

Síndrome de Takotsubo: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y diagnóstico

Takotsubo syndrome: Pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis

Susana del Carmen Yáñez Carrasco

Magister en Emergencias Médicas, Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, Guayaquil, Ecuador, susy_medicina@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4716-2950>

Andrés Enrique Ruíz Solís

Médico, Hospital IESS Quevedo, Quevedo, Ecuador, andresruizsolis1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2623-7316>

Juan Pablo Sánchez Fernández

Médico, Empresa de servicios ESACHS, Guayaquil, Ecuador jpsf52@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1240-7698>

Pilar Estefanía Endara Salguero

Especialista en Salud y Seguridad ocupacional, Clínica Citimed, Guayaquil, Ecuador, estefy.c.e@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1206-8139>

Guayaquil - Ecuador
<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health
Enero - Marzo vol. 4. Num. 1 – 2021

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 8 DE MARZO 2020
ACEPTADO: 18 DE NOVIEMBRE 2020
PUBLICADO: 4 DE ENERO 2021



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

El síndrome de Takotsubo (STT) se describe como una miocardiopatía transitoria reversible que generalmente ocurre en mujeres mayores después de un estrés emocional o físico. Esta miocardiopatía también se reconoce como un "síndrome" porque se desarrolla junto con diversas enfermedades. Dado que la presentación clínica del síndrome de Takotsubo es similar al síndrome coronario agudo (SCA), el STT debe distinguirse de la cardiopatía isquémica. Aunque no se ha establecido bien la fisiopatología del STT, se han sugerido varias de sus características específicas. El objetivo de la presente revisión es discutir los aspectos fundamentales del STT con especial énfasis en el papel de los sistemas nerviosos central y autónomo. Se realizó una búsqueda sistemática de investigaciones recientes en bases de datos en Pubmed de artículos publicados entre el 2011 al 2020, de idioma inglés y español. La finalidad de esta revisión es proporcionar las herramientas y claves diagnósticas para la identificación oportuna de la patología.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Takotsubo, cardiomiopatías, catecolaminas, síndrome del corazón roto.

ABSTRACT

Takotsubo syndrome (TTS) is described as a transient reversible cardiomyopathy that usually occurs in older women after emotional or physical stress. This cardiomyopathy is also recognized as a "syndrome" because it develops in conjunction with various diseases. Since the clinical presentation of Takotsubo syndrome is similar to acute coronary syndrome (ACS), TTS must be distinguished

from ischemic heart disease. Although the pathophysiology of TTS has not been well established, several of its specific features have been suggested. The objective of this review is to discuss the fundamental aspects of STT with special emphasis on the role of the central and autonomic nervous systems. A systematic search was carried out for recent research in databases in Pubmed of articles published between 2011 and 2020, in English and Spanish. The purpose of this review is to provide the tools and diagnostic keys for the timely identification of the pathology.

KEYWORDS: Takotsubo syndrome, cardiomyopathies, catecholamines, broken heart syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Takotsubo (STT) se describió por primera vez en Japón en 1990. Aunque ha ganado reconocimiento mundial en los últimos 25 años, la fisiopatología del síndrome de Takotsubo sigue siendo controvertida (1). Este síndrome se informa a menudo en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada que sufren de estrés emocional y físico repentino e inesperado. Su presentación clínica se asemeja a la del infarto agudo de miocardio (2).

El pronóstico del síndrome de Takotsubo se consideró inicialmente favorable en comparación con el del infarto de miocardio; sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la mortalidad fue más alta que la informada anteriormente (3). Se requiere un diagnóstico rápido seguido de un tratamiento adecuado de las complicaciones agudas como insuficiencia cardíaca, arritmia, trombo intraventricular y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (4). El STT, sin embargo, se diferencia de un síndrome coronario agudo porque los pacientes tienen generalmente un angiograma coronario normal y disfunción ventricular izquierda, que se extiende más allá del territorio subtendido por una sola arteria coronaria y se recupera en días o semanas (1,2,3).

Inicialmente se pensó que el pronóstico era benigno, pero estudios posteriores han demostrado que tanto la mortalidad a corto plazo como la mortalidad a largo plazo son más altas de lo que se reconocía anteriormente (4). De hecho, la mortalidad informada durante la fase aguda en pacientes hospitalizados es de 4-5%, cifra comparable a la del infarto de miocardio con elevación del segmento ST en la era de las intervenciones coronarias percutáneas primarias (5).

Las estructuras anatómicas que median la respuesta al estrés se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el autónomo. Los estresores agudos inducen la activación cerebral, aumentando la biodisponibilidad del cortisol y las catecolaminas (2). Tanto la adrenalina circulante como la noradrenalina liberada por las células cromafines de la médula suprarrenal y la noradrenalina liberada localmente por las terminales nerviosas simpáticas aumentan significativamente en la fase aguda del STT (3). Esta oleada de catecolaminas conduce, a través

de múltiples mecanismos, es decir, toxicidad directa por catecolaminas, daño mediado por adrenerreceptores, vasoconstricción y/o espasmo coronario epicárdico y microvascular, y aumento de la carga de trabajo cardíaca, al daño miocárdico. La preponderancia relativa entre las mujeres posmenopáusicas sugiere que la privación de estrógenos puede desempeñar un papel facilitador, probablemente mediada por la disfunción endotelial (4,5).

La fisiopatología del STT no ha sido bien establecida, varias de sus características específicas sugieren que puede ser causado por un espasmo microvascular inducido por catecolaminas o por toxicidad miocárdica directa asociada a catecolaminas (3). A pesar de la mejora sustancial en la comprensión de la fisiopatología del síndrome, persisten una serie de lagunas de conocimiento. Por tal motivo, la finalidad de esta revisión es proporcionar información actualizada de una enfermedad poco conocida y escasamente reportada en la literatura médica. Se abordaron aspectos teóricos sobre epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y métodos de diagnóstico. De esta manera se pretende actualizar los aspectos teóricos más relevantes publicados sobre la enfermedad mediante una revisión documental en los últimos 10 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, documental cuyos datos fueron recolectados a través de fuentes secundarias en revistas indexadas publicadas en los últimos diez años, del 2011 al 2020 salvo los de relevancia científica de años previos. La búsqueda de la información científica se basó en el material obtenido a través de PubMed hasta diciembre del 2020. Los términos utilizados fueron "Síndrome de Takotsubo y cardiomiopatía de Takotsubo" en combinación con "insuficiencia cardíaca, fisiopatología, complicaciones, diagnóstico y tratamiento". Se incluyeron artículos tanto en idioma español como en inglés y se excluyeron investigaciones de análisis de datos, metaanálisis y de tratamientos de la enfermedad.

RESULTADOS

El síndrome de Takotsubo (STT) es una enfermedad cardíaca recientemente identificada, que está lejos de ser completamente conocida. Se lo conoce también como síndrome del corazón roto, es una forma de miocardiopatía no isquémica que generalmente se desencadena por estrés emocional o físico. Es una condición reversible que responde bien al tratamiento conservador (2,4,5). Sin embargo, a veces puede estar asociado con el desarrollo de complicaciones potencialmente mortales.

El STT es una forma reversible de disfunción ventricular caracterizada habitualmente por acinesia del vértice en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva. Generalmente se desencadena por un factor estresante emocional/físico repentino que aumenta abruptamente los niveles de catecolaminas. Sin embargo, se desconocen los mecanismos por los cuales las catecolaminas u otras moléculas no identificadas pueden causar disfunción miocárdica (1,5).

Epidemiología

El síndrome de Takotsubo fue descrito por primera vez en la literatura en 1990 por Sato et al en Japón. Desde 2000, se han publicado muchos informes de casos en todo el mundo. Los

terremotos se han considerado un desencadenante para aumentar la prevalencia de miocardiopatía aguda y actualmente se cree que también debería incluirse el STT (1). De hecho, aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en Japón fueron diagnosticados con STT (6). Aproximadamente el 90% de los pacientes con STT son mujeres posmenopáusicas, con una prevalencia similar en todos los grupos étnicos. Un estudio de los Estados Unidos mostró que esta enfermedad se diagnosticó en aproximadamente el 0,02% de todos los pacientes hospitalizados. Las mujeres tienen mayores probabilidades de desarrollarla que los hombres (OR: 8,8) (7).

Las mujeres de 55 años o más tienen 4.8 veces más probabilidades de desarrollar la patología que las mujeres menores de 55 años. El tabaquismo, el abuso de alcohol, los estados de ansiedad y la hiperlipidemia se asocian comúnmente con la prevalencia de TTS (5). La incidencia máxima de hospitalización es en primavera o verano. Investigadores japoneses informaron que el pico de aparición fue en otoño y finales del invierno en Japón. Según los datos de combinación de procedimientos de diagnóstico presentados por Isogai et al, no existe una regla estacional para la aparición de STT (6,8).

En los últimos años, el creciente número de pacientes remitidos a coronariografía con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) ha permitido conocer mejor la verdadera incidencia de STT (1). En la actualidad, se estima que alrededor del 2% de todos los pacientes sometidos a coronariografía urgente por sospecha de SCA tienen STT, y se ha calculado que la incidencia de esta patología es de alrededor de 100 casos nuevos por millón de habitantes al año (2). De hecho, la caracterización clínica mejorada de la afección ha llevado a un cambio de paradigma de lo que inicialmente era la exclusión de STEMI al reconocimiento de que el STT tiene una serie de características diagnósticas distintivas (6,8).

Fisiopatología

Se presume que varias etiologías causan STT, como vasoespasmo coronario, ruptura de placa, disfunción microcirculatoria, pérdida de hormonas femeninas, alteraciones metabólicas e hipótesis de las catecolaminas, aunque todavía no se ha llegado a un consenso respecto a la fisiopatología. Se informa que aproximadamente el 30% se asocia con vasoespasmo coronario (2). Es menos probable que el vasoespasmo coronario desencadene STT debido a una discrepancia entre el STT y el miocardio aturdido en los hallazgos patológicos (5). El movimiento de la pared en esta enfermedad es similar al de la isquemia miocárdica después de la ruptura de la placa; sin embargo, el movimiento de la pared del STT se extiende más allá de un solo lecho vascular coronario y no tiene oclusión coronaria (8).

La principal hipótesis de la fisiopatología es la cardiotoxicidad por catecolaminas. Un estudio demostró que los niveles plasmáticos de catecolamina entre los pacientes con STT eran de 2 a 3 veces los valores entre los pacientes con infarto de miocardio (6). El agonismo sesgado de la epinefrina para los receptores adrenérgicos β_2 (RA) G en concentraciones bajas y G_i en concentraciones altas sustenta la cardiodepresión apical aguda observada en esta patología, con un gradiente apical-basal en β_2AR que explica las respuestas regionales diferenciales (8). La señalización de β_2RA-G_i específica de epinefrina puede haber evolucionado como una estrategia cardioprotectora para limitar la toxicidad miocárdica inducida por catecolaminas durante el estrés agudo (9).

Un estudio experimental reciente sugirió que la señalización β -adrenérgica y una alta sensibilidad a las catecolaminas podrían estar asociadas con la aparición de este síndrome; la mayor reducción de la integración en la gammagrafía miocárdica con metayodo bencilguanidina apoya esta hipótesis (1). Macovei et al (10), demostraron que el flujo sanguíneo coronario estaba gravemente afectado en todas las arterias coronarias de acuerdo con la asinergia del ventrículo izquierdo (VI) inmediatamente después del inicio. Aunque mejoró el flujo sanguíneo coronario, el deterioro se mantuvo después de la resolución de la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) similar a takotsubo. Por lo tanto, el deterioro microvascular coronario tiene el potencial de desencadenar STT. Dado que muchas mujeres posmenopáusicas sufren de esta enfermedad, la falta de estrógeno parece afectar la patogenia. No existe ningún mecanismo fisiopatológico actual o probado que explique el STT; aún se están investigando muchas hipótesis.

Los eventos ambientales experimentados por la mayoría de estos pacientes y percibidos como amenazantes se vuelven profundamente estresantes si uno no es capaz de afrontarlos. El estrés es una respuesta fisiológica que media la acción de un factor de estrés en su órgano diana (5). Las estructuras anatómicas que median la respuesta al estrés se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el autónomo. Se ha demostrado que los estresores emocionales agudos inducen la activación cerebral, aumentando la biodisponibilidad de cortisol, epinefrina y norepinefrina.

En una pequeña serie de pacientes en la fase aguda de STT, Moscatelli et al (11) midieron el flujo sanguíneo cerebral regional, un índice bien establecido de actividad cerebral y demostraron un aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral en el hipocampo, el tronco encefálico y los ganglios basales en paralelo con una disminución en la corteza prefrontal. Aunque estos cambios disminuyeron gradualmente, todavía estaban presentes en la fase crónica del STT incluso después de que desaparecieron las anomalías típicas del movimiento de la pared cardíaca.

Las estructuras anatómicas fundamentales involucradas en la respuesta al estrés son el neocórtex, el sistema límbico, la formación reticular, el tronco encefálico y la médula espinal. Después de las complejas integraciones neocorticales y límbicas que ocurren en la interpretación de un estímulo como amenazante, la respuesta de estrés neural ocurre primero mediante la activación de neuronas noradrenérgicas del tronco encefálico y circuitos adrenomedulares simpáticos, estimulando la secreción de catecolaminas (12).

Consideraciones clínicas

Los síntomas, signos clínicos y hallazgos ecocardiográficos y electrocardiográficos en pacientes con STT sugieren un SCA (2). El síntoma predominante al ingreso es el dolor torácico, seguido de disnea y síncope; mientras tanto, algunos pacientes no presentan síntomas. A veces pueden aparecer síntomas menos comunes, como edema pulmonar, mientras que el paro cardíaco, el shock cardiogénico y las arritmias ventriculares graves son bastante raros. También se han informado síntomas inespecíficos, que incluyen debilidad, tos y fiebre (10). El STT recurrente es poco frecuente; un estudio ha demostrado que la tasa de recurrencia es más alta dentro de los primeros 4 años, aproximadamente 2,9% por año y la tasa de recurrencia durante 4 años es

11,4% después de la presentación inicial. Se informa que la tasa de recurrencia promedio es aproximadamente del 3,8% (11).

Indicadores de alto riesgo (12):

Edad < 75 años

Presencia de complicaciones graves, por ejemplo, edema pulmonar, hipotensión, arritmias graves.

FEVI < 35%.

Presencia de ruptura de la pared del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, trombo apical.

Compromiso bi-ventricular.

Electrocardiograma (EKG): QTc > 500 ms.

BNP ≥ 600 pg/ml, NT-proBNP ≥ 200 pg/ml.

Diagnóstico

Existen varias pautas para diagnosticar esta patología. Los criterios propuestos por la Clínica Mayo son los más utilizados en todo el mundo, aunque el STT se informó y nombró por primera vez en Japón. Todo criterio propone la exclusión de estenosis orgánica significativa o espasmo de una arteria coronaria (1,5); sin embargo, las guías recientes sugieren que la enfermedad arterial coronaria obstructiva se observa con frecuencia en pacientes con STT. Las anomalías del movimiento de la pared suelen extenderse al territorio de las arterias coronarias afectadas (9). La angiografía coronaria por TC se emplea como imagen alternativa para excluir la estenosis coronaria cuando la presentación se retrasa o el paciente está libre de dolor y estable al ingreso (11,12).

Los criterios de Mayo Clinic fueron modificados y son ampliamente aceptados. Deben cumplirse los cuatro criterios de la clínica Mayo. La Asociación Europea de Insuficiencia Cardíaca (AEIC) ha modificado y establecido siete criterios, compara los criterios de la clínica Mayo y AEIC para el STT. Dos condiciones principales que justifican una diferenciación urgente del STT son los síndromes coronarios agudos y la miocarditis aguda (12).

A pesar de cierta superposición entre STEMI anterior y STT, se han propuesto algunos criterios de EKG para distinguir entre estas dos enfermedades. En STT, la elevación del segmento ST se localiza principalmente en las derivaciones V2-V5 y en II y aVR. Por el contrario, en el STEMI anterior, la elevación del segmento ST es detectable en las derivaciones precordiales V1-V4 y en las derivaciones I y aVL de las extremidades (10). Además, la elevación del segmento ST ocurre con mayor frecuencia en aVR y con menor frecuencia en V1, que generalmente está involucrado en STEMI anterior. La elevación del segmento ST que se limita a las derivaciones inferiores (II, III y aVF) es claramente infrecuente en el STT. Otra característica de EKG de TTS es la ausencia de ondas Q. Además, la depresión del segmento ST es poco común en el STT, y ocurre en menos del 10% de los pacientes, mientras que ocurre en más del 30% de otros pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) (12).

Por lo general, los pacientes con STT manifiestan aumentos modestos en las concentraciones de creatina quinasa-MB y troponina cardíaca en comparación con los pacientes con STEMI. De

interés, en el TTS, existe una disparidad entre el grado de elevación de biomarcadores y la extensión de la disfunción miocárdica observada en la ventriculografía izquierda (13). Sin embargo, en una minoría de pacientes con STT, la elevación de los biomarcadores de necrosis puede ser sustancial, reflejando probablemente un daño miocárdico más grave. También puede detectarse péptido natriurético cerebral en suero significativamente elevado o péptido natriurético pro-B de tipo N-terminal durante la fase aguda. La producción y liberación de estos péptidos parece estar relacionada principalmente con el estiramiento ventricular (14). Dado que en la mayoría de los casos el STT se caracteriza por distensión del VI y necrosis tisular relativamente leve, se puede detectar un mayor aumento de péptidos natriuréticos plasmáticos en comparación con los biomarcadores indicativos de necrosis.

El abombamiento apical del ventrículo izquierdo es el hallazgo ecocardiográfico típico que se observa en pacientes con miocardiopatía de Takotsubo, que se desarrolla como resultado de discinesia, hipocinesia o acinesia de los segmentos apical y medio del ventrículo izquierdo e hipercontractilidad de los segmentos basales (12,13). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo está inicialmente disminuida, con valores inferiores al 30% en algunos casos. También puede observarse obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral con o sin movimiento anterior sistólico e insuficiencia tricúspide (15).

DISCUSIÓN

El síndrome de Takotsubo, también conocido como miocardiopatía de Takotsubo, miocardiopatía inducida por estrés, síndrome de balonamiento apical transitorio y síndrome del corazón roto, se refiere a una forma de miocardiopatía no isquémica, caracterizada por una disfunción sistólica regional transitoria del ventrículo izquierdo que se asemeja a un infarto agudo de miocardio, pero sin evidencia angiográfica de enfermedad arterial coronaria oclusiva o rotura aguda de placa (1). El término "síndrome de Takotsubo" fue introducido por primera vez en una publicación japonesa por Dote y Sato en 1990 y 1991 (6).

La incidencia de miocardiopatía de Takotsubo parece estar aumentando en todo el mundo, lo que probablemente se deba a un mayor conocimiento de la afección y al uso más generalizado de la angiografía coronaria invasiva temprana; sin embargo, sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada. Se ha informado que ocurre en hasta el 2% de todos los pacientes que presentan las manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo (2). Los datos muestran que aproximadamente el 90% de estos son mujeres en edad posmenopáusia. Sin embargo, el síndrome puede ocurrir en ambos sexos y se ha descrito en todos los grupos de edad, incluidos niños y adultos jóvenes (7).

Akashi y sus colegas fueron los primeros en informar niveles elevados de catecolaminas séricas en pacientes con STT. Tanabe Y (16) demostró posteriormente que, en la fase aguda, los pacientes con STT tienen concentraciones elevadas de catecolaminas plasmáticas (epinefrina, norepinefrina y dopamina) y neuropéptidos circulantes relacionados con el estrés que son varias veces más altas que las de los pacientes con Infarto de miocardio con elevación del ST (STEMI). Estos niveles permanecen marcadamente elevados incluso una semana después del inicio de los síntomas.

Un estudio reciente en un modelo murino ha demostrado que la infusión de altas concentraciones de epinefrina puede producir el característico abombamiento apical reversible del ventrículo izquierdo (VI) junto con la hipercontractilidad basal observada en pacientes con STT. De hecho, en la fase aguda del STT, junto con una mayor concentración de catecolaminas circulantes, hay evidencia de un aumento de catecolaminas a nivel miocárdico (7). Pelliccia F (15) ha demostrado un aumento del derrame de noradrenalina en el seno coronario en una pequeña serie de pacientes con STT, lo que sugiere un aumento de la liberación local de catecolamina en el miocardio. También se ha demostrado un aumento en los niveles de catecolaminas locales en el llamado miocardio aturdido neurogénico que parece estar mediado por la noradrenalina transmitida neuronalmente.

La presentación clínica de esta afección, que se encuentra en pacientes con hemorragia subaracnoidea relacionada con un aneurisma, se parece mucho a la del STT y se caracteriza por una forma completamente reversible de disfunción aguda del VI. En consecuencia, el trabajo experimental ha demostrado que la actividad elevada del sistema nervioso simpático en la fase aguda de la hemorragia subaracnoidea induce daño miocárdico y contribuye al desarrollo de disfunción cardíaca (11,13).

Los pacientes con esta patología suelen tener un buen pronóstico y se observa una recuperación casi perfecta en el 96% de los casos. La tasa de mortalidad en general varía del 1-2% por ciento (6). Sin embargo, Tanabe Y (16) describieron que aproximadamente el 5% de los pacientes con STT experimentaron un paro cardíaco. Un metaanálisis reciente muestra una mortalidad hospitalaria de 1 a 4,5% y una tasa de recurrencia de 5 a 10% durante el seguimiento de cinco años (15).

Si bien su tasa de supervivencia a largo plazo es la misma que la de los sujetos sanos, los pacientes con STT tienen un mayor riesgo de muerte en el momento del inicio inicial. Nykamp D (14) informaron que la queja principal más frecuente era el dolor de pecho (30%) y que la recurrencia del síntoma ocurrió en el 11% de los pacientes después de un seguimiento de 4 años. Se han realizado algunos estudios para evaluar indicadores de pronóstico como los hallazgos del EKG, signos de trombólisis en el infarto de miocardio, grado de perfusión del miocardio y el nivel de péptido natriurético pro-cerebral N-terminal (NT-ProBNP). Sin embargo, no se ha establecido un marcador de resultado definitivo (11,12).

CONCLUSIONES

El síndrome de takotsubo se lo considera como una disfunción transitoria del VI con recuperación rápida, generalmente inducida por un evento físico o emocional estresante. Por su gran semejanza de presentación y curso clínico con el infarto agudo de miocardio, debería incluirse en uno de los diagnósticos diferenciales del mismo. La aparición de esta enfermedad se atribuye a la producción a gran escala de catecolaminas que causa hipocinesia miocárdica a través de toxicidad directa por cardiomiocitos e inducción de disfunción microvascular coronaria.

La patogenia del síndrome de Takotsubo (STT) es compleja y puede involucrar el eje cerebro-corazón y el aturdimiento neurohormonal del miocardio. La angiografía coronaria revela arterias epicárdicas normales sin obstrucción ni espasmo. El NT-ProBNP puede estar

notablemente elevado. La acinesia por movimiento de la pared regional del ventrículo izquierdo se extiende más allá del territorio de una arteria coronaria. El pronóstico es generalmente bueno.

El predominio de mujeres posmenopáusicas en STT sugiere que las hormonas sexuales y el sistema endocrino pueden influir. Sin embargo, queda mucho por descubrir sobre la enfermedad y su fisiopatología. Alta mucho por descubrir, como el papel de los factores desencadenantes y el género, los diferentes fenotipos, recurrencias y grupos más susceptibles a la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Khalid et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. [Updated 2020 Nov 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538160/>. 2020.
2. Golabchi A. Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome: A review article. *J Res Med Sci*. Vol.16(3):340-345. 2011.
3. Ahmad S. Takotsubo Cardiomyopathy. 2020 Mar 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 28613549. 2020.
4. Amin H. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life*. Vol.13(1):3-7. doi:10.25122/jml-2018-0067. 2020.
5. Komamura et al. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol*. Vol.6(7):602-609. doi:10.4330/wjc.v6.i7.602. 2014.
6. Watanabe M. Novel Understanding of Takotsubo Syndrome. *Int Heart J*. Vol.59(2):250-255. doi: 10.1536/ihj.17-586.. 2018.
7. Wright P. Pathophysiology of takotsubo syndrome: temporal phases of cardiovascular responses to extreme stress. *Circ J*. Vol.78(7):1550-8. doi: 10.1253/circj.cj-14-0623.. 2014.
8. Al-Tkrit A. Left Ventricular Free Wall Rupture in Broken-Heart Syndrome: A Fatal Complication. *Cureus*. Vol.12(11):e11316. doi:10.7759/cureus.11316. 2020.
9. Balkin D. Takotsubo syndrome. *Coron Artery Dis*. Vol.22(3):206-14. doi: 10.1097/MCA.0b013e328342532c. 2011.
10. Macovei et al. Cardiomiopatia takotsubo [Takotsubo cardiomyopathy]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. Vol.116(1):139-44. Romanian.. 2012.
11. Moscatelli et al. An Emerging Cardiovascular Disease: Takotsubo Syndrome. *Biomed Res Int*. Vol.2019:6571045. doi:10.1155/2019/6571045. 2019.
12. Gupta S. Takotsubo syndrome. *Indian Heart J*. Vol.70(1):165-174. doi: 10.1016/j.ihj.2017.09.005. 2018.
13. Kazakauskaitė E. Takotsubo cardiomyopathy: the challenging diagnosis in clinical routine. *Medicina (Kaunas)*. Vol.50(1):1-7. doi: 10.1016/j.medic.2014.05.009.. 2014.

14. Nykamp D. Takotsubo cardiomyopathy, or broken-heart syndrome. *Ann Pharmacother.* Vol.44(3):590-3. doi: 10.1345/aph.1M568. 2010.
15. Pelliccia F. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation.* Vol.135(24):2426-2441. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.. 2017.
16. Tanabe Y. Improving the understanding of Takotsubo syndrome: consequences of diagnosis and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Vol.14(6):737-48. doi: 10.1586/14779072.2016.1149468. 2016.