

# Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy

## Miocardopatía de Takotsubo: Manifestaciones clínicas y resultados

Templin C. et al, NEJM 2015; 373:10.

Florencia Anzivino  
Residencia de Cardiología  
Hospital Dr. Cosme Argerich

# Introducción

- La miocardiopatía de Takotsubo fue descrita por primera vez en Japón en 1990, sin embargo luego de 25 años el conocimiento de esta patología es limitado.
- Se caracteriza por una disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo asociada a una variedad de alteraciones de la motilidad parietal.
- Afecta principalmente a mujeres adultas siendo frecuentemente precedido de un desencadenante físico o emocional.
- En la fase aguda, la presentación clínica, las alteraciones electrocardiográficas y la elevación de biomarcadores cardíacos se asemejan a los síndromes coronarios agudos.

# Introducción

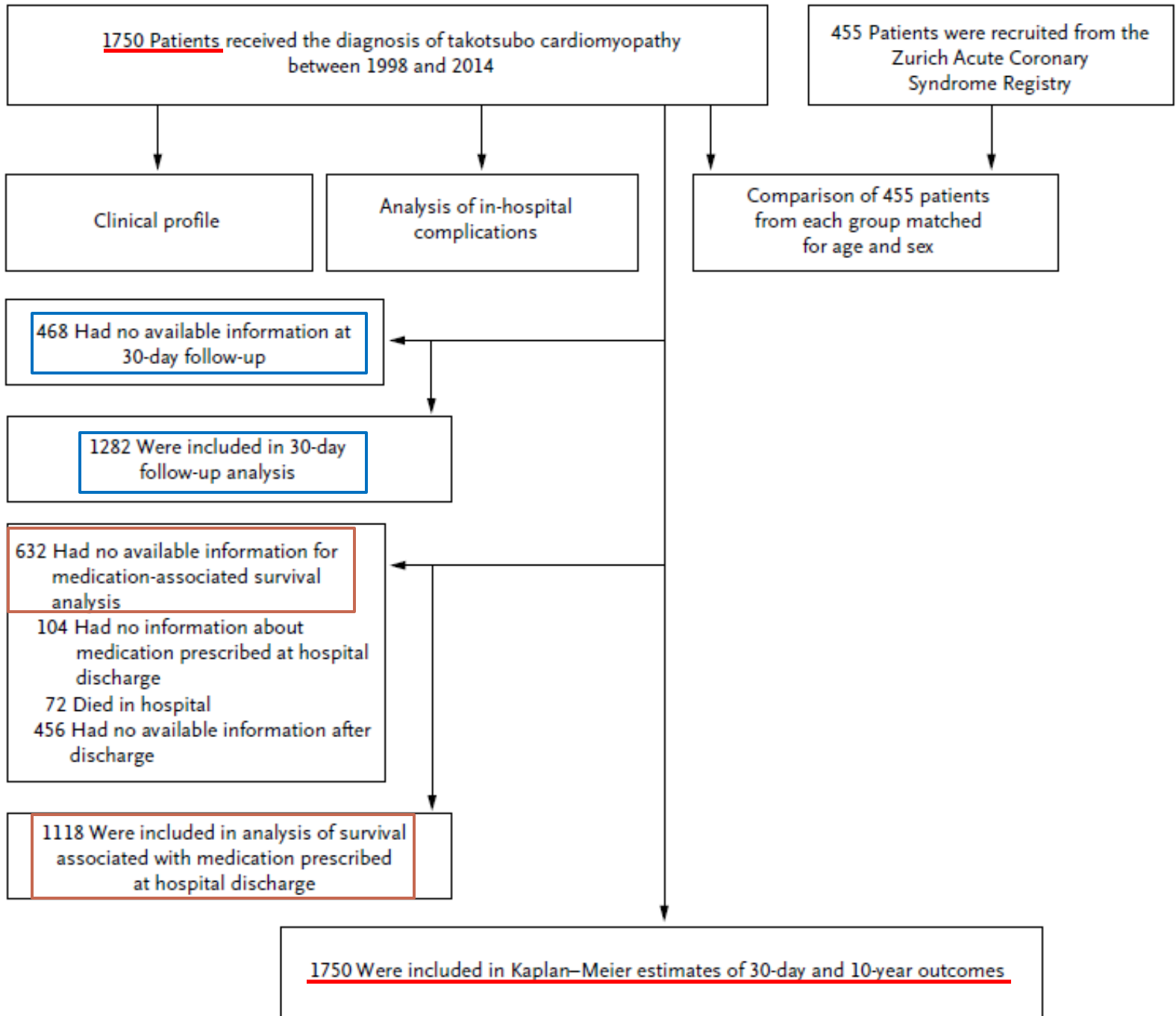
- La causa de esta patología permanece incierta, sin embargo, se describe una asociación patogénica que vincula al sistema nervioso central con la alteración cardíaca.
- Esta miocardiopatía denominada por la característica deformación del ápex del ventrículo izquierdo en forma de "vasija de pulpo" se relaciona generalmente a una patología benigna. Puede presentar recurrencia aún años después de la presentación inicial.
- El potencial rol de un exceso de catecolaminas en la patogénesis del Takotsubo, llevó a proponer a los Betabloqueantes como principal estrategia de tratamiento, sin embargo no existen estudios prospectivos que evalúen dicha terapéutica.

# Métodos

- A través del Registro Internacional de Takotsubo, que incluye la colaboración de 25 centros cardiovasculares de 9 países, se recolectaron datos entre 2011 a 2014 de 1750 pacientes con Takotsubo, en base a los Criterios diagnósticos de la Mayo Clinic.
- Se comparó un subgrupo de 455 pacientes con Takotsubo, con una cohorte pareada según edad y sexo de 455 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA); en éste último grupo se incluyeron pacientes con infarto según la definición universal o bien pacientes que presentaran un cuadro de angina inestable secundaria a enfermedad coronaria obstructiva.

# Criterios diagnósticos de Takotsubo (Mayo Clinic)

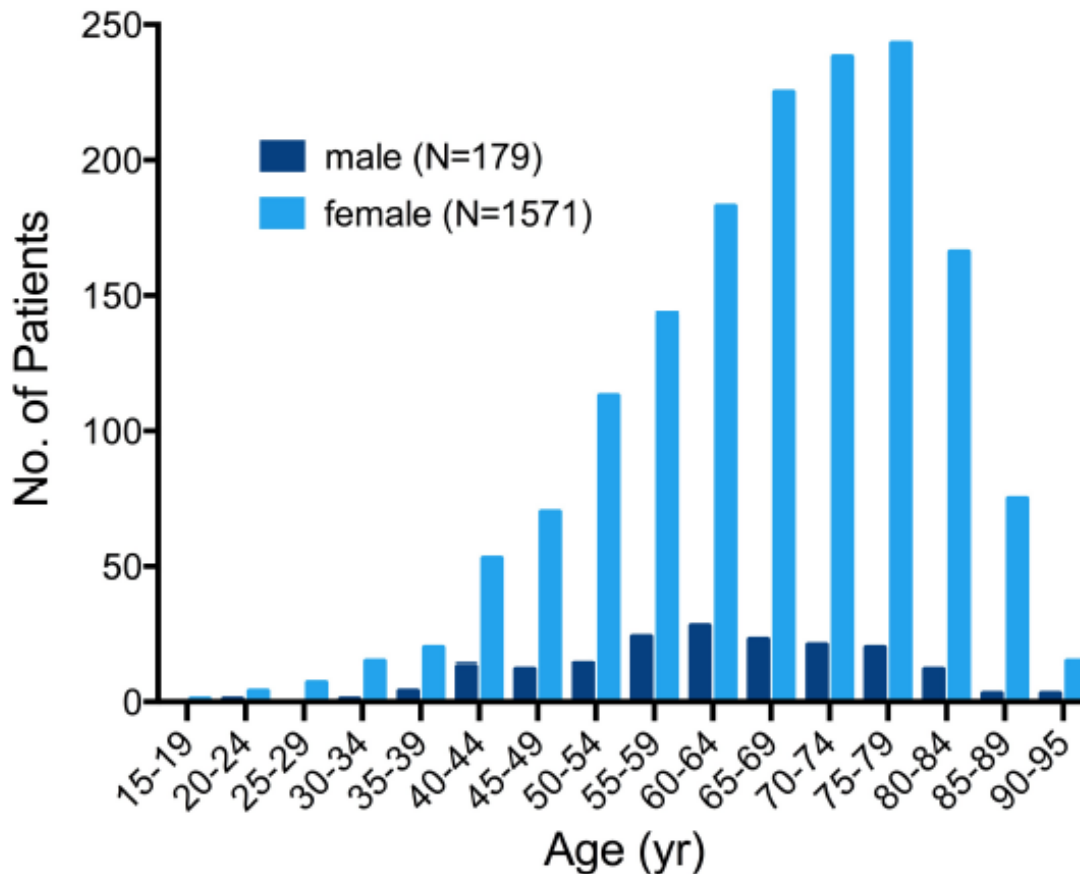
- Presencia de alteración transitoria de la motilidad del ventrículo izquierdo, mas allá de un territorio coronario.
  - Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de ruptura aguda de placa.
  - Alteraciones electrocardiográficas nuevas.
  - Elevación de Troponina.
  - Ausencia de Feocromocitoma o miocarditis.
- 
- Los pacientes incluidos con ciertas excepciones a estos criterios fueron:
  - La presencia de alteración de la motilidad del VI que se corresponda con un territorio coronario o la coexistencia de enfermedad coronaria en pacientes que cumplieran todos los otros criterios.
  - Muerte durante la fase aguda, previa a la normalización de la motilidad ventricular.



# Métodos

- Se evaluaron los siguientes resultados:
  - **Punto final primario:** Muerte por cualquier causa y combinado eventos mayores cardiovasculares o cerebrales (MACCE) compuesto por: muerte por cualquier causa, recurrencia de Takotsubo, ACV o AIT, IAM.
  - Complicaciones intrahospitalarias: se evalúa individualmente el uso de catecolaminas, shock cardiogénico, requerimiento de ventilación invasiva o no invasiva, reanimación cardiopulmonar y muerte por cualquier causa.
  - La mortalidad al año de seguimiento se analizó de acuerdo a subgrupos de pacientes según fueran tratados con IECA/ARAII o Betabloqueantes al alta.

# Resultados



- De los pacientes con Takotsubo, el 89.8% fueron mujeres.
- Los hombres afectados fueron significativamente más jóvenes que las mujeres ( $62.9 \pm 13.1$  vs.  $66.8 \pm 13$ ,  $p < 0.001$ ).
- Un 79.1% de las mujeres eran mayores de 50 años.



# Factores desencadenantes

## Triggering factors (N=1750)



- 36.0% Physical triggers
- 27.7% Emotional triggers
- 7.8% Both physical and emotional triggers
- 28.5% No evident trigger

- El 71,5% de los pacientes con Takotsubo presentaron algún factor desencadenante.
- Los desencadenantes de tipo emocional se observaron más en las mujeres, mientras que los físicos fueron más prevalentes entre los hombres.

## Physical triggers (N=630, 36.0%)



- 20.2% Acute respiratory failure
- 18.4% Post-surgical/fracture
- 15.5% Central nervous system conditions
- 8.1% Infection
- 1.3% Malignancy
- 36.5% Others

## Emotional triggers (N=485, 27.7%)



- 22.1 % Grief/loss
- 22.1 % Panic/fear/anxiety
- 16.1% Interpersonal conflict
- 15.8% Anger/frustration
- 7.6% Financial or employment problems
- 16.3% Others

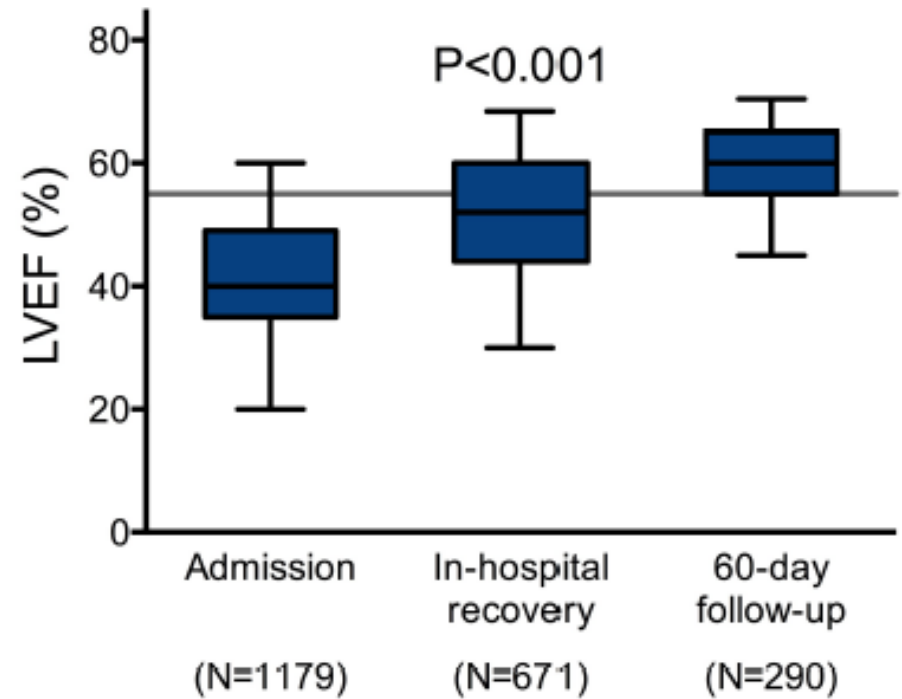
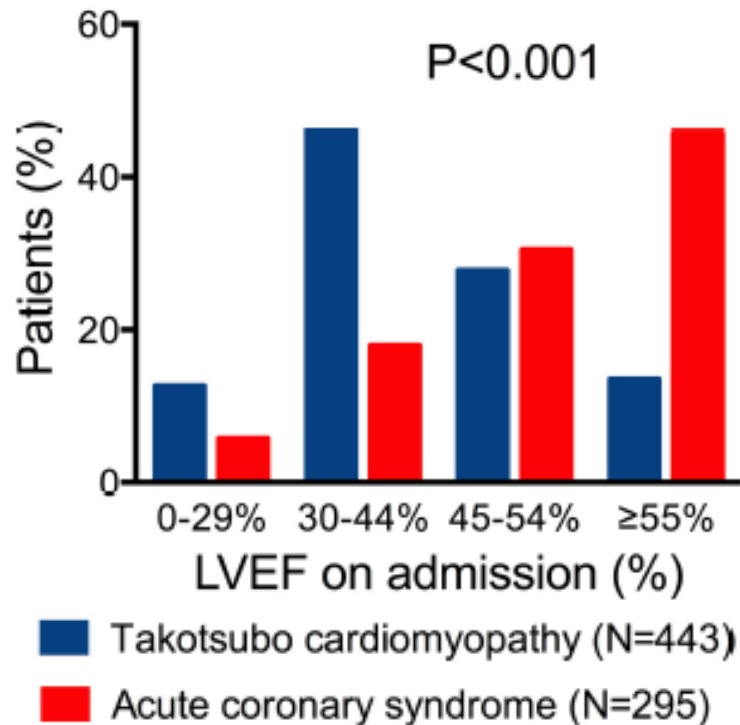
# Resultados

- El motivo de consulta más frecuente fue dolor torácico (75,9%), seguido de disnea (46,9%) y síncope (7.7%).
- Se observó una elevación de Troponina al ingreso en 87% de los pacientes, con valores similares a los casos de síndrome coronario agudo. Sin embargo, la elevación durante la internación fue menor en los pacientes con Takotsubo cuando se los comparó con aquellos internados por síndrome coronario agudo (x1.8 vs. x6) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).
- No se observó elevación de CK en los pacientes con Takotsubo (media 0.8 del valor normal).
- Un 82.9% de los pacientes con Takotsubo presentaron elevación de BNP, con valores superiores comparados al síndrome coronario agudo (x5.9 veces el valor normal).

# Resultados

- Respecto a los cambios electrocardiográficos, se observó que en ambos grupos (Takotsubo vs. SCA) la proporción de Supradesnivel del ST era similar, siendo preponderante para el SCA; sin embargo el Infradesnivel del ST fue significativamente mayor dentro de los pacientes con SCA (8.3 vs. 31.1  $p < 0,001$ ).
- Un 15,3% de los pacientes con Takotsubo presentaron enfermedad coronaria diagnosticada en la cinecoronariografía.

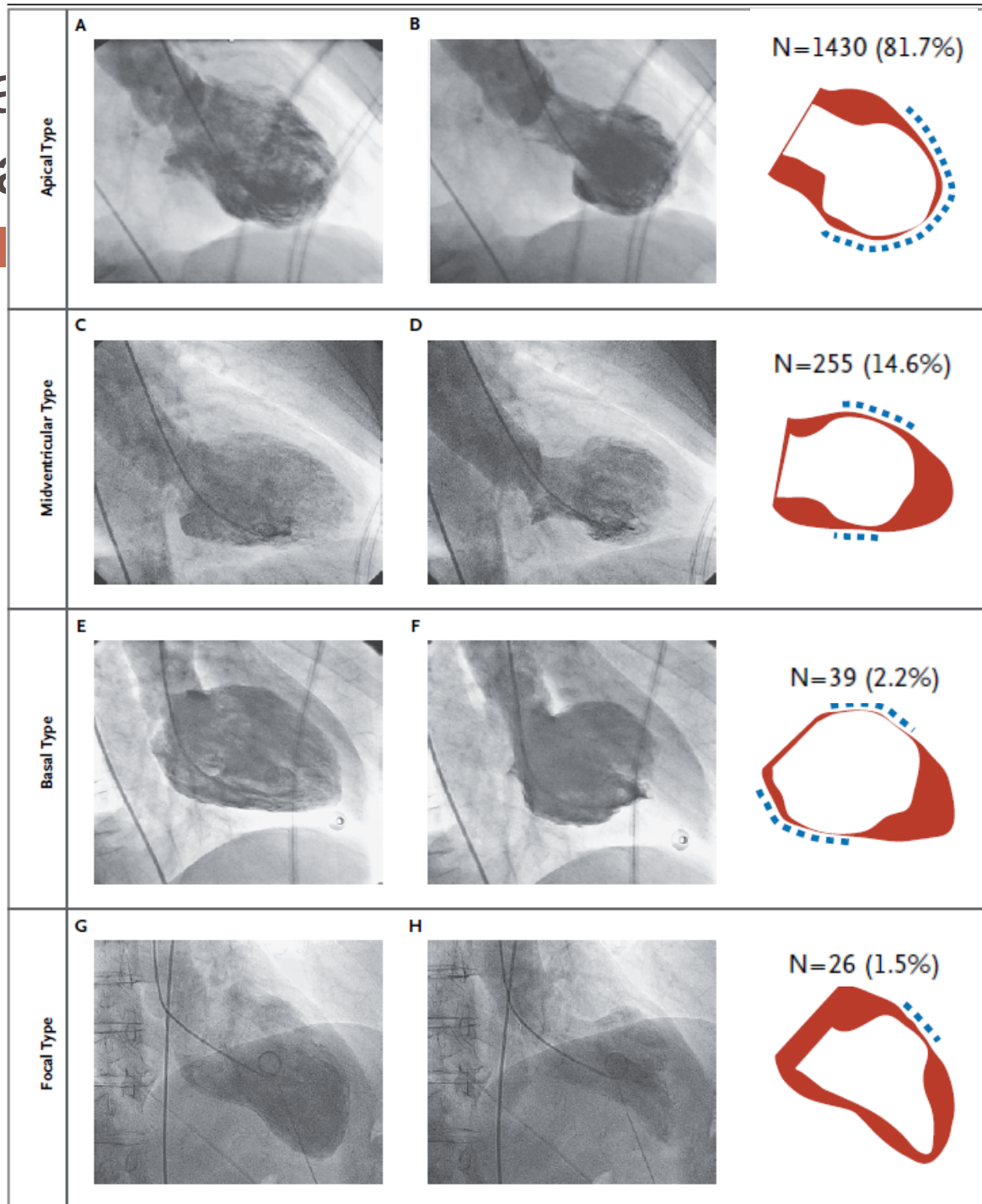
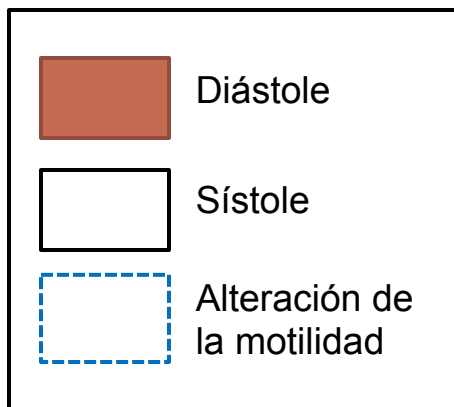
# Función ventricular



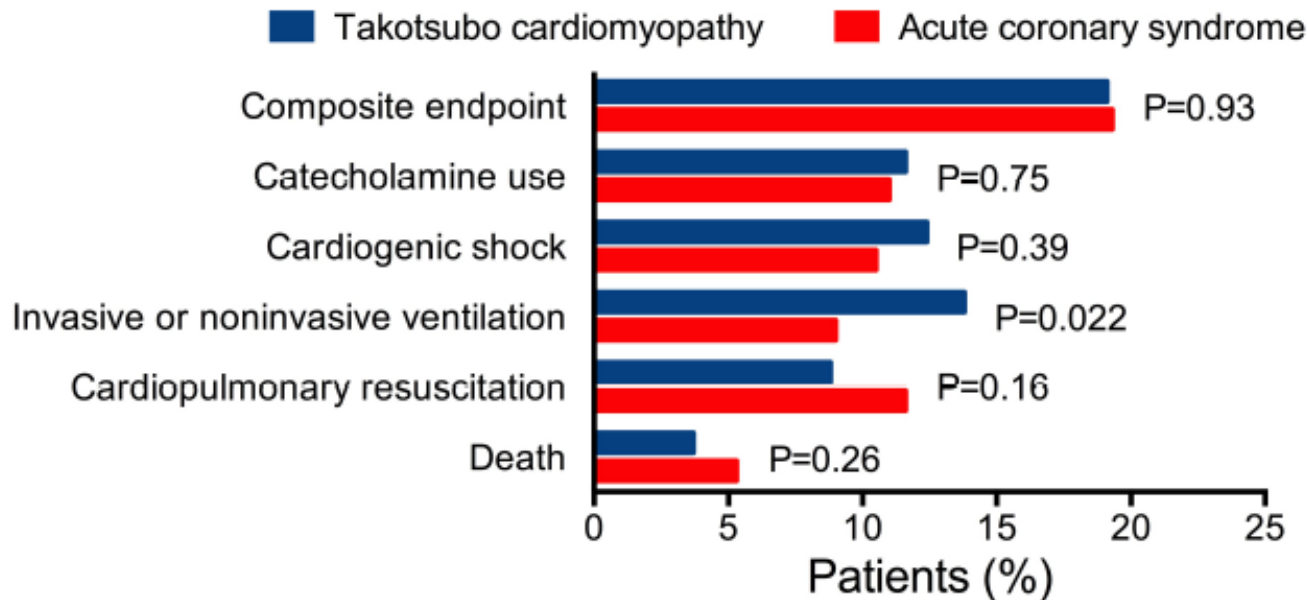
- El 86,5% de los pacientes con Takotsubo presentaron caída de la fracción ventricular, mientras que los pacientes con ACS presentaron un aumento de la fracción ventricular.
- El 51,2% de los pacientes con Takotsubo presentaron una recuperación de la fracción ventricular a los 60 días de seguimiento, mientras que el 59,9% de los pacientes con ACS presentaron una recuperación de la fracción ventricular a los 60 días de seguimiento ( $p < 0,001$ ).

Characteristic	Takotsubo Cardiomyopathy		Acute Coronary Syndrome	P Value†
	Total Cohort (N=1750)	Matched Cohort (N=455)	Matched Cohort (N=455)	
Female sex — no. (%)	1571 (89.8)	411 (90.3)	411 (90.3)	1.00
Age — yr	66.4±13.1	67.7±12.5	68.7±12.3	0.19
Chest pain — no./total no. (%)	1229/1619 (75.9)	322/438 (73.5)	361/403 (89.6)	<0.001
Dyspnea — no./total no. (%)	760/1620 (46.9)	208/439 (47.4)	128/363 (35.3)	0.001
Median troponin (IQR) — factor × ULN‡	7.70 (2.22–24.00)	7.68 (2.38–24.21)	8.30 (1.80–36.40)	0.62
Median creatine kinase (IQR) — factor × ULN	0.85 (0.52–1.48)	0.87 (0.55–1.42)	1.12 (0.60–2.97)	<0.001
Median brain natriuretic peptide (IQR) — factor × ULN§	6.12 (2.12–15.70)	5.89 (1.68–13.92)	2.91 (0.88–8.26)	<0.001
ST-segment change — no./total no. (%)				
Elevation	690/1578 (43.7)	185/420 (44.0)	233/455 (51.2)	0.03
Depression	121/1578 (7.7)	35/420 (8.3)	122/392 (31.1)	<0.001
Heart rate — beats/min	87.5±21.8	87.3±21.8	76.1±18.3	<0.001
Systolic blood pressure — mm Hg	130.6±28.8	131.6±31.4	131.5±28.2	0.96
Left ventricular ejection fraction — %¶	41.1±11.8	40.7±11.2	51.5±12.3	<0.001
Left ventricular end diastolic pressure — mm Hg	21.3±8.0	22.1±7.7	20.1±7.8	0.001
Coexisting medical condition — no./total no. (%)				
Coronary artery disease	245/1597 (15.3)	96/455 (21.1)	455/455 (100.0)	<0.001
Neurologic or psychiatric disorder	714/1525 (46.8)	252/452 (55.8)	115/448 (25.7)	<0.001
Acute neurologic disorder	143/1528 (9.4)	41/452 (9.1)	4/448 (0.9)	<0.001
Past or chronic neurologic disorder	293/1512 (19.4)	98/452 (21.7)	62/448 (13.8)	0.002
Acute psychiatric disorder	149/1525 (9.8)	57/452 (1.3)	6/448 (1.3)	<0.001
Past or chronic psychiatric disorder	444/1512 (29.4)	165/451 (36.6)	61/448 (13.6)	<0.001
Treatment — no./total no. (%)				
Catecholamine	212/1735 (12.2)	53/455 (11.6)	50/455 (11.0)	0.75
Invasive or noninvasive ventilation	301/1735 (17.3)	63/455 (13.8)	41/455 (9.0)	0.02
Cardiopulmonary resuscitation	149/1735 (8.6)	40/455 (8.8)	53/455 (11.6)	0.16
In-hospital outcomes — no./total no. (%)				
Cardiogenic shock	170/1716 (9.9)	55/445 (12.4)	48/455 (10.5)	0.39
Death	72/1750 (4.1)	17/455 (3.7)	24/455 (5.3)	0.26

# Miocardiopatía alterada



# Resultados



- El punto final primario combinado se observó en un 21,8% de los pacientes con Takotsubo, similar a los pacientes con SCA.
- Respecto a los otros resultados únicamente se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mayor necesidad de ventilación invasiva o no en los pacientes con Takotsubo.
- Las complicaciones fueron más frecuentes en el sexo masculino.
- Los pacientes con Takotsubo presentaron más complicaciones severas como: TV (3%); trombo ventricular (1,3%) y ruptura ventricular 0,2%).

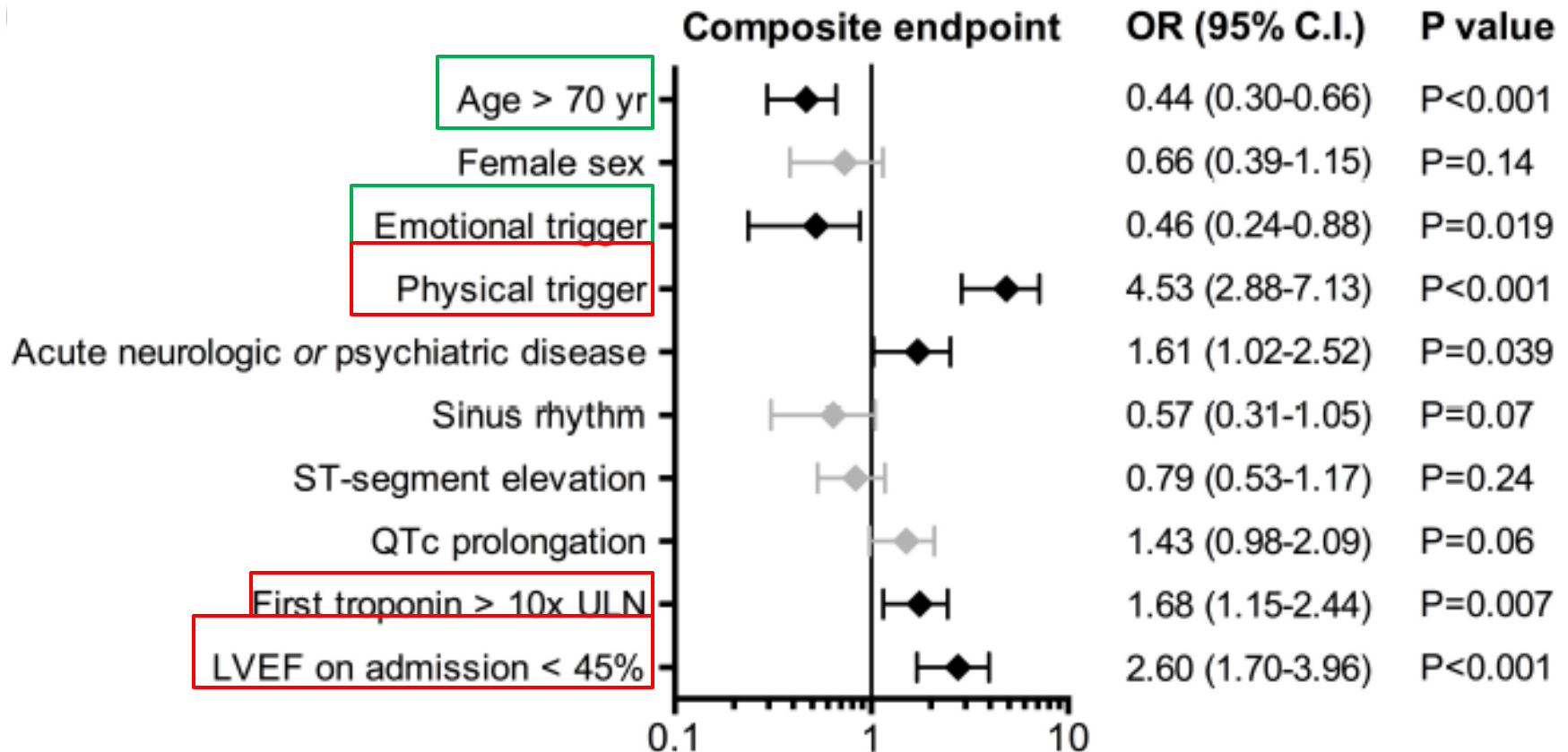
# Resultados

Characteristic	Total Study Cohort N=1750	Female N=1571 (89.8%)	Male N=179 (10.2%)	P Value‡
<b>30-day outcome - no./total no. (%)</b>				
MACCE	95 / 1282 (7.1)	77 / 1151 (6.3)	18 / 131 (13.7)	0.002
Death	76 / 1282 (5.9)	60 / 1151 (5.2)	16 / 131 (12.2)	0.001
Recurrence	2 / 1282 (0.2)	2 / 1151 (0.2)	0 / 131 (0.0)	0.64
Stroke or TIA	17 / 1282 (1.3)	15 / 1151 (1.3)	2 / 131 (1.5)	0.80
Myocardial infarction	0 / 1282 (0.0)	0 / 1151 (0.0)	0 / 131 (0.0)	-
<b>Long-term outcome - rate per patient-year</b>				
MACCE	9.9%	8.7%	16.0%	0.002
Death	5.6%	5.0%	12.9%	<0.001
Recurrence	1.8%	1.9%	0.8%	0.22
Stroke or TIA	1.7%	1.6%	2.0%	0.82
Myocardial infarction	0.3%	0.3%	0.4%	0.81

- Tanto a los 30 días del evento, como a largo plazo, los hombres presentaron mayor riesgo de padecer eventos adversos cardiovasculares.



# Análisis multivariado

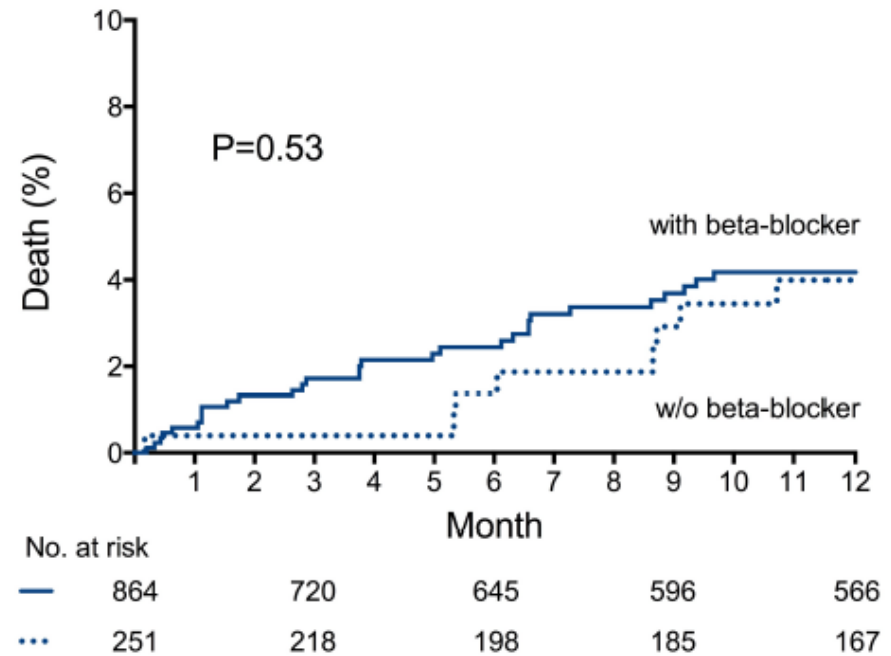
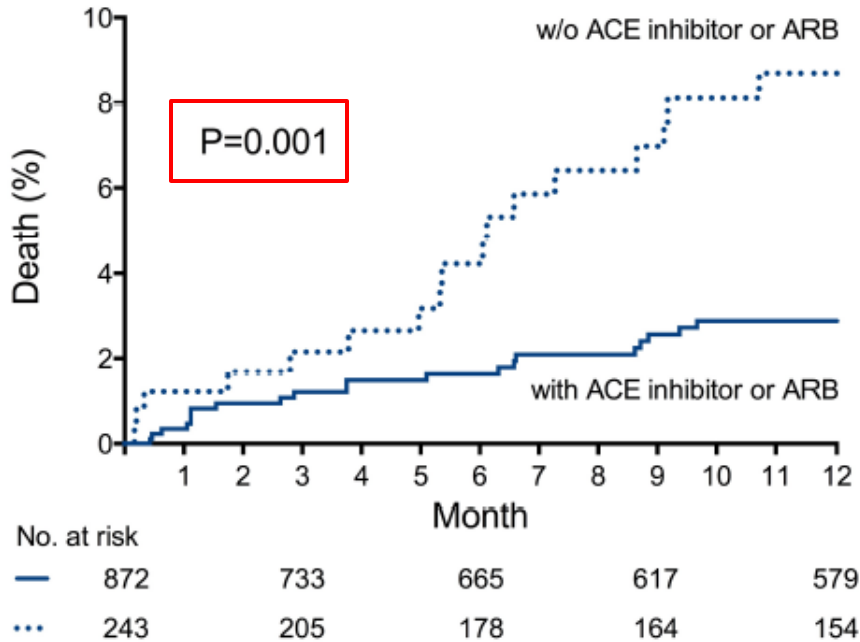


- La edad mayor a 70 años y la presencia de un desencadenante emocional se asociaron a mejor pronóstico. En cambio, los desencadenantes físicos, la elevación > 10 veces VN de Troponina y la FEy < 45% al ingreso se asociaron en forma independiente a un mayor riesgo de presentar el punto final primario.

# Resultados

- Al ingreso un 32,5% de los pacientes se encontraban en tratamiento con Betabloqueantes, un 37,9% con IECA o ARAII. Al alta se observó una mayor indicación de éstos 78,1% y 79,3% respectivamente.

# Resultados



- En un análisis retrospectivo se observó que aquellos pacientes tratados con IECA o ARAII al alta, presentaron mayor sobrevida durante el seguimiento, en forma estadísticamente significativa.
- Los pacientes tratados con Betabloqueantes, no presentaron diferencias en la sobrevida respecto a los que no lo recibieron.
- Sin embargo, debido a que el análisis es de tipo retrospectivo presenta limitaciones inherentes al método.

# Discusión

- La miocardiopatía de Takotsubo está representado por una falla cardíaca aguda que se asocia a un riesgo sustancial de eventos adversos. Se observa más frecuentemente en mujeres en una relación 9:1. Siendo, en Japón más prevalente en hombres, por razones no conocidas.
- Dentro de los desencadenantes, típicamente se citaba a un gatillo emocional como el más frecuente, sin embargo en este análisis se observó una mayor prevalencia de desencadenantes físicos. La ausencia de desencadenantes no imposibilita el diagnóstico de este síndrome.
- La disfunción microvascular a nivel de la circulación coronaria se cree que es la principal alteración fisiopatogénica, relacionándolo a un modulador neuronal. Teniendo más de la mitad de los pacientes antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, se sugiere una relación neuropsiquiátrica con el Takotsubo que requerirá nuevos estudios de tipo prospectivo para mayor análisis.

# Discusión

- Debido a que las manifestaciones electrocardiográficas y a nivel del laboratorio del Takotsubo y el SCA son muy similares, el tratamiento diferencial de estas entidades en una sala de emergencias continúa siendo un desafío; por lo que la cinecoronariografía aún es necesaria para descartar un SCA.
- Es notable que el 15,3% de los pacientes con Takotsubo presentan enfermedad coronaria coexistente en la CCG; por lo que la misma no excluye el diagnóstico de Takotsubo.

# Discusión

- Se debe considerar al Takotsubo como una insuficiencia cardíaca aguda, lo cual se ve reflejado por el aumento marcado de los niveles de BNP en estos pacientes, con aumento de la presión de fin de diástole del VI.
- Estos hallazgos connotan que el riesgo de complicaciones estaba previamente infraestimado, considerándose erróneamente como una entidad "benigna", por lo que se requiere concientizar a los médicos sobre importancia de la evaluación clínica inicial y la necesidad de monitoreo de estos pacientes, ya que como vimos no están exentos de complicaciones graves durante la fase aguda.

# Discusión

- Un interrogante es si el tratamiento médico genera un beneficio en estos pacientes.
- El uso de IECA/ARAI, pero no de Betabloqueantes se asoció a un aumento en la sobrevida.
- Además, la información de este estudio sugiere que los Betabloqueantes no son efectivos para prevenir esta patología, ya que el 32,5% de los pacientes ya tomaban Betabloqueantes previo al primer episodio, y un 50% de los pacientes que presentaron un segundo evento también tomaban Betabloqueantes.
- De todas formas, debe tomarse esta información como una mera hipótesis, que requiere de nuevos estudios para alcanzar una conclusión definitiva.

# Conclusión

- Los pacientes con miocardiopatía de Takotsubo presenta una mayor prevalencia de enfermedades neuropsiquiátricas que los pacientes con SCA.
- Debe entenderse esta patología como un síndrome que desarrolla insuficiencia cardíaca aguda con una sustancial morbimortalidad.



# Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy

## Miocardopatía de Takotsubo: Manifestaciones clínicas y resultados

Templin C. et al, NEJM 2015; 373:10.

Florencia Anzivino  
Residencia de Cardiología  
Hospital Dr. Cosme Argerich