

Arritmias ventriculares en el síndrome de takotsubo: cuestión de sexo

Sex-related risk of arrhythmia in takotsubo syndrome

Javier Ramos-Jiménez*, Juan D. Sánchez-Vega y José L. Zamorano-Gómez

Departamento de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). España

Resumen

El síndrome de takotsubo, también conocido como miocardiopatía de estrés, representa un difícil reto diagnóstico, pues en muchos casos su presentación es superponible al infarto de miocardio por ruptura de placa; el diagnóstico definitivo se basa en la ausencia de lesiones culpables en la coronariografía. La fisiopatología de la enfermedad no está por completo establecida, y tiene un pronóstico generalmente benigno. Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de pacientes que sufren complicaciones graves, entre las que destacan las arritmias malignas tipo taquicardia ventricular polimórfica por prolongación del intervalo QT. A pesar de que el síndrome de takotsubo afecta principalmente a las mujeres, quienes por otra parte también suelen tener intervalos QT más prolongados en condiciones basales, la muerte súbita de origen arrítmico aparece con mayor frecuencia en los hombres que sufren esta enfermedad. Se presentan dos casos de ensanchamiento extremo del intervalo QT corregido en pacientes con takotsubo que tuvieron desenlaces diferentes. El propósito de este trabajo es destacar y revisar las diferencias electrocardiográficas y pronósticas relacionadas con el sexo de los sujetos que desarrollan esta controvertida enfermedad.

Palabras clave: Takotsubo. Miocardiopatía de estrés. Torsade de pointes. Intervalo QT. Taquicardia ventricular.

Abstract

Takotsubo syndrome, also known as stress cardiomyopathy, is a difficult diagnostic challenge as, in many cases, its presentation can overlap with that of myocardial infarction due to plaque rupture. The definitive diagnosis is based on the lack of culprit lesions on coronariography. The pathophysiology of the disease has not been completely ascertained, and it has a generally benign prognosis. However, a not inconsiderable percentage of patients experience serious complications, notably malignant arrhythmias like polymorphic ventricular tachycardia due to a prolonged QT interval. Despite takotsubo syndrome affecting mainly women who, furthermore, generally have longer basal QT intervals, sudden death due to arrhythmias is more common in men with this disease. Two cases are presented of extremely prolonged corrected QT intervals in patients with takotsubo, with different outcomes. The purpose of this paper is to highlight and review the electrocardiographic and prognostic differences related to the gender of the individuals who develop this controversial disease.

Keywords: Takotsubo. Stress cardiomyopathy. Torsade de pointes. QT interval. Ventricular tachycardia.

Correspondencia:

*Javier Ramos-Jiménez
E-mail: jramj90@gmail.com

Fecha de recepción: 05-09-2020
Fecha de aceptación: 22-09-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000141

Disponible en internet: 19-05-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):226-230
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Es bien conocida la marcada diferencia en la incidencia de takotsubo entre sexos, pues el sexo femenino supone alrededor del 90% de los casos¹. El síndrome de takotsubo se ha relacionado tradicionalmente con una evolución benigna hacia una resolución completa de la disfunción sistólica transitoria que típicamente presenta, con una minoría de sujetos que desarrollan complicaciones que pueden ser letales. En particular, las arritmias ventriculares se producen en el 4% al 9% de los pacientes². A pesar de la clara evidencia de intervalos QT corregidos más largos (QTc) en mujeres y su relación probada con las arritmias ventriculares, esos episodios aparecen con mayor frecuencia en los hombres que sufren esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura respecto al diferente riesgo arritmico de sujetos con síndrome de takotsubo en función del sexo. Para ello, se presentan dos casos de prolongación extrema del QTc con distinto desenlace.

Caso clínico 1

Mujer de 76 años, admitida en el departamento de emergencias debido a opresión precordial iniciada mientras hacía una escala aeroportuaria. A su llegada, la presión arterial era de 146/76 mmHg y la frecuencia cardíaca de 60 lpm, y presentaba aún dolor torácico. El electrocardiograma (ECG) inicial mostró un ritmo sinusal a 60 lpm, intervalo PR de 160 ms y QRS de 85 ms con una ligera desviación del eje izquierdo (-10°). El segmento ST mostró una elevación aislada de 1 mm en V2, ondas T negativas en V1-V4 y QT extremadamente prolongado, con un intervalo corregido (método de Bazett) de 760 ms (Fig. 1A). La determinación de troponina I de alta sensibilidad fue de 71 pg/ml. Se practicó una coronariografía que no mostró lesión en las arterias coronarias epicárdicas, mientras que la ventriculografía izquierda y el ecocardiograma demostraron acinesia apical con hipercontractilidad de segmentos basales, y una fracción de eyección ventricular izquierda del 42% (método Simpson biplano). Se estableció el diagnóstico de síndrome de takotsubo. La paciente desarrolló insuficiencia cardíaca aguda leve con crepitantes bibasales y ortopnea. El tratamiento consistió en inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y diurético de asa, con excelente evolución clínica y ecocardiográfica. La duración del intervalo QT corregido y los trastornos de la repolarización habían desaparecido al alta hospitalaria (día 12) (Fig. 1B).

Caso clínico 2

Hombre de 81 años, hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a una neumonía adquirida en la comunidad de pronóstico grave. Se solicitó evaluación cardiológica por alteraciones del ECG consistentes en ondas T negativas generalizadas (gigantes en V2-V6 y un notable 707 mS) y alargamiento del intervalo QT corregido (Fig. 2A) a pesar de la retirada previa de los fármacos prolongadores del QT. El paciente se encontraba asintomático desde el punto de vista cardiológico, sin dolor torácico activo ni previo. Presentaba estabilidad hemodinámica (134/71 mmHg, 80 lpm) bajo infusión de noradrenalina en dosis bajas. En la exploración física destacaban únicamente roncus inspiratorios. En el análisis de bioquímica, el perfil iónico era normal y se observó un notable aumento de la troponina de hasta 5.2 ng/ml. La ecocardiografía mostró una disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo con una amplia balonización medio-apical e hiperdinamia de los segmentos basales. Se realizó una angiografía coronaria que no mostró lesiones en las arterias epicárdicas, con diagnóstico final de miocardiopatía de takotsubo. Trece horas más tarde sufrió un paro cardíaco en taquicardia de *torsade de pointes* (Fig. 2B), precedido por una serie de complejos ventriculares prematuros con acoplamiento corto. La situación hemodinámica se deterioró tras episodios sucesivos de taquicardia de *torsade de pointes*, por lo que fue preciso el implante de un marcapasos transitorio para la sobreestimulación, inotrópicos a dosis altas y el implante de un balón de contrapulsación intraaórtico. Finalmente, el paciente evolucionó satisfactoriamente durante los siguientes días y fue dado de alta de la UCI (día +7).

Discusión

Es bien sabido que las mujeres presentan en general intervalos QTc más prolongados que los hombres, presumiblemente debido a una menor corriente de salida de potasio, lo que conduce a unas fases II y III más prolongadas del potencial de acción cardíaco y, por lo tanto, a una ampliación del QTc³. Los registros disponibles señalan el sexo femenino como un factor de riesgo independiente para presentar taquicardias ventriculares polimórficas³, muy probablemente ligado a esta prolongación del intervalo QT que presentan en condiciones basales.

El síndrome de takotsubo es una condición clínica que la mayoría de las veces imita, en términos de

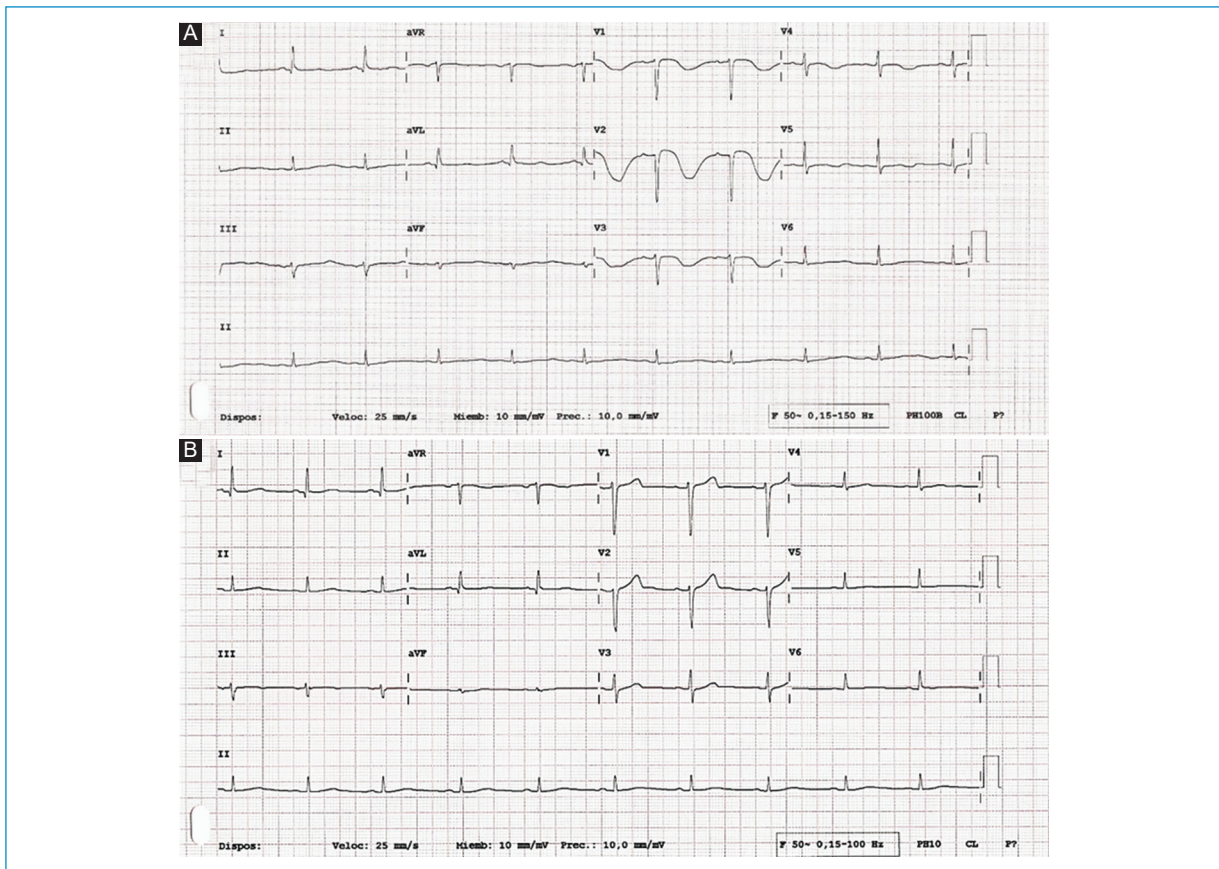


Figura 1. Evolución electrocardiográfica del paciente 1. **A:** ECG en el ingreso. **B:** ECG en el momento del alta hospitalaria (día 12). ECG: electrocardiograma.

sintomatología, ECG y ecocardiografía, a un síndrome coronario agudo, por lo que representa un diagnóstico diferencial desafiante que se basa principalmente en la ausencia de lesión culpable en la coronariografía¹.

La fisiopatología del síndrome de takotsubo es compleja y aún no se ha establecido claramente. Desde la primera descripción de la enfermedad⁴, las catecolaminas parecen desempeñar un papel principal⁵ en su desarrollo, a pesar de que el mecanismo exacto por el cual desencadenan la respuesta cardíaca característica de esta enfermedad todavía no ha sido establecido. Las alteraciones del eje sistema nervioso-corazón parecen influir en gran manera en la génesis de esta enfermedad. Así, se han descrito diferencias anatómicas, funcionales e incluso bioquímicas (elevadas concentraciones plasmáticas de ciertos neurotransmisores, como el neuropéptido Y) que pueden explicar la sobreestimulación del sistema nervioso simpático que presentan estos pacientes y que parece ser clave en la fisiopatología^{1,6}.

Hace décadas, Buschman et al.⁷ describieron la prolongación del intervalo QT y la onda U durante la infusión de catecolaminas. La relación entre la infusión de

catecolaminas y la prolongación del intervalo QTc fue demostrada posteriormente por Saurenmann y Koller⁸ comparando individuos sanos en situación basal, a gran altitud y bajo infusión de isoprenalina. Esta influencia de las catecolaminas en el intervalo QTc tiene especial interés en el síndrome de QT largo hereditario, en el que el ensanchamiento del QT es en particular relevante.

En el contexto del síndrome de takotsubo se han notificado alteraciones marcadas del ECG en más del 90% de los pacientes⁸, incluyendo elevación y descenso del segmento ST, inversión de onda T y QTc prolongado.⁹ En concreto, el ensanchamiento del QTc, que suele ser importante, se ha descrito en más del 50% de los pacientes¹⁰. Se desconoce el mecanismo exacto que explica dicha prolongación. Algunos autores apoyan la teoría de una sobrecarga de calcio intracelular derivada de la descarga adrenérgica¹¹. La duración máxima del intervalo QTc suele aparecer entre 48 y 72 horas después del evento índice¹⁰, y en general las mujeres con síndrome de takotsubo presentan intervalos más prolongados¹².

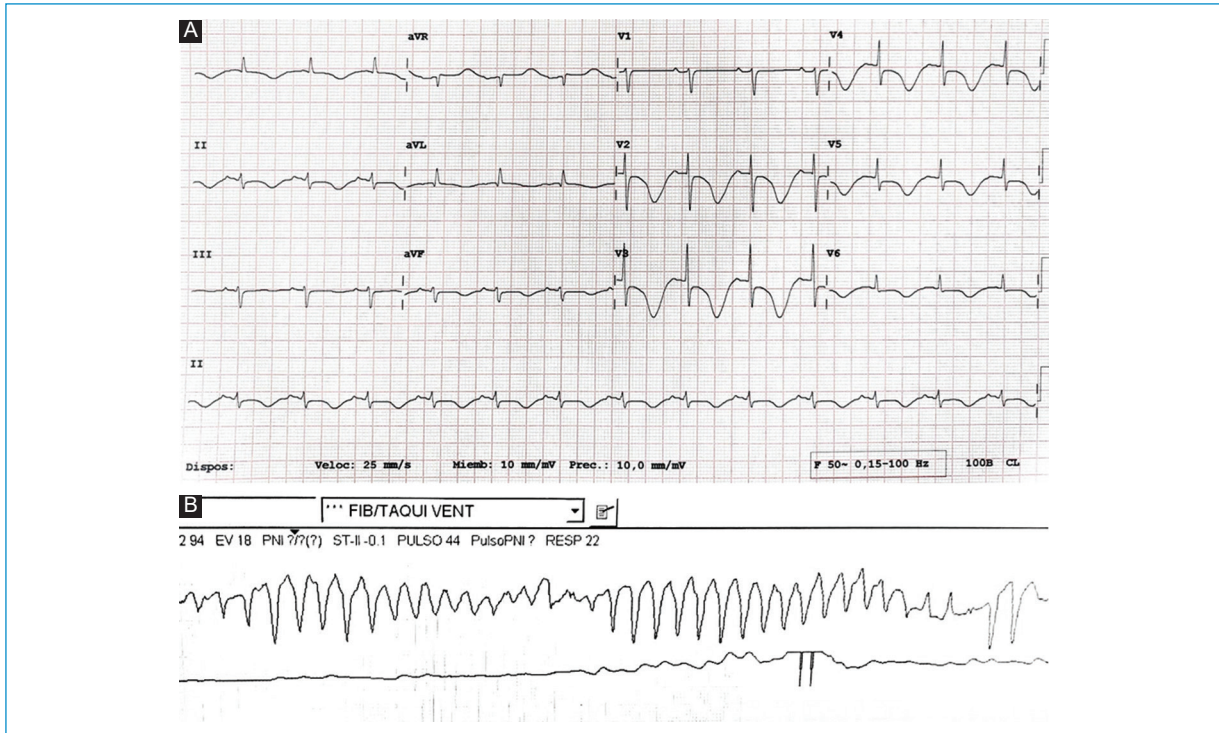


Figura 2. A: ECG del paciente 2 en las horas previas a la parada cardíaca. **B:** ritmo de torsade de pointes en el contexto de QT largo adquirido por síndrome de takotsubo. ECG: electrocardiograma.

A pesar de una etiología poco clara, el papel pronóstico del QTc largo adquirido en este tipo de pacientes es generalmente aceptado, ya que representa un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de arritmias ventriculares, las cuales representan un porcentaje importante de los fallecimientos en el síndrome de takotsubo. Pickham et al.¹³ demostraron que los pacientes con esta enfermedad y prolongación del intervalo QTc tenían hospitalizaciones más largas y un riesgo tres veces mayor de muerte por todas las causas. En un estudio, Santoro et al.¹⁴ encontraron resultados similares, destacando el mal pronóstico relacionado con un intervalo QTc más largo en el momento de la hospitalización. Dada la evidencia, no es sorprendente que el último documento de posicionamiento de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el síndrome de takotsubo incluya un intervalo QTc de 500 ms como factor de riesgo¹.

A pesar del hecho de que el sexo femenino se ha relacionado tradicionalmente con un riesgo aumentado de taquicardia de *torsade de pointes* y muerte súbita cardíaca³, y aunque los hombres con síndrome de takotsubo muestran intervalos QTc más cortos, varios estudios han demostrado una relación entre el sexo masculino y más eventos arrítmicos malignos. En un

estudio retrospectivo que incluyó 24,701 pacientes con dicha enfermedad, Brinjikji et al.¹⁵ encontraron que los varones, después de un análisis multivariado, tenían un 2.07 mayor riesgo de muerte que las mujeres. En el mismo estudio, 686 pacientes (2.8%) presentaron fibrilación ventricular/parada cardíaca, la cual fue más frecuente en los varones (4.1% frente a 2.6%; $p < 0.001$). En una revisión bibliográfica de la prolongación del QTc y el riesgo de taquicardia de *torsade de pointes* en pacientes con síndrome de takotsubo, Samuelov-Kinori et al.¹⁶ informaron de una incidencia del 26.7% de taquicardia ventricular polimórfica en los varones, en contraste con el 5.8% encontrado en las mujeres ($p < 0.01$). A pesar de los posibles sesgos involucrados en una incidencia tan alta de taquicardias helicoidales, el resultado vuelve a destacar el sexo masculino como un factor de riesgo de arritmias ventriculares. Algunos autores¹¹ sugieren que la presentación más agresiva en los varones puede indicar una mayor inestabilidad eléctrica en el sexo masculino.

La explicación detrás de esta preferencia por el sexo masculino no está establecida ni hasta la fecha se han publicado investigaciones al respecto. Una posible razón es que los varones que sufren síndrome de

takotsubo suelen presentar enfermedades coexistentes de gravedad¹⁵, lo que conduce a un estado adrenérgico aumentado y mayores desequilibrios metabólicos. Como autores del presente trabajo, planteamos la posibilidad de que, como las mujeres presentan generalmente intervalos QTc más largos, un aumento desproporcionado en los hombres podría predisponerlos al desarrollo de arritmias ventriculares.

Respecto a la evolución natural, cabe mencionar que en la mayoría de los casos la disfunción ventricular es transitoria y la evolución es favorable. No obstante, hay un porcentaje menor de pacientes que experimentan complicaciones potencialmente fatales, como las ya mencionadas arritmias malignas, *shock* cardiogénico, obstrucción del tracto de salida e incluso ruptura de la pared libre ventricular. No hay ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado posibilidades terapéuticas en esta enfermedad, y de ahí que la recomendación actual sea el tratamiento con betabloqueantes dados los buenos resultados obtenidos en trabajos preclínicos. En vista de la relación antes mencionada de esta enfermedad con alteraciones del sistema nervioso, la psicoterapia y el tratamiento ansiolítico y antidepressivo se han postulado como opciones terapéuticas, pero su beneficio aún está por determinar¹.

Conclusiones

La miocardiopatía de takotsubo representa un escenario desafiante que en general sigue un curso evolutivo benigno. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes desarrolla complicaciones graves, como arritmias ventriculares o parada cardíaca. El sexo masculino y la prolongación del QTc son indicadores bien establecidos de esa población con exceso de riesgo. Se necesita profundizar la investigación sobre el mecanismo que explica la prolongación del QTc y el aumento del riesgo arrítmico en los hombres.

Financiamiento

El presente trabajo no recibió financiamiento por parte de entidades públicas o privadas.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses para declarar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27.
2. Syed FF, Asirvatham SJ, Francis J. Arrhythmia occurrence with takotsubo cardiomyopathy: a literature review. *Europace.* 2011;13(6):780-8.
3. Chorin E, Hochstadt A, Viskin S, Rozovski U, Havakuk O, Baranchuk A, et al. Female gender as independent risk factor of torsades de pointes during acquired atrioventricular block. *Heart Rhythm.* 2017;14(1):90-5.
4. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M, editores. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure.* Tokyo, Japan: Kagakuhyounsha; 1990. p. 56-64.
5. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Kapur N, Klein K, Champion HC, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1320-5.
6. Templin C, Hänggi J, Klein C, Topka MS, Hiestand T, Levinson RA, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2019;40(15):1183-7.
7. Buschmann G, Schumacher W, Budden R, Kühl UG. Evaluation of the effect of dopamine and other catecholamines on the electrocardiogram and blood pressure of rats by means of on-line biosignal processing. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1980;2(6):777-95.
8. Saurenmann P, Koller EA. The ECG changes due to altitude and to catecholamines. *Eur J Appl Physiol.* 1984;53(1):35-42.
9. Previtelli M, Repetto A, Panigada S, Camporotondo R, Tavazzi L. Left ventricular apical ballooning syndrome: prevalence, clinical characteristics and pathogenetic mechanisms in a European population. *Int J Cardiol.* 2009;134(1):91-6.
10. Fang CC, Jao YT, Yi-Chen, Yu CL, Chen CL, Wang SP. Transient left ventricular apical ballooning syndrome: the first series in Taiwanese patients. *Angiology.* 2008;59(2):185-92.
11. Imran TF, Rahman I, Dikdan S, Shah R, Niazi OT, Thirunahari N, et al. QT prolongation and clinical outcomes in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(6):607-11.
12. Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U, et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;166(3):584-8.
13. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med.* 2012;40(2):394-9.
14. Santoro F, Brunetti ND, Tarantino N, Romero J, Guastafierro F, Ferraretti A, et al. Dynamic changes of QTc interval and prognostic significance in takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2017;40(11):1116-22.
15. 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(2):215-21.
16. Samuelov-Kinori L, Kinori M, Kogan Y, Swartzon M, Shalev H, Guy D, et al. Takotsubo cardiomyopathy and QT interval prolongation: who are the patients at risk for torsades de pointes? *J Electrocardiol.* 2009;42(4):353-7.e1.