Results from the RETAKO national registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:505–512.
6. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929–938.
7. Parodi G, Del Pace S, Salvadori C, Carrabba N, Olivotto I, Gensini GF. Left ventricular apical ballooning syndrome as a novel cause of acute mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:647–649.
8. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:2433–2439.
9. Pérez-Castellanos A, Atienza F, Bueno H, Sousa I, Fernández-Avilés F. Tako-tsubo cardiomyopathy triggered by multiple shocks in electrical storm. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872616640994>.
10. Madias C, Fitzgibbons TP, Alsheikh-Ali AA, et al. Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2011;8:555–561.
11. Yoshida S, Miwa K, Matsubara T, et al. Stress-induced takotsubo cardiomyopathy complicated with wall rupture and thrombus formation. *Int J Cardiol*. 2012;161:e18–e20.
12. Núñez-Gil IJ, Molina M, Bernardo E, et al. Tako-tsubo Syndrome and Heart Failure: Long-term Follow-up. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:996–1002.
13. Koeth O, Mark B, Zahn R, Zeymer U. Midventricular form of takotsubo cardiomyopathy as a recurrence 1 year after typical apical ballooning: a case report. *Cases J*. 2008;1:331.
14. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (tako-tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155:408–417.
15. Núñez-Gil IJ, Almendro-Delia M, Andrés M, et al. Secondary forms of takotsubo cardiomyopathy: a whole different prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:308–316.
16. Hernández Ramírez JM, Cárdenes León A, Gobind Sakhrani R. Inverted Tako-tsubo Induced by Pheochromocytoma. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1107–1109.
17. Martínez-Sellés M, Domínguez Muñoz M, Martínez E, García Fernández MA, García E. The influence of sex on right ventricular dysfunction in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:400–403.
18. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation*. 2001;103:375–380.
19. Adams Jr KF, Sueta CA, Gheorghiade M, et al. Gender differences in survival in advanced heart failure. *Insights from the FIRST study Circulation*. 1999;99:1816–1821.
20. Núñez-Gil IJ, García-Rubira JC, Luaces M. Outflow tract obstruction and Takotsubo syndrome. *Am Heart J*. 2009;158:e5–e6.
21. El Mahmoud R, Mansencal N, Pillière R, et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndrome. *Am Heart J*. 2008;156:543–548.
22. Diaz T, Pencina MJ, Benjamin EJ, et al. Prevalence, clinical correlates, and prognosis of discrete upper septal thickening on echocardiography: the Framingham Heart Study. *Echocardiography*. 2009;26:247–253.
23. Canepa M, Malti O, David M, et al. Prevalence, clinical correlates, and functional impact of subaortic ventricular septal bulge (from the Baltimore Longitudinal Study of Aging). *Am J Cardiol*. 2014;114:796–802.
24. Ranasinghe I, Ayoub C, Cheruvu C, Freedman SB, Yiannikas J. Isolated hypertrophy of the basal ventricular septum: characteristics of patients with and without outflow tract obstruction. *Int J Cardiol*. 2014;173:487–493.
25. Wang Y, Wang J, Zou Y, et al. Female sex is associated with worse prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy in China. *PLoS ONE*. 2014;9:e102969.
26. Schulz-Menger J, Abdel-Aty H, Rudolph A, et al. Gender-specific differences in left ventricular remodelling and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:850–854.
27. Izumo M, Nalawadi S, Shiota M, et al. Mechanisms of acute mitral regurgitation in patients with takotsubo cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:392–398.