



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
CARDIOLOGA

**LA RESPUESTA AUTONOMICA ANTE EL RETO ORTOSTATICO DE LOS
PACIENTES CON SINDROME DE TAKOTSUBO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”**

PRESENTA

DRA LILIANA ESTEFANIA RAMOS VILLALOBOS

ASESOR DE TESIS

DR HECTOR GONZALEZ PACHECO

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“IGNACIO CHAVEZ”**

AUTORIZACIONES

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

JEFE DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

DR. HECTOR GONZALEZ PACHECO

SUBJEFE DE URGENCIAS Y UNIDAD CORONARIA – ASESOR

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

DR. JESUS ANTONIO GONZALEZ HERMOSILLO GONZALEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ELECTROCARDIOGRAFIA - ASESOR

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

DRA LILIANA ESTEFANIA RAMOS VILLALOBOS

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CARDIOLOGIA - TESISTA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”

***AL CORAZON , ALMA , ESPIRITU , MENTE , CUERPO Y
A TODOS AQUELLOS QUE LOS HACEN BRILLAR Y SEGUIR
ADELANTE CADA DIA***

INDICE

I.	Información General.....	7
1.1	Título.....	7
1.2	Investigadores.....	7
1.3	Sede.....	7
II.	Antecedentes.....	8
III.	Marco de Referencia.....	10
3.1	Definición.....	10
IV.	Planteamiento del Problema.....	19
V.	Objetivo.....	19
VI.	Hipótesis.....	19
VII.	Diseño.....	20
VIII.	Material y Métodos.....	20
8.1	Universo de estudio.....	20
8.2	Periodo de estudio.....	20
8.3	Criterios de selección.....	20
8.3.1	Criterios de inclusión.....	20
8.3.2	Criterios de exclusión.....	20
8.4	Diagrama General.....	21
8.5	Hoja de captura de datos.....	21
8.6	Calendario.....	22
8.7	Recursos.....	22
8.7.1	Recursos Humanos.....	22
8.7.2	Recursos Materiales.....	23

8.7.3 Recursos Financieros.....	23
IX. Validación de los datos.....	24
X. Presentación de resultados.....	24
XI. Consideraciones éticas.....	24
XII. Resultados.....	25
XIII. Discusión.....	33
XIV. Conclusión.....	37
XV. Referencias Bibliográficas.....	38

I. INFORMACIÓN GENERAL

1.1 Título

La respuesta autonómica ante el reto ortostático de los paciente con síndrome de Takotsubo en el Instituto Nacional de Cardiología.

1.2 Investigadores

2.1 Responsable	Dr. Héctor González Pacheco	Cardiología
	Dr. Jesús Antonio González Hermosillo González	ElectroCardiología
2.2 Principal	Dra. Liliana Estefanía Ramos Villalobos	Residente Cardiología
2.3 Asociados	Biol. Oscar Infante Vázquez	Instrumentación Electromecánica
	Dra. Laura Aline Martínez Martínez	Investigadora en Ciencias Médicas C - Reumatología
	Dr. Francisco Azar Manzur	Ecocardiografía

1.3 Sede

Urgencias, unidad coronaria y departamento de instrumentación electromecánica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

II. ANTECEDENTES

2.1 Sede del proyecto

El Instituto de Cardiología fue fundado por el Maestro Ignacio Chávez con la firme idea de crear “algo más que un hospital para cardíacos”, un lugar en donde se impartiera asistencia médica no sólo de alta calidad científica sino además con calor humano dirigida a una población económicamente débil y necesitada, aunado a esto, se pretendía que dicho Instituto contara con una escuela que fuera un foco de difusión de doctrinas médicas avanzadas. Finalmente, otro de los objetivos era el fomentar la investigación científica, aquella que creara ciencia propia y no se concretara a importar y asimilar la extranjera. En otras palabras “a vivir a tono con el pensamiento científico de hoy, no con el de ayer; y en el concierto universal de las ideas, ser una voz y no un eco”.

A lo largo de sus más de 50 años de vida el Instituto ha contribuido no sólo al fomento de las relaciones amistosas y de colaboración científica entre los cardiólogos de todo el mundo. Su labor de enseñanza en la formación de cardiólogos provenientes de todo el mundo, particularmente de América y algunos países Europeos ha sido permanente y de tradición trascendente. Cerca de 2,500 jóvenes médicos de 60 países, distribuidos en cada continente, han hecho residencias y estancias de estudio en el Instituto. Dos mil de ellos, han hecho entrenamiento de al menos dos años y han obtenido la especialización. Algo más de 900 han sido de México, 750 de Centro y Sudamérica, 250 de Europa y el resto de lugares de Asia, África y Oceanía.

La misión del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, es proporcionar atención cardiovascular de alta especialidad con calidad a la población, preferentemente a la que carece de seguridad social; asimismo, desarrolla investigación de vanguardia y forma especialistas en cardiología y ramas afines. El cumplimiento de estas funciones ha sido un instrumento de ayuda social y humana que pugna por la prevención de las cardiopatías y ayuda a la rehabilitación integral de los enfermos.

Tiene como visión el continuar como una Institución de liderazgo nacional en el campo de la cardiología, con respeto y presencia internacional, siendo un modelo de organización pública que canalice con oportunidad y eficiencia los recursos disponibles para garantizar el cumplimiento de los objetivos institucionales, lo que nos facilitará evolucionar al ritmo de los cambios vertiginosos del entorno internacional.

2.2 Estudios Similares

En España se realizó un registro prospectivo basado en pacientes detectados con el Síndrome de Takotsubo en 23 hospitales durante el 2012-2013, recolectando las características clínicas, analíticas, electrocardiográficas y de imagen, así como los eventos durante el seguimiento, concluyendo que es una enfermedad poco incidental que afecta a mujeres posmenopáusicas, tras una situación estresante psicológicamente, caracterizada por dolor anginoso, sin distribución estacional; no exenta de morbi-mortalidad que conlleva buen pronóstico.¹

En el Minneapolis Heart Institute and Abbott Northwestern Hospital se recolectaron 136 pacientes entre el 2001 al 2008 con el objetivo de definir el espectro clínico y consecuencias de la patología después del evento agudo. Se concluyó que una tercera parte de los pacientes fue de sexo masculino, con estrés desencadenante en un 50% físico y 50% emocional, registrando únicamente en 5 pacientes, mediante resonancia magnética, eventos trombo-embólicos. El 5% presentó recurrencia. Supervivencia del 85% siendo las causas de muerte no cardíacas en un rango de 4 meses a 4.7 años posterior a evento agudo.²

En la ciudad de Córdoba, Argentina en una serie de 32 casos diagnosticados del 2002 al 2012, la edad promedio fue 61 años, el 88% fueron mujeres, y todos se presentaron simulando síndromes coronarios agudos, de los cuales el 37.5% evolucionaron con insuficiencia cardíaca y el 6% desarrollo *shock* cardiogénico. La tasa de recurrencia fue del 25%. Se concluyó que los hallazgos publicados son similares a los del resto de la literatura.³

En el hospital del Príncipe Carlos en Australia se recolectaron 52 casos del 2006 al 2010, analizando la presentación clínica, complicaciones, ecocardiogramas y resonancias magnéticas basales y de seguimiento. Su principal presentación fue el dolor torácico en el 83% con cambios electrocardiográficos diversos, balonamiento apical típico o variante de porción media durante la coronariografía, con un 21% de complicaciones reportadas, finalmente concluyendo que el Takotsubo es una condición reversible con bajas probabilidades de complicaciones y recurrencia.⁴

No hay estudios documentados que midan la respuesta autonómica ante el reto ortostático en el síndrome de Takotsubo.

III. MARCO DE REFERENCIA

3.1. Definición

- *Síndrome de Takotsubo* también conocido como cardiomiopatía de Takotsubo, cardiomiopatía inducida por estrés, síndrome de balonamiento apical y síndrome del corazón roto, es una condición transitoria caracterizada por disfunción ventricular sistólica. ⁵ Reportado desde 1991 acuñándosele dicho nombre debido a la forma y apariencia que adquiere el ventrículo izquierdo al final de la sístole en la fase aguda asemejándose a la red de pesca para los pulpos utilizada en Japón. ⁶

Por varios años el reconocimiento de la enfermedad se confino a Japón pero actualmente es mundialmente conocida además de clasificada por la American Heart Association como cardiomiopatía primaria adquirida. ^{5,7} La cohorte más grande publicada proviene del Nationwide Inpatient Sample (NIS) de los Estados Unidos de América, quienes en el 2008 reportaron que esta patología afecta únicamente al 0.02% de la población, con mayor frecuencia a mujeres postmenopáusicas, siendo el 70% blancas y únicamente el 1% de etnia asiática por lo que esto confirmo que la condición no está restringida a la población japonesa. ⁸ En múltiples series, aproximadamente de todos los pacientes que se presentan en los hospitales con la sospecha de un síndrome coronaria agudo se identifican un 2% con síndrome de Takotsubo. ⁹ Hasta el momento no existe una base de datos que nos reporte las características de esta enfermedad en población mexicana.

Una de las características primordiales del Takotsubo es el ser desencadenado por un factor estresante emocional o físico. Se han reportado múltiples estresores emocionales entre los cuales se encuentra la muerte de una persona amada, un desastre natural, problemas económicos hasta violencia doméstica. Los estresores físicos reportados incluyen enfermedades críticas agudas, estados postquirúrgicos, dolor severo, exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica así como alteraciones del sistema nervioso central. La ausencia de estos factores predisponentes no determina el diagnóstico ya que un tercio de los pacientes este no se identifica. ¹⁰

Hasta la fecha la patogénesis del síndrome aún no se encuentra bien determinada. Se desconoce el la razón por la cual se afectan más las mujeres menopáusicas o porque el ápex y la porción media del

ventrículo izquierdo son las predominantemente afectadas.¹¹ Se han originado varias hipótesis que sugieren que debido a su asociación con factores estresantes físicos y emocionales este pudiera estar inducido por disfunciones secundarias a estimulación catecolaminérgica dando como resultado aturdimiento cardíaco.¹² Los histopatológicos de biopsias miocárdicas tomadas durante la fase aguda del síndrome muestran cambios morfológicos similares a los efectos cardiopáticos inducidos por catecolaminas, los cuales consisten en daño al citoesqueleto, proteínas contráctiles, hipertrofia de los miocitos y edema pero sin datos de necrosis ni muerte celular asociada con lesión isquémica. Existe incremento de la fibrosis asociado con niveles elevados de norepinefrina así como mediadores profibroticos como radicales libres y la angiotensina. Una de las características microscópicas sobresaliente de la patología es la rápida regresión de la fibrosis.¹³ La estimulación de los Beta receptores por los niveles suprafisiológicos de las catecolaminas lleva a alteraciones en las concentraciones de las proteínas reguladoras del calcio obteniendo como resultado depresión de la contractilidad principalmente en el ápex ya que es donde la mayor cantidad de receptores se encuentran.¹⁴ Se ha propuesto que la fisiopatología sea dividida en dos fases siendo la primera caracterizada por liberación de altos niveles de norepinefrina y epinefrina mediante el sistema hipotalámico-pituitario-adrenal en respuesta a un estrés asociado a los niveles de catecolaminas, los cuales se encuentran más elevados a comparación a los presentados en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio, lo cual nuevamente sugiere su contribución en la patología. La segunda fase es la resultante de los niveles circulantes de las catecolaminas ocasionando vasoespasmo multivaso, aturdimiento cardíaco o aumento de la poscarga. Faltan estudios para confirmar con mayor precisión sobre lo último mencionado.^{15,16}

Las manifestaciones clínicas son diversas siendo el dolor torácico el más común reportándose entre un 60 al 100% de los pacientes recolectados en los estudios. Síntomas secundarios como síncope, disnea y paro cardíaco también se encuentran descritos. La insuficiencia cardíaca aguda se presenta en un 45% de la población; y el choque cardiogénico en un 20%.¹⁷

Las anomalías electrocardiográficas como la elevación del segmento ST en la fase aguda con inversión de la onda T subsecuente se presentan con frecuencia por lo que la diferenciación con un infarto agudo de miocardio puede ser todo un reto. Las alteraciones del segmento ST en el Takotsubo a diferencia de la cardiopatía isquémica suelen presentarse en la región apical e inferolateral (DII, DIII, AVF,

AVR, V5 – V6) pero puede llegar a extenderse a otras regiones aunque todavía no se encuentra bien determinado.¹⁸

La elevación de la troponina (pico dentro de las 24 horas), la creatinina kinasa y la creatinina kinasa MB se reportan del 85%, 53% y 38% de los pacientes. La magnitud de la elevación es menor que en la cardiopatía isquémica aguda de tipo infarto con elevación del segmento ST. Este hallazgo refleja lo ya mencionado sobre mayor alteración de la movilidad que necrosis. Contrariamente los niveles de péptido natriurético tipo B se encuentran marcadamente elevados que en los isquémicos agudos. El pico del péptido natri urético ocurre a las 24 horas y se mantiene elevado durante diez días con resolución hasta después de los 3 meses a pesar que las alteraciones de la movilidad ya hubieran remitido.¹⁹

Los instrumentos de apoyo diagnósticos utilizados son varios. El ecocardiograma se utiliza para asistir en el diagnóstico y evaluación de las posibles complicaciones, revelando disminución de la fracción de eyección con hipocinesia o acinesia del segmento medio y apical e hipercinesia del ápex en la mayoría de las veces. En caso de no conocer la anatomía coronaria previo al estudio hace que la diferenciación entre el síndrome y un infarto de miocardio de la pared anterior se dificulte ya que cuentan con las mismas características. En un estudio realizado por Citro y colaboradores, se compararon las alteraciones ecocardiográficas entre el síndrome y el infarto de miocardio anterior concluyendo que las alteraciones de la movilidad regional, basados en la anatomía coronaria, con afectación de 4 territorios contaba con una sensibilidad del 84% y 97% de especificidad para cardiomiopatía de Takotsubo, así mismo la afectación del ventrículo derecho (29% vs 2%, $P < .002$) y la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (16% vs 0%, $P < .011$) fueron más comunes en el Takotsubo.²⁰ La reducción de la fracción de eyección con la que se acompañan las alteraciones de la movilidad es transitoria y su completa recuperación es de la 6ta a la 8va semana posterior al evento agudo, pero pudiendo presentarse tempranamente dentro de los 2 a 3 primeros días. El balonamiento apical es la variante más típica, pero del 17 al 41% presentan la variante atípica que consiste en preservar la función apical con acinesia medioventricular.^{9,5}

La resonancia magnética detecta edema de distribución uniforme a través de todas las paredes, aproximadamente en el 81% de los pacientes, a diferencia que en miocarditis. Tanto el edema como la inflamación, se presentan en ausencia de fibrosis por lo que no hay reforzamiento tardía. Su capacidad

para la detección de trombos es alta. Por lo anterior se ha propuesto pasar a formar parte de los criterios diagnósticos desde el 2013.²¹

La angiografía coronaria se utiliza para descartar lesiones de las arterias coronarias. El hecho de identificar coronarias aparentemente normales no excluye que el mecanismo patológico sea la aterosclerosis, por lo que han surgido varias hipótesis, siendo una de ellas la de la placa ulcerada trombozada con recanalización espontánea, por lo que para su detección se ha incrementado el uso del ultrasonido intravascular así como en pacientes con disfunción ventricular grave con un solo territorio vascular afectado.²²

Hasta el momento no se cuenta con un consenso mundial por lo que los criterios diagnósticos se han propuesto de varios centros, utilizando varias referencias^{6,23} que a continuación se mencionan:

Gothenberg (Sweden)	Italina Network (Italy)	Mayo Clinic (USA)	Basado en RMI (Europa y USA)	Japanese Circulation Society
+ Hipocinesia transitoria, acinesia, o discinesia en segmentos del ventrículo izquierdo con un factor estresante desencadenante (psicológico/físico). + Ausencia de otras condiciones patológicas que pudieran explicar la disfunción regional. + Ligera o nulo incremento de	+Anormalidades típicas y temporales de la movilidad que se extienden a más de una región epicárdica vascular, con recuperación de la funcionalidad dentro de las siguientes 6 semanas. +Ausencia de estenosis coronaria o evidencia angiográfica de ruptura de placa,	+ Discinesia o acinesia temporal de las paredes del ventrículo izquierdo (balonamiento) con dolor torácico. + Cambios electrocardiográficos (inversión de la onda T o elevación del segmento ST). + Ausencia de obstrucciones de las arterias coronarias.	+ Evento cardíaco agudo presentado como dolor torácico y/o disnea. + Disfunción sistólica transitoria con anomalías de la contracción del ventrículo izquierdo (acinesia o discinesia del ápex del ventrículo izquierdo y/o segmentos basales o medioventriculares). + Ausencia de obstrucción significativa (>50%) de las coronarias o	+Balonamiento agudo del ventrículo izquierdo de causa desconocida. + Ventrículo izquierdo adquiere forma de Takotsubo (Trampa japonesa para pulpos). + Resolución casi total de la acinesia en la mayoría de los pacientes al mes de evolución.

niveles de troponina.	<p>disección, trombosis o espasmo.</p> <p>+ Alteraciones nuevas y dinámicas del segmento ST o inversión de la onda T.</p> <p>+ Bloqueo de rama izquierda del haz de His permanente o temporal.</p> <p>+ Elevación ligera de biomarcadores cardiacos.</p> <p>+ Exclusión clínica y/o instrumental de miocarditis.</p> <p>+ Mujeres post menopáusicas. (Opcional).</p> <p>+ Antecedente de evento previo estresante (Opcional).</p>	+ Ausencia de miocarditis o feocromocitoma.	<p>evidencia de ruptura de placa por angiografía.</p> <p>+ Alteraciones electrocardiográficas (inversión de la onda T o elevación del segmento ST).</p> <p>+ Elevación ligera de los niveles de troponina.</p> <p>+ Ausencia de feocromocitoma.</p> <p>+ Ausencia de miocarditis o patrón isquémico en el reforzamiento tardío de gadolinio de la resonancia magnética.</p>	<p>+ La anomalía de la contracción ocurre principalmente en el ventrículo izquierdo, pero en ocasiones puede afectar el ventrículo derecho.</p> <p>+ Se puede observar obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo.</p> <p>+ Ausencia de estenosis orgánica significativa o espasmo coronario, enfermedad cerebrovascular, feocromocitoma o miocarditis viral o idiopática.</p>
-----------------------	---	---	---	--

El pronóstico a su inicio se había reportado ser más favorable comparado con la cardiopatía isquémica, pero los estudios recientes demuestran que la mortalidad a corto y largo plazo es más alta de lo que se pensaba. La prevalencia de la mortalidad pre-hospitalaria se desconoce, pero no debe de ser infra estimada, ya que la mortalidad durante la fase aguda en pacientes hospitalizados es del 4 – 5% o sea igual que la cardiopatía isquémica. A pesar que la recuperación de la función ventricular y la ausencia de

enfermedad coronaria son de gran importancia, la mortalidad posterior a la hospitalización es notablemente alta a comparación de la población sana.² En los estudios de cohorte más grandes se ha reportado una mortalidad intrahospitalaria del 2.2% en Alemania y Austria, 2.6% en Italia, 4.2% en USA, 6.8% en Japón y 4.5% en un metanálisis final.⁶ En Japón se ha reportado que el Síndrome de Takotsubo secundario a hospitalización por agudización de enfermedades existentes (Malignidad, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades agudas e infecciones) se asocian a una mortalidad mayor que cuando el desencadenante se presenta en un ambiente extra hospitalario (odds ratio 2.02, 95% CI 1.43–2.85).²⁴ Una de las principales complicaciones es la falla de bomba llegando a presentar choque cardiogénico del 9-20% de los pacientes ²⁵; secundariamente las arritmias como la fibrilación y flutter auricular, bloqueo atrioventricular y taquicardia o fibrilación ventricular. Se puede complicar con la formación de trombos murales del 2 a 5% ²¹ debido a la sobre activación de la función plaquetaria y los factores de coagulación secundarios a la activación simpática así como a las alteraciones el flujo por los trastornos de la movilidad.²³ El riesgo estimado de eventos trombo-embolicos es mayor al 33.3%. ²⁶ La ruptura ventricular es una complicación rara pero se encuentra reportada.²⁷

La recurrencia del síndrome es del 0 al 22% con predominancia en sexo femenino y en menores de 50 años. Se cree que la recurrencia es en este grupo de edad sea debido a que el factor desencadenante es más repetitivo que en mayores de 50 años. Hasta el momento no hay evidencia de que exista tratamiento que prevenga la recurrencia.⁶ No existe la suficiente evidencia que justifique continuar con tratamiento para falla cardíaca después de que la disfunción sistólica ventricular mejora o remite. Existe la teoría que los betabloqueadores pueden prevenir la recurrencia del Takotsubo sin embargo, los pacientes ya premedicados con el fármaco se ha demostrado que presentan el síndrome de la misma forma que los que no lo toman. Por lo anterior se concluye que el uso prolongado de los inhibidores del IECA y de los betabloqueadores después del evento agudo no se debe de considerar. En caso de presentar más de 2 recurrencias se debe intervenir primeramente en identificar los eventos desencadenantes y secundariamente la utilización de estos fármacos. ^{2,20}

La mayoría de los casos no presentan complicaciones por lo que pueden ser manejados únicamente con seguimiento. Es razonable tratar a los pacientes que quedan con disfunción sistólica con beta bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina por 1 a 3 meses o hasta su

remisión. No se ha comprobado que existe beneficio en continuar esta farmacología una vez revertido el cuadro de disfunción. En los casos complicados con insuficiencia cardíaca o choque cardiogénico es esencial determinar si es secundario a disfunción contráctil o es por obstrucción del tracto de salida. En caso de ser por disfunción sistólica el manejo es a base de inotrópicos y en caso de ser refractario se sugiere la utilización del balón de contra pulsación. No se ha establecido el manejo para la obstrucción del tracto de salida. Se deben de utilizar los betabloqueadores cuidadosamente ya que pueden alargar un poco más el QT. Debido a lo ya mencionado existe la posibilidad de que se forme un trombo intraventricular por lo que se debe de utilizar infusión de heparina y anticoagulantes orales.²³ No existen estudios controlados que apoyen la utilización de sustitución hormonal como manejo a pesar de la probable asociación con la patología.²⁸

- *Sistema nervioso autónomo* es el sistema encargado de regular las funciones inconscientes e involuntarias de los órganos. Se compone de un parasimpático y de simpaticoadrenal. La acetilcolina es el compuesto efector del sistema parasimpático así como la noradrenalina lo es del simpaticoadrenal. El hipotálamo integra las funciones autónomas y neuroendocrinas constituyendo un centro importante para la homeostasis. Realiza estas acciones bajo la influencia de la corteza y del sistema límbico. El hipotálamo controla al sistema autónomo mediante la hipófisis y glándulas endocrinas.²⁹

- *Métodos para valorar la actividad del sistema nervioso autónomo* son diversas siendo una de ellas el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca latido a latido se puede convertir en una serie de tiempo (tacograma) integrada por la duración entre ondas R consecutivas en el electrocardiograma (Intervalo R-R). El registro de la frecuencia cardíaca latido a latido forma una serie de tiempo integrada por los intervalos entre pulsos cardíacos consecutivos, y si estos son sinusales normales se denominan intervalos NN. El análisis directo de las series temporales es el medio más simple para medir la variabilidad, por ejemplo mediante medidas estadísticas de la variación como la desviación estándar o el histograma. De acuerdo a la Sociedad Europea de Cardiología y la de Electrofisiología de Estados Unidos las desviaciones estándar de los intervalos NN (SDNN) se deben calcular por periodos cortos de 5 minutos o largos de 24 horas. Otra medida de la variación estimada en el dominio del tiempo son el número de pares de intervalos NN adyacentes cuya diferencia sea mayor que 50ms^c (NN50) y la proporción de intervalos NN que difieran en más de 50ms, o NN50 dividido por el total de numero de

intervalos NN (pNN50). El umbral de 50ms es un punto de cohorte arbitrario.³⁰ Lo anterior es de importancia ya que se encuentra documentado que la variabilidad de la frecuencia cardiaca global medida con análisis en el dominio de tiempo presagia peor pronóstico o riesgo de aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca y miocardiopatía dilatada.^{31,32}

El análisis espectral permite apreciar las contribuciones de cada onda senoidal al total de la variación de la señal en función de su frecuencia, proporciona una evaluación de la potencia (amplitud de las ondas) de las frecuencias que contribuyen a la señal subyacente.³³ Así, el espectro de potencia se puede ver como una interpretación diferente de la serie de datos, donde la transformación permite obtener su representación del dominio del tiempo en el de las frecuencias y viceversa.³⁴ Con ello, en el tacograma de la frecuencia cardiaca se presentan variaciones en al menos dos periodicidades, una que se atribuye a la actividad simpática y otra de la actividad vagal. La frecuencia baja (LF) de 0.04 a 0.15 Hz que corresponde al simpático y la frecuencia alta (HF) de 0.15 a 0.4 Hz a la del vagal. En un sujeto normal la relación LF/HF se incrementa en ortostatismo en comparación del decúbito y es una medida del balance simpaticovagal.²⁹ Para la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se utilizan varias técnicas, una de las principales es el reto ortostático.

- *Reto ortostático* es una prueba no invasiva, que consiste en la valoración de los cambios en la respuesta del sistema nervioso autónomo hasta su estabilización de estar acostado a ponerse de pie. Al inicio de la prueba el paciente se encuentra en decúbito durante cierto tiempo midiéndose la presión arterial y la frecuencia cardiaca, posteriormente se pone en posición de pie (reto ortostático) provocando con esto una redistribución de la sangre disminuyendo el retorno venoso al corazón y el gasto cardiaco. La respuesta se divide en la inmediata siendo la respuesta normal la aceleración de la frecuencia cardiaca (10 latidos / minuto) sin cambios o con caída de la presión arterial sistólica de 10mmHg y aumento de la presión arterial diastólica de 10mmHg, una fase de estabilización de 1 a 2 minutos y la ortostasis prolongada de hasta más de 5 minutos. El cociente de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (LF/HF) normal aumenta por lo menos 1.04 pero el incremento disminuye con la edad.³⁵

Se ha visto que las mujeres presentan una respuesta menos apropiada a los cambios posturales que los hombres, demostrando que la modulación autonómica cardiaca es predominantemente vagal.³⁶ La respuesta autonómica simpática suele prevalecer en el hombre hasta ante de los 50 años y en las mujeres el parasimpático, ya que después de esta edad se suelen igualar haciendo, en el caso de las

mujeres, que la probabilidad de cursar con enfermedad coronaria sea más alta.³⁷ A pesar de lo anterior la concentración de las catecolaminas se ha visto que incrementa con la edad por lo que el LF/HF se modifica ligeramente con la edad después de los 60 años, pero aún se requieren más estudios que lo demuestren.³⁸

Cuando existe una respuesta autonómica desbalanceada caracterizada por una sobreestimulación simpática y una hipoactividad parasimpática se puede predecir un incremento en la morbilidad y mortalidad dependiendo de la patología.³⁹ En el síndrome de Takotsubo se ha demostrado que existe predominio de la actividad simpática⁴⁰ pero esto no se ha evaluado, hasta el momento, con el reto ortostático en el seguimiento de estos pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Takotsubo es una patología de origen oriental la cual en la actualidad es internacionalmente conocida, pero hasta el momento no se tiene bien documentada las características clínicas, diagnósticas y pronósticas en la población mexicana y su similaridad con las presentadas universalmente, ya que solo existen reportes aislados de la patología sin existir una base de datos o una recolección de casos, por lo cual es de gran importancia la realización de la misma principalmente con fines terapéuticos, preventivos y su relación con otras patologías.

Debido a que se encuentra descrito como parte de las probables hipótesis del origen y etiología del síndrome de Takotsubo la sobreactividad simpática, se propone a valorar esta mediante el reto ortostático y la variabilidad de la frecuencia cardiaca como reflejo de la respuesta autonómica.

V. OBJETIVO

PRIMARIO: valorar mediante el reto ortostático la variabilidad de la frecuencia cardiaca como reflejo de la respuesta autonómica.

SECUNDARIO: Recolectar y analizar las características clínicas, electrocardiográficas e imagenológicas entre ellas el ecocardiograma, resonancia magnética y coronariografía, en el evento agudo así como la evolución posterior a este en los pacientes con Síndrome de Takotsubo hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo de 2006 – 2014.

VI. HIPÓTESIS

El Síndrome de Takotsubo es una patología de baja prevalencia en la población mexicana pero que cumple los criterios y características documentadas en la literatura internacional teniendo una evolución favorable y reversible.

El síndrome de Takotsubo debido a la probable sobreactividad adrenérgica puede estar asociado a la pérdida del equilibrio simpático-vagal manifestada en el reto ortostático.

VII. DISEÑO

Estudio longitudinal, descriptivo, observacional

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Universo de estudio

Pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Takotsubo o sinónimos hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología. Ignacio Chávez.

8.2 Periodo de estudio

Enero 2006 – Diciembre 2014.

8.3 Criterios de selección

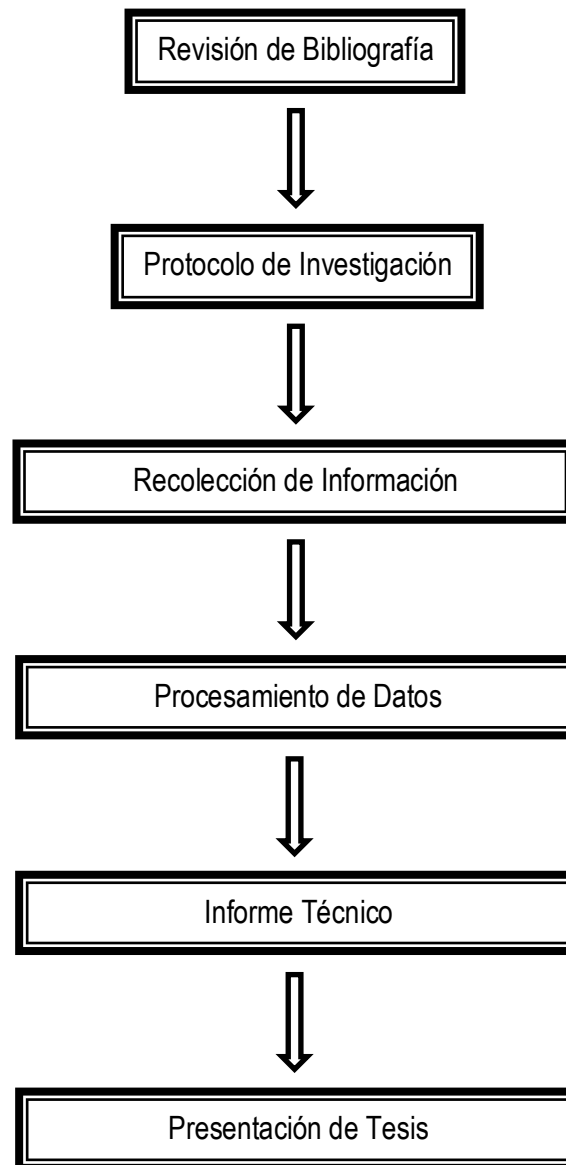
8.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados con el diagnóstico de Síndrome de Takotsubo o sinónimos en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Hombres y mujeres.
- Mayores de 18 años
- Expediente clínico legible y completo.

8.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos del Síndrome de Takotsubo.

8.4 Diagrama general



8.5 Hoja de captura de datos (tomada de la hoja de excel)

ANEXO 1

8.6 Calendario

Cronograma de actividades								
Actividad	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Revisión bibliográfica	X							
Elaboración de protocolo	X	X						
Obtención de la información			X	X	X	X		
Procesamiento y análisis de los datos					X	X	X	
Elaboración del informe técnico final						X	X	X
Presentación de tesis								X

Fecha de inicio	1 de Diciembre de 2014
Fecha de terminación	1 de Julio de 2015

8.7 Recursos

8.7.1 Recursos Humanos

Nombre del investigador	Actividad asignada	Horas a la semana que dedica
Dra. Lilibiana Estefanía Ramos Villalobos	Elaboración de la tesis, intervención y seguimiento a los pacientes.	20 hrs.

Dr. Héctor González Pacheco	Asesoría de tesis	4 hrs
Dr. Jesús Antonio González Hermosillo González	Asesoría de tesis	2 hrs
Dra. Laura Aline Martínez Martínez	Análisis estadístico y apoyo en la elaboración de la tesis.	5 hrs.
Biol. Oscar Infante Vázquez	Instrumentación Electromecánica	2 hrs.
Dr. Francisco Azar Manzur	Apoyo ecocardiográfico	1 hr.

8.7.2 Recursos materiales

- Expedientes clínicos
- Computadora
- Impresora
- Hojas blancas
- Carpeta
- Perforadora
- Pluma
- Finometer Pro de Finapres Medical Systems. Se realizó con el protocolo de 6 minutos en decúbito y 6 minutos en ortostatismo pasivo con registro continuo de la presión arterial y frecuencia cardiaca.

8.7.3 Recursos financieros

Este protocolo será financiado con recursos de los investigadores. No cuenta con ningún apoyo económico.

IX. VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Para el procesamiento estadístico, se utilizaron el programa SPSS versión 17.0 (IBM SPSS; Estados Unidos) y el paquete multimedia Office 2010 (Microsoft; Estados Unidos). Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o mediana (intervalo), en función de su distribución y su dispersión. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las variables. El estudio es descriptivo. Las comparaciones entre variables fueron los parámetros ecocardiográficos al momento del episodio agudo de Takotsubo y el ecocardiograma de seguimiento con la prueba de rangos de Wilcoxon , por un lado , mientras que a la maniobra ortostático se utilizó la prueba de t pareada. En el análisis estadístico se consideró alcanzada la significación con un valor bilateral de $p < 0.1$ en consideración de tratarse de una prueba piloto.

X. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Para las variables cualitativas comprendidas en los datos del protocolo se representaran mediante tablas descriptivas (medidas de tendencia central). Para las variables cualitativas se realizará estadística descriptiva y se representarán mediante tablas.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

- a. Este protocolo será realizado de acuerdo a las regulaciones establecidas en la Declaración de Helsinki (última versión: 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008). Así mismo, se apega a las guías de la Conferencia Internacional sobre Armonización y a las Buenas Prácticas Clínicas.
- b. De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación en el apartado de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos (Art. 17) se considera categoría I por ser una investigación sin riesgo.

XII. RESULTADOS

Se obtuvo en el periodo de Enero del 2006 a Diciembre del 2014 un total de 11 pacientes siendo el 100% femeninas con una edad media de 65.5 años. Ninguna de ellas con evidencia de haber cursado con patología coronaria previamente. La **Tabla 1** detalla el perfil epidemiológico de las pacientes.

TABLA 1. PERFIL EPIDEMIOLOGICO GENERAL DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE TAKOTSUBO

VARIABLE	NUMERO	MEDIA	DESVIACION ESTÁNDAR
<i>Edad (Años)</i>	11	65.55	11.84
<i>Género (Femenino)</i>	11	2	0
<i>Tabaquismo</i>	11	1.55	0.522
<i>Diabetes Mellitus</i>	11	1.64	0.505
<i>Hipertensión Arterial</i>	11	1.55	0.522
<i>Dislipidemia</i>	11	1.91	0.302
<i>Hipotiroidismo</i>	11	1.82	0.405
<i>Otras Comorbilidades *</i>	11	5.09	2.25
<i>Síndrome Coronario Previo</i>	11	0	0

* Patología gastrointestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide y cistitis crónica.

En la **Tabla 2** se muestran las 7 pacientes que acudieron a su control de valoración, analizándoseles la variabilidad de la frecuencia cardiaca tanto en ortostatismo como en clinostatismo. En la parte superior de la tabla 2 se muestran los resultados en clinostatismo donde se manejó un intervalo RR mínimo de 523.7, máximo de 1232.6, promedio de 854.66 ± 240.70 y con un LF/HF de 1.40 ± 2.01 . En la parte inferior en ortostatismo con un intervalo RR mínimo de 499.7, máximo de 1052.5, promedio de 807.03 ± 205.35 y con LF/HF de 0.75 ± 0.53 . Por lo anterior existe variabilidad de la frecuencia cardiaca (Intervalo RR) entre el clinostatismo y el ortostatismo estadísticamente significativa ($p = 0.0957$) pero a pesar de esto no se demuestran cambios en el cociente simpaticovagal el cual no se incrementa de forma fisiológica ante el reto ortostático.

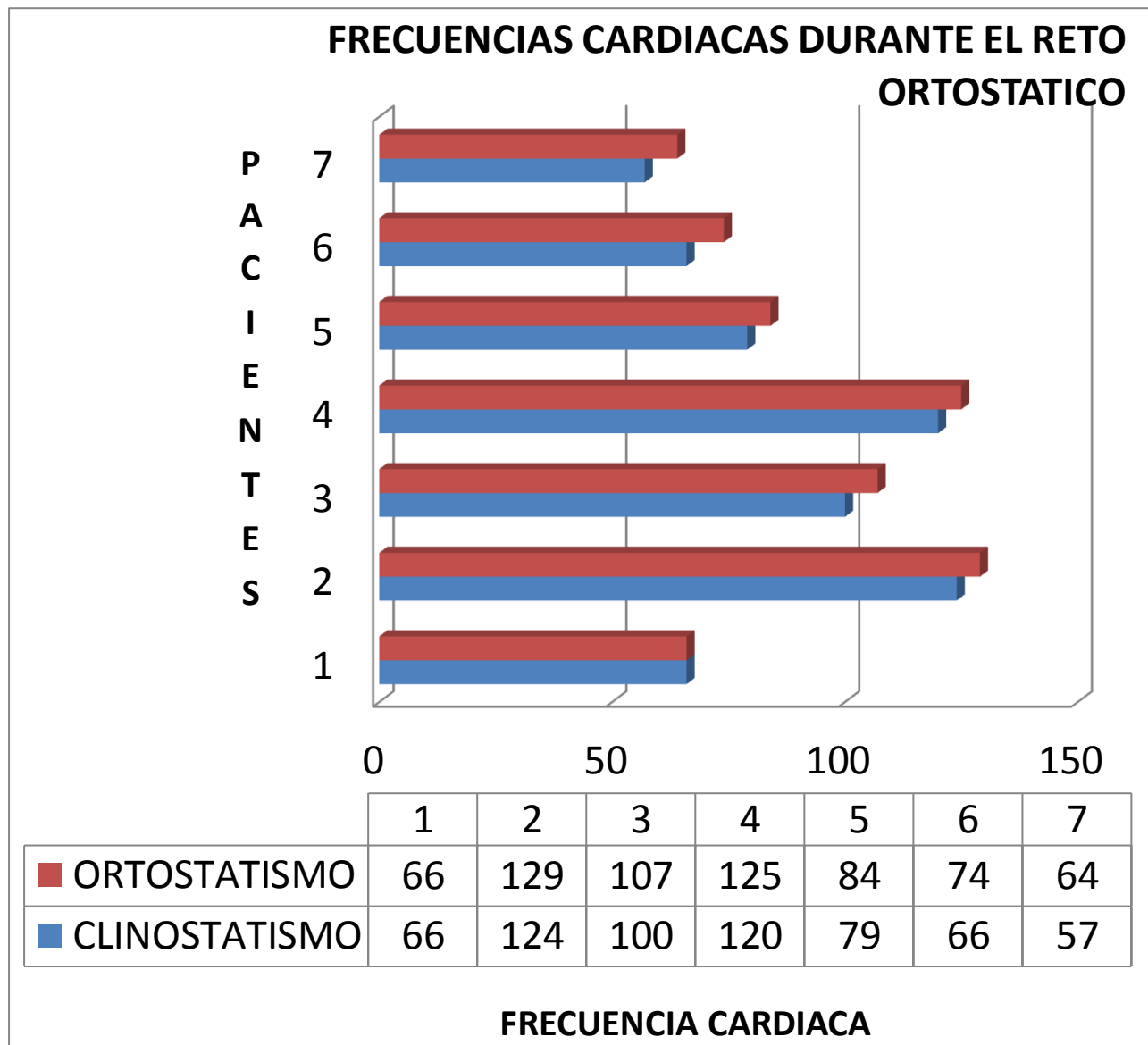


TABLA 2. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y COCIENTE SIMPATICOVAGAL

CLINOESTATISMO									
ARCHIVO	EDAD	RR (ms)	SDNN (ms)	pNN50 (%)	LF		HF		LF/HF
					Poder (%)	Poder (n.u.)	Poder (%)	Poder (n.u.)	
1	72	1006.2	37.2	20.5	24.6	40.1	36.7	59.8	0.670
2	76	523.7	10.4	0.0	47.5	84.3	8.0	14.4	5.932
3	92	633.3	11.7	0.0	24.6	30.6	55.6	69.2	0.442
4	84	794	12.0	0.0	31.8	52.1	29.0	47.4	1.099
5	81	806.6	33.0	20.9	29	31	64.1	68.6	0.452
6	64	986.2	24.4	5.0	19.0	38.6	30.2	61.3	0.630
7	53	1232.6	49.9	26.7	16.4	35.9	29.2	64.0	0.561
Total	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mínimo	53.0	523.7	10.4	0.0	16.4	30.6	8.0	14.4	0.4
Máximo	92.0	1232.6	49.9	26.7	47.5	84.3	64.1	69.2	5.9
Promedio	74.57	854.66	25.51	10.44	27.56	44.66	36.11	54.96	1.40
Desv. Estándar	13.04	240.70	15.22	11.77	10.27	18.91	18.65	19.31	2.01
ORTOSTATISMO									
ARCHIVO	EDAD	RR (ms)	SDNN (ms)	pNN50 (%)	LF		HF		LF/HF
					Poder (%)	Poder (n.u.)	Poder (%)	Poder (n.u.)	
1	72	1022.3	43.8	28.3	18.5	34.4	35.1	65.4	0.526
2	76	499.7	8.3	0.0	50.7	62.6	29.9	36.9	1.697
3	92	612.0	18.6	2.7	14.2	15.8	74.3	83.0	0.191
4	84	762.5	13.5	0.0	24.0	54.5	19.9	45.3	1.204
5	81	785.9	33.6	20.7	18.1	28.3	45.2	70.7	0.401
6	64	914.3	26.8	3.4	22.9	29.6	54.3	70.3	0.421
7	53	1052.5	39.4	11.2	24.8	45.4	29.9	54.6	0.831
Total	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mínimo	53.0	499.7	8.3	0.0	14.2	15.8	19.9	36.9	0.2
Máximo	92.0	1052.5	43.8	28.3	50.7	62.6	74.3	83.0	1.7
Promedio	74.57	807.03	26.29	9.47	24.74	38.66	41.23	60.89	0.75
Desv. Estándar	13.04	205.35	13.41	11.15	12.06	16.33	18.39	16.08	0.53
Prueba de T		0.0957	0.7419	0.7306	0.3770	0.1794	0.4483	0.1855	0.3254

La **Tabla 2.2** nos muestra las frecuencias cardiacas máximas de las pacientes durante el reto ortostático. No se observó una elevación mayor a los de 10 latidos por minuto durante el ortostatismo en ninguno de los casos lo que sugiere una actividad atenuada del simpático.

TABLA 2.2



En **Tabla 2.2** se encuentra dividida en dos columnas principales mostrando las presiones arteriales sistólicas y diastólicas con subdivisiones de las presiones medias con desviación estándar en clinostatismo y ortostatismo de cada una de las pacientes durante el reto ortostático.

TABLA 2.2	PRESIONES ARTERIALES SISTOLICAS (mmHg)				PRESIONES ARTERIALES DIASTOLICAS (mmHg)			
	CLINOSTATISMO		ORTOSTATISMO		CLINOSTATISMO		ORTOSTATISMO	
PACIENTE	media	SD	media	SD	media	SD	media	SD
1	125.9	± 9.92	124.4	± 8.95	59.1	± 3.27	63.8	± 3.55
2	113.5	± 6.24	132.2	± 7.75	64.2	± 3.85	70.3	± 4.02
3	150.3	± 8.85	162.5	± 8.06	75.1	± 4.25	84.6	± 3.21
4	153.3	± 7.58	174.7	± 8.35	69.5	± 3.28	82.8	± 3.70
5	162.7	± 14.40	135.8	± 40.25	76.8	± 6.83	66.7	± 12.79
6	102.7	± 5.31	103.6	± 4.77	65.0	± 2.14	69.9	± 1.71
7	120.3	± 6.93	112.9	± 3.81	52.0	± 6.47	63.9	± 2.75
TOTAL	7	7	7	7	7	7	7	7
PROMEDIO	132.68	8.46	135.15	11.70	65.94	4.298	71.69	4.53
DESV. ESTANDAR	± 22.75	± 3.04	± 25.58	± 12.73	± 8.74	± 1.73	± 8.58	± 3.71
Valor de P	0.711				0.098			

En la **Tabla 3** se muestran las características con las cuales las pacientes llegaron al servicio de urgencias. El síntoma pivote para acudir a valoración fue la presencia de angina (72%), edema pulmonar (9%) e hipotensión arterial (9%). En el electrocardiograma de ingreso se encontró elevación del segmento ST en el (72%) de localización anterior extenso (45%), anteroapical (18%) y anteroseptal (9%), por lo que el diagnóstico de ingreso en la mayor parte de los casos fue cardiopatía isquémica de tipo infarto de miocardio con elevación del ST. El síndrome de Takotsubo fue el diagnóstico de ingreso únicamente en dos casos. La clase funcional de ingreso fue variante encontrando el (45%) I, (18%) II, (18%) III y (18%) IV. Una de las dos pacientes que ingresaron con clase funcional IV presentó taquicardia ventricular. Todas fueron llevadas a coronariografía a su ingreso sin encontrar lesiones significativas. En la ventriculografía realizada en un (82%) se observó discinesia, acinesia e hipocinesia apical con hipercinesia de los segmentos basales. Se realizó resonancia magnética en 9 pacientes corroborando las alteraciones de la movilidad obteniendo una fracción de eyección media de $45.52\% \pm 12.55\%$.

TABLA 3. CARACTERISTICAS DE INGRESO (N=11)	
SINTOMAS	
<i>Angina Típica</i>	8 (72%)
<i>Dolor epigástrico</i>	1 (9%)
<i>Bradicardia / Hipotensión</i>	1 (9%)
<i>Edema pulmonar</i>	1 (9%)
<i>Sincope</i>	1 (9%)
<i>Arritmias (Taquicardia Ventricular)</i>	1 (9%)
CLASE FUNCIONAL NYHA	
<i>I</i>	5 (45%)
<i>II</i>	2 (18%)
<i>III</i>	2 (18%)
<i>IV</i>	2 (18%)
ELECTROCARDIOGRAMA	
<i>Ritmo sinusal</i>	11 (100%)
<i>Elevación del segmento ST</i>	8 (72%)
- <i>Anterior Extenso</i>	5 (45%)
- <i>Anteroapical</i>	2 (18%)
- <i>Anteroseptal</i>	1 (9%)
<i>Sin elevación del segmento ST</i>	3 (27%)

<i>Inversión de la onda T</i>	5 (45%)
CORONARIOGRAFIA	
<i>Con lesiones significativas</i>	0
<i>Sin lesiones significativas</i>	11 (100%)
VENTRICULOGRAFIA	
<i>Discinesia Apical</i>	4 (44%)
<i>Discinesia Anteroapical</i>	2 (22%)
<i>Acinesia apical</i>	1 (11%)
<i>Hipocinesia apical</i>	1 (11%)
<i>Hipercinesia Inferior</i>	5 (55%)
<i>No realizada</i>	2 (18%)
RESONANCIA MAGNETICA	
<i>Realizada</i>	9 (81%)
<i>No realizada</i>	2 (18%)
<i>FEVI</i>	45.52% ± 12.55%
<i>Hipocinesia tercio medio y apical anterior</i>	5 (55%)
<i>Acinesia antero apical</i>	4 (44%)
<i>Discinesia anterior</i>	1 (11%)

En la **Tabla 4** se muestran las pruebas complementarias analíticas destacando los niveles de troponina con media de 5.47 ± 4.07 ng/mL.

TABLA 4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ANALITICAS			
VARIABLE	NUMERO	MEDIA	DESVIACION STANDAR
<i>Hemoglobina</i>	11	11.982	1.7308
<i>Hematocrito</i>	11	36.027	5.0381
<i>Leucocitos</i>	11	11.909	7.9715
<i>Plaquetas</i>	11	277.091	90.6702
<i>Creatinina</i>	11	.718	.1250
<i>Glucosa</i>	11	143.818	46.7970
<i>Nitrógeno Ureico en Sangre</i>	11	14.636	5.3902
<i>INR</i>	10	1.1230	.11470
<i>Tiempo de Protrombina</i>	11	13.682	1.7899
<i>Tiempo Tromboplastina</i>	8	41.013	19.4348

<i>Parcial</i>			
<i>Aspartato Aminotransferasa</i>	11	77.682	106.3412
<i>Deshidrogenasa Láctica</i>	11	549.773	420.3840
<i>Creatina Fosfoquinasa</i>	11	249.364	166.2073
<i>Creatina Fosfoquinasa MB</i>	11	20.157	13.1322
<i>Troponina</i>	11	5.472	4.0558
<i>Péptido B Natriurético</i>	7	6770.286	9503.7887
<i>Proteína C Reactiva</i>	9	82.959	73.8522

Los factores desencadenantes, **Tabla 5**, de predominio emocional con un 18% secundarios a fallecimiento de un familiar y al inicio de un procedimiento medico invasivo. En un 9% se presentó con el reposo, pospandrio y durante una reunión de trabajo. Estrés emocional no especificado en el 27%.

TABLA 5. FACTORES DESENCADENANTES (N=11)	
Fallecimiento de un familiar	2 (18%)
Durante la realización de procedimiento medico invasivo *	2 (18%)
Evento laboral	1 (9%)
Estrés emocional no especificado	3 (27%)
En evento infeccioso **	1 (9%)
Pospandrial	1 (9%)
Reposo	1 (9%)

* Endoscopia / Inducción anestésica para cirugía estética

** Choque séptico secundario a absceso renal derecho.

La **Tabla 6** señala las diferencias eco cardiográficas principalmente respecto a la fracción de expulsión y contracción segmentaria tanto al ingreso como durante su seguimiento. Al ingreso se documentó una fracción de expulsión media del 42.73% con predominio de acinesia a nivel apical y pared anterior. Durante el seguimiento con mejoría de la fracción de expulsión con media del 62.86% con remisión al 100% de las alteraciones de la contracción segmentaria.

TABLA 6. COMPARACION ECOCARDIOGRAFICA INGRESO - SEGUIMIENTO							
VARIABLE	INGRESO			SEGUIMIENTO			P
	NUMERO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	NUMERO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	
FEVI	11	42.73	8.979	7	62.86	6.122	0.018
TAPSE	6	22.67	4.457	7	24.57	3.552	0.144
PSAP	8	32.13	6.357	7	25.57	11.028	0.91

La media de seguimiento de los pacientes fue de 52.29 meses. Durante el seguimiento no se documentaron arritmias, rehospitalización por cualquier causa en el Instituto, recurrencia tanto de síntomas ni del diagnóstico de síndrome de Takotsubo. Se documentó la muerte de la paciente cuyo factor desencadenante y primario era el choque séptico atribuyéndosele a este mismo como la causa de muerte. **Tabla 7.**

TABLA 7. SEGUIMIENTO Y MORTALIDAD (N=11)	
Seguimiento en meses	52.29 ± 30.70
Muertes	1 (9%) *
Arritmias documentadas	0
No acudieron a consulta externa	3 (27%)
Re-hospitalización en el Instituto	0
Recurrencia del Síndrome de Takotsubo	0
Recurrencia de Síntomas	0
Clase Funcional (NYHA)	
- I	7 (63%)
- II	0
- III	0

* Secundaria a choque séptico (factor desencadenante)

XIII. DISCUSION

Esta serie es la primera que existe sobre pacientes con el diagnóstico de síndrome de Takotsubo del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y aparentemente también a nivel nacional.

A pesar de la limitación que impone una enfermedad con una incidencia baja en nuestro país, los datos recolectados en esta base dan una idea aproximada de la epidemiología en nuestra población. Las características de los pacientes son muy superponibles a los de otras series extranjeras, predominando el género femenino de edad posmenopáusica con tabaquismo positivo. Llama la atención que en la literatura¹¹ no se menciona la hipertensión arterial como factor predisponente para la patología pero en nuestra base fue el segundo factor después del tabaquismo y solo una paciente con dislipidemia. En las pacientes en las que fue identificado un estrés desencadenante predominó, tal como ya se encuentra documentado⁸, el de tipo emocional como lo son el fallecimiento de un familiar, una junta laboral y en tres casos no fue especificado. Los estresores físicos estuvieron relacionados a procedimientos intervencionistas como la inducción anestésica por cirugía estética, la realización de endoscopia y en el último caso por choque séptico de foco urinario. En el 36% de nuestra población no se identificó un factor estresante lo cual también se encuentra registrado en la base de datos australiana⁴ en donde el 30% tampoco lo presentaron, a pesar de que en la mayoría de las cohortes se muestra un factor desencadenante. El síntoma principal fue angina³ acompañado en una paciente de síncope y en otra de taquicardia ventricular ambas requiriendo manejo con inotrópico a su ingreso con suspensión casi inmediata. Se encuentra descritos en varios trabajos^{1,41} la presentación de la patología con cierta tendencia dependiendo de las estaciones por ejemplo en Japón, Suiza y Francia en invierno y primavera siendo que en Italia es durante el verano; en nuestro caso a pesar de los pocos pacientes (once) se presentó en más del 50% de ellas durante el invierno, aunque aún no se conoce la razón de esto o su relación con la fisiopatología de la enfermedad.

Los niveles de troponina se encontraron positivos en todos los casos en niveles por debajo de 10ng/mL lo cual es lo esperado a diferencia de los eventos isquémicos agudos²³ así mismo los niveles del péptido natriurético⁴² estuvieron en algunos casos por arriba de 12000 a pesar de encontrarse en clase funcional I – II aunque desafortunadamente no se recolectó muestra posterior a valorar su permanencia en estos rangos a pesar de la evolución del cuadro.

Los cambios electrocardiográficos esperados son la elevación del segmento ST y la inversión de la onda T aunque en los reportes más actuales se demuestra que los patrones electrocardiográficamente son más heterogéneos, así mismo se ha descrito criterios electrocardiográficos para diferenciar un síndrome de Takotsubo vs cardiopatía isquémica como la amplitud del ST, la depresión del ST en AVR, etc.,^{43,44} pero debido a que han sido basados en estudios pequeños no tienen peso estadístico aun, por lo que suele catalogarse como cardiopatía isquémica de tipo infarto con elevación del ST manejándose con coronariografía de primera intención, como lo fue hecho en todas las pacientes, sin encontrar lesiones significativas pero con alteraciones de la movilidad con discinesia y acinesia del ápex e hipercinesia del resto de los segmentos en dos pacientes a las que se les realizó ventriculografía.

La realización tanto del ecocardiograma como de la resonancia magnética en la etapa temprana es de gran importancia ya que posteriormente, aunque el tiempo no se encuentra determinado aún con certeza en la bibliografía, los cambios de la movilidad pueden no ser observados y con esto el diagnóstico descartado.⁴ Nuestras pacientes fueron valoradas por ambos métodos. En la resonancia magnética se documentó función ventricular con media del 45% en el evento agudo, y a pesar de que es el estudio de elección para la detección, en un 3 a 8%⁴⁵, de trombos intraventriculares y afectación del ventrículo derecho, no se detectaron estas anomalías. El estudio de imagen de mayor importancia fue el ecocardiograma⁴ debido a que mediante este se pudo valorar a su ingreso las alteraciones de la movilidad con predominio de la acinesia a nivel anterior y apical, patrón típico, y con fracción de expulsión del 43%, así como durante su evolución en un tiempo promedio de 52 meses en donde tal como se tiene descrito desaparecieron las alteraciones de la contractilidad segmentaria con mejoría significativa de la fracción de eyección media a 63% con una $p = 0.018$. El hecho de no encontrar reversibilidad de las alteraciones de la movilidad posterior a 2 meses debe de hacer pensar en un diagnóstico diferencial.⁴⁶

Durante el tiempo de evolución ninguna de las pacientes volvió a presentar la sintomatología de ingreso ni similares, no se reingresaron al Instituto ni a ninguna otra institución permaneciendo asintomáticas. Por lo anterior la tasa de complicaciones posteriores al evento agudo, hasta el momento en nuestra población es del 0% a pesar que, puede llegar a ser hasta del 22% y la presencia de insuficiencia cardiaca como secuela hasta del 45%. La recurrencia llega a presentarse del 5 – 10% desde 3 semanas posteriores al evento agudo hasta 4 años después.^{17,46} La muerte documentada fue debido a la evolución tórpida del proceso séptico que le desencadenó la cardiopatía a la paciente por lo que no se toma en cuenta para la determinación del pronóstico en el estudio.

En los estudios existentes con pacientes de Takotsubo en donde se realizó la medición de la variabilidad de la frecuencia, esta fue realizada en reposo con un Holter de 24 horas sin la utilización de la prueba de ortostatismo por lo que se desconoce la modulación simpaticovagal durante el reto en este grupo de pacientes. Respecto a la respuesta autonómica se tiene documentado que en las mujeres suele prevalecer, por lo menos antes de los 50 años, la actividad parasimpática (HF) ³⁷ y esto se demostró en nuestras pacientes en donde tanto en ortostatismo (12.06 vs 18.29) como en clinostatismo (27.56 vs 36.11) ambas realizadas con 6 minutos de duración por etapa debido a la edad. A pesar de lo anterior, llama la atención que todas las pacientes (n=7) son de la tercera edad (media de 65.55 ±11.84 años) lo que también corresponde que pudieran existir ciertas variaciones por ser mayores a los 60 años. Nuevamente comentamos que existe muy poca información acerca de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como reflejo de la respuesta autonómica en los pacientes de Takotsubo (Pubmed 6 artículos) y en uno de ellos se menciona ⁴⁷ que el balance simpaticovagal, medido por holter de 24 horas, era mayor durante el día a comparación de en la noche y esto debido a un predominio de la actividad simpática. Lo anterior se menciona debido a que en nuestro análisis realizado mediante el reto ortostático, no se mostraron cambios significativos (>10 latidos por minuto) de la frecuencia cardiaca ni de la presión arterial (disminución de >10mmHg sístole / elevación de >10mmHg diástole) de clinostatismo a ortostatismo en ninguna de las pacientes, y aunque si se hace evidente que existe variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante la medición del RR (854.66 vs 807.03) con p = 0.09, el cociente simpaticovagal (1.40 clinostatismo vs 0.75 en ortostatismo), no se comportó en la forma fisiológica esperada con incremento en el ortostatismo ⁴⁷ debido a la ausencia de la respuesta simpática, por lo que sugiere que existe un desequilibrio en la cociente simpaticovagal en respuesta al cambio postural (hiporeactividad simpática).

Se reconoce que esta es una muestra pequeña, por lo que es un estudio piloto, y para demostrar lo ya mencionado se requerirá de un mayor número de pacientes así como su comparación con controles con el fin de una mejor comprensión de la fisiopatología y de las enfermedades adyacentes que en este momento pueden estar pasando desapercibidas.

Por lo anterior se determina que a pesar de que es una patología poco común en nuestro país, las características clínicas, electrocardiográficas e imagenológicas son muy similares a las documentadas en la literatura internacional. En el punto que probablemente se note la diferencia es en el pronóstico ya que aunque este suele ser bueno debido a su rápida reversibilidad, la probabilidad de recaída y de cursar con

secuelas también es alta, lo cual no se observó en nuestra muestra aunque se reconoce que es relativamente pequeña a comparación de otros estudios. Se demostró que existe variabilidad de la frecuencia cardíaca (Intervalo RR) entre el clinostatismo y el ortostatismo estadísticamente significativa ($p = 0.0957$) pero a pesar de esto no se demuestra una respuesta simpática aumentada como debería de suceder ante el reto ortostático. El hecho de contar ya con el reporte de casos nos pudiera abrir las puertas a realizar investigaciones más profundas e iniciar clínicas para el estudio del Síndrome de Takotsubo, su seguimiento, la relación con otras patologías de tipo neurovegetativas y psicológicas principalmente debido a las asociaciones con las hipótesis sobre la fisiopatología del síndrome, etc. Por otra parte tomar en cuenta que las diferencias en todos los sentidos con la cardiopatía isquémica aún no están totalmente descritas obligándonos a tener en cuenta el diagnóstico como diferencial ante cualquier paciente que presente las características ya mencionadas.

XIV. CONCLUSIÓN

El Síndrome de Takotsubo es una patología poco conocida en México por lo que su reconocimiento, clínico y diagnóstico no se documenta de manera frecuente principalmente debido a su similitud con la cardiopatía isquémica por lo que gracias a esta investigación encabezada nuevamente por el líder de la cardiología a nivel nacional e internacional el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se pudieron obtener las características clínicas y diagnósticas que caracterizan a nuestra población, al mismo tiempo que se da pie a nuevas áreas de investigación con el principal objeto de tener un mejor control de la enfermedad y poder ofrecer un manejo integral en todos los sentidos.

Se concluye además, que a pesar de ser un estudio piloto, sugiere que el desequilibrio en la relación simpaticovagal durante el reto ortostático en estas pacientes esté relacionado a una hipoactividad simpática contrastando con la hipótesis de sobreactividad de la misma que ocasiona el síndrome de Takotsubo.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nu J, Almendro M, Sionis A, et al. Characterization of Takotsubo Cardiomyopathy in Spain: Results from the RETAKO National Registry. 2015;68((6)):515-512. doi:10.1016/j.rec.2014.07.026.
2. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):333-341. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.057.
3. Fortuna L, Moreyra E, Hamity L, Alday L, Contreras A TM. Takotsubo Syndrome: experience in three institutions of Cordoba City. 2014:42-48.
4. Samardhi H, Raffel OC, Savage M, et al. Takotsubo cardiomyopathy: An Australian single centre experience with medium term follow up. *Intern Med J*. 2012;42(1):35-42. doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02474.x.
5. Summers MR, Prasad A. Takotsubo Cardiomyopathy: Definition and Clinical Profile. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):111-122. doi:10.1016/j.hfc.2012.12.007.
6. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;(Box 1):13-16. doi:10.1038/nrcardio.2015.39.
7. Sharkey SW. Takotsubo Cardiomyopathy: Natural History. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):123-136. doi:10.1016/j.hfc.2012.12.006.
8. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164(1):66-71.e1. doi:10.1016/j.ahj.2012.03.020.
9. Kurowski V, Kaiser A, Von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): Frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest*. 2007;132(3):809-816. doi:10.1378/chest.07-0608.
10. Sharkey SW, Maron BJ, Nelson P, Parpart M, Maron MS, Bristow MR. Adrenergic receptor polymorphisms in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2009;53(1):53-57. doi:10.1016/j.jjcc.2008.08.006.
11. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005;111(4):472-479. doi:10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB.
12. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523-1529. doi:10.1093/eurheartj/ehl032.

13. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: Intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2456-2464. doi:10.1093/eurheartj/ehl570.
14. Nef HM, Möllmann H, Troidl C, et al. Expression profiling of cardiac genes in Tako-Tsubo cardiomyopathy: Insight into a new cardiac entity. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(2):395-404. doi:10.1016/j.yjmcc.2007.10.015.
15. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539-548. doi:10.1056/NEJMoa043046.
16. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy-a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(1):22-29. doi:10.1038/ncpcardio1236.
17. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-Year Recurrence Rate and Prognosis of the Apical Ballooning Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):448-452. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.050.
18. Kimura MKTEKHSMJONIKTTNMKTISUK. Simple and Accurate Electrocardiographic Criteria to Differentiate Takotsubo Cardiomyopathy From Anterior Acute Myocardial Infarction. 2010;55(22):8-10. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.059.
19. Madhavan M, Borlaug B a, Lerman a, Rihal CS, Prasad a. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart*. 2009;95(17):1436-1441. doi:10.1136/hrt.2009.170399.
20. Bietry R, Reyentovich A, Katz SD. Clinical Management of Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):177-186. doi:10.1016/j.hfc.2012.12.003.
21. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277-286. doi:10.1097/SA.0b013e31825c20ae.
22. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-1425. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
23. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: Clinical features and pathophysiology. *Int J Cardiol*. 2015;182:297-303. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.116.
24. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Out-of-hospital versus in-hospital Takotsubo cardiomyopathy: Analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *International Journal of Cardiology*. 2014.

25. Maekawa Y, Kawamura A, Yuasa S, Nesto RW, Fukuda K. Direct Comparison of Takotsubo Cardiomyopathy between Japan and USA: 3-year Follow-up Study. *Intern Med.* 2012;51(3):257-262. doi:10.2169/internalmedicine.51.6559.
26. De Gregorio C. Cardioembolic outcomes in stress-related cardiomyopathy complicated by ventricular thrombus: A systematic review of 26 clinical studies. *Int J Cardiol.* 2010;141(1):11-17. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.468.
27. Jaguszewski M, Fijalkowski M, Nowak R, et al. Ventricular rupture in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2012;33(8):1027. doi:10.1093/eurheartj/ehs054.
28. Manson JAE, Hsia J, Johnson KC. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 2002;347(2):523-534. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030808> \npapers2://publication/uuid/DFB4A4DF-4FCF-439B-AE81-68CB3AE9D357.
29. Gonzalez - Hermosillo Gonzalez JA. Enfermedades cardiovasculares y sistema nervioso autonomo. In: *Tratado de Cardiologia Del Instituto Nacional de Cardiologia "Ignacio Chavez."* Vol ; 2012:510-526.
30. Electrophysiology TF o. t. ES o. C t. NAS. Heart Rate Variability : Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043.
31. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J.* 1989;10(12):1060-1074. doi:2606116.
32. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr. JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-262. doi:0002-9149(87)90795-8 [pii].
33. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis—A modern perspective. *Proc IEEE.* 1981;69(11):1380-1419. doi:10.1109/PROC.1981.12184.
34. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2):482-492. doi:10.1161/01.CIR.84.2.482.
35. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010;6(1):11-18. doi:10.5114/aoms.2010.13500.
36. Perseguini NM, Takahashi a. CM, Rebelatto JR, et al. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. *Brazilian J Med Biol Res.* 2011;44(1):29-37. doi:10.1590/S0100-879X2010007500137.

37. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 2):H2233-H2239.
38. Yo Y, Nagano M, Nagano N, et al. Effects of age and hypertension on autonomic nervous regulation during passive head-up tilt. *Hypertension.* 1994;23(1 Suppl):I82-I86. doi:10.1161/01.HYP.23.1_Suppl.I82.
39. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-131. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.543.
40. Vaccaro A, Despas F, Delmas C, et al. Direct Evidences for Sympathetic Hyperactivity and Baroreflex Impairment in Tako Tsubo Cardiopathy. *PLoS One.* 2014;9(3). doi:10.1371/journal.pone.0093278.
41. Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, et al. Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: Multi-center registry from Tokyo CCU Network. *J Cardiol.* 2014;63(4):269-273. doi:10.1016/j.jjcc.2013.09.003.
42. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein Levels in Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1316-1321. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.047.
43. Jim MH, Chan AOO, Tsui PT, et al. A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: Role of inferior leads. *Heart Vessels.* 2009;24(2):124-130. doi:10.1007/s00380-008-1099-9.
44. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with "Takotsubo" cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J.* 2003;67(8):687-690. doi:10.1253/circj.67.687.
45. Haghi D, Papavassiliu T, Heggemann F, Kaden JJ, Borggrefe M, Suselbeck T. Incidence and clinical significance of left ventricular thrombus in tako-tsubo cardiomyopathy assessed with echocardiography. *QJM.* 2008;101(5):381-386. doi:10.1093/qjmed/hcn017.
46. Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and Clinical Profile of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(9):2119-2128. doi:10.1253/circj.CJ-14-0770.
47. Krstacic G, Parati G, Gamberger D, Castiglioni P, Krstacic A, Steiner R. Heart rate variability and nonlinear dynamic analysis in patients with stress-induced cardiomyopathy. *Med Biol Eng Comput.* 2012;50(10):1037-1046. doi:10.1007/s11517-012-0947-z.