

## Síndrome Tako-Tsubo en una paciente con exacerbación de asma bronquial

C. Hernández Lanchas, P. Rodríguez Ballesteros, J. M. Forcada Sainz, J. J. Esteve Alderete, F. Marcos Sánchez y A. Vázquez García

Servicios de Cardiología y Medicina Interna. Hospital Ntra. Sra. del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. España.

**El síndrome de disquinesia apical transitoria sin lesiones coronarias o síndrome Tako-Tsubo se ha descrito hace unos años, pero persisten dudas sobre su etiología, aunque la presentación de nuevos casos y series lo ha ido definiendo poco a poco.**

**Describimos el caso de una mujer de 74 años, con historial previo de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, bocio hipertiroideo con compresión traqueal, asma intrínseco y síndrome depresivo, que presentó exacerbación de su asma, con dolor torácico. A su ingreso en el hospital el electrocardiograma mostraba ondas Q y elevación del segmento ST en derivaciones precordiales; asimismo se observó elevación de los marcadores enzimáticos cardíacos. La angiografía coronaria demostró la ausencia de anomalías, presentando una disquinesia apical, observada igualmente en el ecocardiograma. La evolución del cuadro clínico con desaparición de la sintomatología y normalización del electrocardiograma y ecocardiograma llevaron al diagnóstico de síndrome Tako-Tsubo.**

**Creemos que esta nueva entidad clínica puede tener una base etiopatogénica neurogénica mediada por catecolaminas y el caso presentado apoya dicha tesis.**

**PALABRAS CLAVE:** aturdimiento miocárdico, disquinesia apical transitoria, síndrome Tako-Tsubo.

*Hernández Lanchas C, Rodríguez Ballesteros P, Forcada Sainz JM, Esteve Alderete JJ, Marcos Sánchez F, Vázquez García A. Síndrome Tako-Tsubo en una paciente con exacerbación de asma bronquial. Rev Clin Esp. 2007;207(6):291-4.*

Tako-Tsubo syndrome in a patient with exacerbated bronchial asthma

**Transient apical ballooning syndrome without coronary stenosis or Tako-Tsubo syndrome was described a few years ago in a Japanese population. Although new cases and series have been gradually defining its physiopathology, there is much doubt about its etiology.**

**We describe the case of a 74-year-old Caucasian woman, with a background of hypertension, type 2 diabetes mellitus and hyperthyroidism with tracheal compression, intrinsic asthma and depression syndrome. She had an acute attack of bronchospasm and chest pain. The electrocardiogram on admission showed Q-waves and ST segment elevation in precordial leads and elevated serum cardiac markers. The coronariography found no evidence of significant lesions in the vascular tree.**

**Ventriculography showed an apical ballooning that was also found in the echocardiography.**

**The evolution of the clinical picture with disappearance of the symptoms and normalization of the electrocardiogram and echocardiogram lead to the diagnosis of Tako-Tsubo syndrome.**

**We believe that this new clinical entity may have a catecholamine-mediated neurogenic mechanism as the etiopathogenic substrate and that our clinical case could support this hypothesis.**

**KEY WORDS:** myocardial stunning, transient left ventricular apical ballooning, Tako-Tsubo cardiomyopathy.

### Introducción

El síndrome Tako-Tsubo o de disquinesia apical transitoria (SDAT) es una disquinesia (*ballooning*) aguda del septo apical del ventrículo izquierdo, de carácter reversible, que simula un infarto agudo de miocardio en presencia de un árbol coronario normal.

Las primeras publicaciones de casos del SDAT se remontan a los años noventa<sup>1</sup>, pero su bautismo como tal puede venir dado por la publicación en 2001 de una

serie de 88 casos procedentes de un registro con angina y/o infarto en Japón<sup>2</sup>. Esta publicación se vio refrendada por nuevos casos de muy distinta procedencia, lo que hizo pensar que el síndrome no estaba circunscrito a una determinada área geográfica<sup>3</sup>. En España se han descrito casos aislados y una serie de 11 pacientes que contribuyen al aporte de nuevos datos para un mejor conocimiento de este nuevo síndrome<sup>4,6</sup>.

Se han citado numerosas causas probables de este síndrome, así como diversos mecanismos patogénicos. En cuanto a las causas cobra cada vez más peso en la literatura la teoría neurogénica, siendo casi determinante en la mayoría de los pacientes el estrés físico o psíquico y la descarga de catecolaminas consiguiente. Se ha especulado con posibles mecanismos como el espasmo coronario, las alteraciones de la microcirculación coronaria, o la aparición de gradiente intraventricular. Incluso se ha llegado a citar la presencia de una arteria descen-

Correspondencia: C. Hernández Lanchas.  
Servicios de Cardiología y Medicina Interna.  
Hospital Ntra. Sra. del Prado.  
Carretera de Madrid, km 114.  
45600 Talavera de la Reina. Toledo. España.  
Correo electrónico: lanchasch@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 21 de diciembre de 2006.

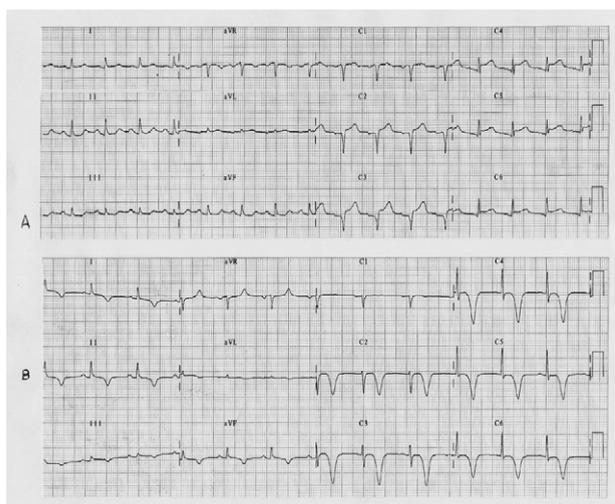


Fig. 1. A: Electrocardiograma al ingreso de la paciente. B: Electrocardiograma 48 horas después.

dente anterior anómalamente extensa. Aunque en un principio hubo controversia, cada vez hay más evidencias que apoyan la teoría neurogénica<sup>7,8</sup>. Describimos el cuadro clínico de una mujer con antecedentes de patología tiroidea, diabetes e hipertensión arterial, y que en el contexto de una reagudización asmática presentó un SDAT, lo que nos lleva a pensar en una muy probable etiología neurogénica.

### Caso clínico

Se trata de una mujer de 74 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, bocio hipertiroideo con compresión traqueal, asma intrínseco y síndrome ansioso-depresivo; en tratamiento con glimepirida, bromazepán, tiaprida, salbutamol, y ocasionalmente lorazepán y deflazacor.

La paciente presenta un cuadro de opresión torácica, disnea y sibilancias que achaca a su asma bronquial, aplicándose varias dosis de salbutamol inhalado; la sintomatología no cede y aparece dolor dorsal interescapular, recurriendo al servicio de Urgencias 112, siendo atendida en su domicilio, aplicándose salbutamol y beclometasona en aerosolterapia, así como metamizol intravenoso, logrando una mejoría de la sintomatología, y se le diagnosticó de crisis de broncoespasmo y dolor mecánico. Varias horas más tarde acude a su Centro de Salud por similares síntomas y ante la persistencia del cuadro, a pesar del tratamiento de la crisis asmática, es remitida al hospital. En el servicio de Urgencias es diagnosticada de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), ingresando en la Unidad de Cuidados Intensivos. El electrocardiograma realizado a su ingreso hospitalario mostró ondas QS de V1 a V3 y segmento ST elevado en todas las derivaciones precordiales (fig. 1A). Las primeras determinaciones enzimáticas fueron: creatinina (CK) 270 UI/l; MB 39 UI/l; troponina I cardíaca (cTnI) 10,12 ng/ml.

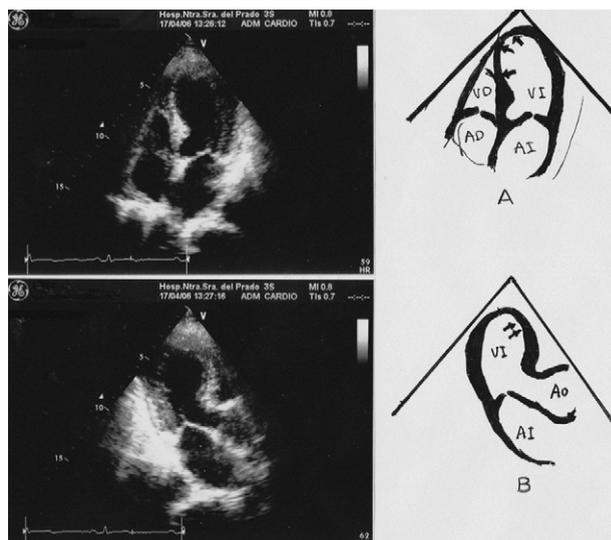


Fig. 2. Ecocardiograma 2D y esquemas en planos apical de cuatro cámaras (A) y apical de tres cámaras (B). AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: raíz aórtica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Es diagnosticada de SCACEST tipo infarto antero-septal, descartando fibrinólisis por evolución de más de 12 horas desde el inicio de los síntomas. Al no disponer de laboratorio de hemodinámica ni programa de angioplastia primaria se instauró tratamiento con oxígeno, nitroglicerina intravenosa, heparina de bajo peso molecular y aspirina; a las 24 horas se añadió clopidogrel. Las enzimas evolucionaron a la normalización, siendo los valores más elevados los ya citados de su ingreso. El ecocardiograma realizado a las 24 horas del ingreso mostraba una disquinesia apical (fig. 2) con depresión de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) hasta un 40%, sin gradiente en el tracto de salida de ventrículo izquierdo. En el segundo día de evolución se remitió al laboratorio de hemodinámica de referencia, donde se observa una presión telediastólica de ventrículo izquierdo de 21 mmHg, ventrículo no dilatado, disquinesia apical y coronarias normales. Ante los datos referidos se retiraron aspirina y clopidogrel, manteniendo ramipril 5 mg/24 horas (iniciado tras realización del ecocardiograma), y carvedilol 6,25 mg/12 horas (iniciado tras cateterismo). Durante su estancia en planta, en el tercer día de evolución cambió drásticamente el trazado electrocardiográfico, desapareciendo las ondas QS y normalizándose prácticamente el segmento ST, apareciendo profundas ondas T negativas, más llamativas en toda la cara anterior (fig. 1B). La paciente es dada de alta, tras evolución sin complicaciones, con salmeterol-fluticasona inhalador y Terbutalina turbuhaler, instándola a un uso racional de este último.

En la revisión realizada a los 15 días la paciente informa de hipotensión y astenia que achaca a carvedilol, que ha dejado de tomar de *motu proprio*, con mejoría de los síntomas. El control de la patología tiroidea evidenció una hormona tiroestimulante (TSH) menor de 0,01  $\mu$ U/ml, tiroxina libre (T4L) 2,7 ng/dl, triyodironina libre (T3L) 5,22 pg/ml; anticuerpos anti-receptor de TSH menor de 1,00  $\mu$ U/ml. Otros datos

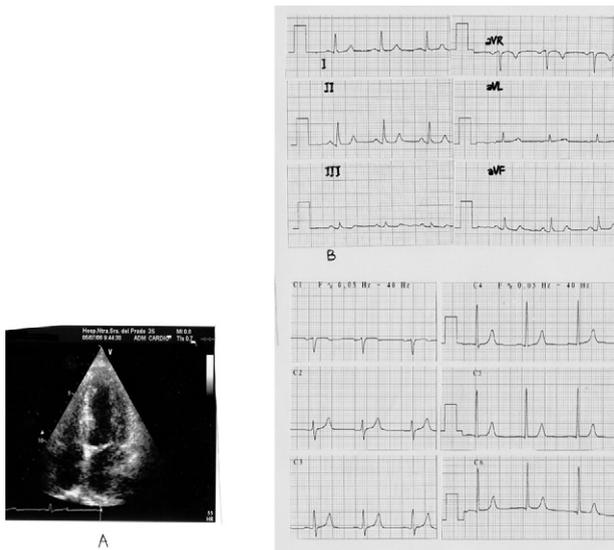


Fig. 3. Ecocardiograma 2D en plano apical de cuatro cámaras (A) y electrocardiograma (B) normalizados.

analíticos: colesterol 116 mg/dl, triglicéridos 79 mg/dl, glucosa 108 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1c) 5,3%. La gammagrafía con Tc-99 evidenció bocio multinodular con nódulo frío en lóbulo izquierdo, la resonancia magnética nuclear (RMN) desplazamiento traqueal, y la broncoscopia compresión extrínseca lateral derecha. Se le había indicado previamente tiamazol, pero la paciente lo tomaba de una manera discontinua por alergia con frecuentes urticarias, decidiéndose la sustitución por propiltiouracilo y cirugía.

Seis semanas más tarde, en la consulta preanestésica, se encuentra asintomática, no habiendo presentado nuevas crisis asmáticas desde la retirada del tiamazol. El ecocardiograma muestra desaparición de la disquinesia, con elevación de la FEVI hasta el 60% (fig. 3A). Igualmente se constató normalización del electrocardiograma (fig. 3B), siendo remitida a cirugía sin contraindicación a la intervención.

## Discusión

El perfil del SDAT es el de una mujer posmenopáusicas, incluso de edad mayor de 70 años, que presenta un cuadro –en relación a estrés físico o psíquico– que simula un infarto agudo de miocardio de cara anterior, con coronarias normales y evidencia de disquinesia septoapical comprobable por ventriculografía o ecocardiografía, con resolución *ad integrum* en días o semanas.

No existen criterios universalmente aceptados para el diagnóstico del SDAT y aunque se han propuesto varios, destacamos los de Segovia y Pereira<sup>9</sup> y, sobre todo, los de la Clínica Mayo, basados en una revisión sistemática de la literatura que incluye 180 pacientes procedentes de 7 series<sup>10</sup>. En la paciente que presentamos se cumplen los criterios consistentes en: a) aquinesia o disquinesia transitorias de los segmentos apical y medioventricular izquierdos; b) ausencia de enfermedad coro-

naaria obstructiva; c) nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación del segmento ST o inversión de la onda T), y d) no historia reciente de traumatismo craneal, hemorragia intracraneal, feocromocitoma, enfermedad coronaria obstructiva, miocarditis o miocardiopatía obstructiva.

De las características demográficas del SDAT cabe destacar el predominio absoluto de mujeres (entre el 80 y el 100%, en las diversas series), edad superior a los 70 años y no diferencias geográficas o raciales<sup>2,3,8,11</sup>.

En cuanto a la causa desencadenante, creemos que fue una exacerbación asmática con uso de sustancias beta estimulantes. En 3 de los 88 pacientes de la serie original de Tsuchihashi et al<sup>2</sup> se cita la crisis asmática como causa desencadenante. Creemos que el estado hipertiroideo, sin adecuado control, pudo influir o coadyuvar al cuadro. Los casos publicados de SDAT en relación con el hipertiroidismo son muy infrecuentes, generalmente en el contexto de una crisis tirotóxica<sup>12,13</sup>. No obstante, debemos señalar cómo varios autores han estudiado la interacción de la hormona tiroidea con las catecolaminas, presentando los pacientes hipertiroideos un estado hiperadrenérgico que parece asociarse a una reacción de hipersensibilidad a la acción de las catecolaminas<sup>14</sup>.

El cuadro clínico de la paciente es el descrito más frecuentemente con dolor torácico no específico, elevación de la CK no superior a las 1000 UI (270 UI en nuestro caso), siendo habitual también que las cifras más elevadas se obtengan al ingreso. En cuanto al trazado electrocardiográfico, no es infrecuente el debut con onda q además de la habitual elevación del segmento ST y el alargamiento del QTc, con inversión de las ondas T en el transcurso evolutivo, y posterior normalización absoluta del trazado<sup>15</sup>.

Creemos que el estrés físico desencadenante fue la exacerbación del asma bronquial, con sibilancias y dolor torácico inespecífico, lo que llevó al diagnóstico de episodio de broncoespasmo y tratamiento con dosis repetidas de beta estimulantes. Al persistir la sintomatología y ante la constatación de anomalías electrocardiográficas y enzimáticas, se diagnosticó como infarto agudo de miocardio, lo que es la práctica generalidad de los casos citados en la literatura.

Es difícil el manejo óptimo de los pacientes con SDAT, pues los datos son aún limitados y controvertidos. En la primera serie publicada<sup>2</sup> se otorga importancia relevante al posible espasmo coronario, por lo que los calcioantagonistas fueron usados en el 47% de los casos; posteriormente parece más generalizada la tendencia a tratar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con bloqueadores beta. Nuestra paciente no toleró carvedilol, manteniendo el tratamiento con ramiprilo. De todas maneras es significativo cómo en diversas series se han manejado, al parecer con éxito, bloqueadores beta, agonistas de los receptores alfa, expansores de volumen, e incluso agentes inotrópicos positivos y balón de contrapulsación aórtica, lo que da idea de la dispersión de situaciones, pudiendo algunos fármacos ser adecuados en unos casos y contraproducentes en otros, lo que hace necesario que la comunidad científica delimite la situación.

La etiología así como los posibles mecanismos implicados en el SDAT no son conocidos, habiéndose citado el espasmo de las arterias coronarias epicárdicas, aunque cuesta trabajo entender por qué se produce la disquinesia siempre en la misma zona aún cuando la localización del espasmo puede ser diversa. El espasmo microvascular difuso provoca una situación con una gran similitud a este síndrome y al aturdimiento miocárdico mediado por catecolaminas, pero no está claro si es un mecanismo primario de la patogénesis del síndrome o bien un fenómeno asociado<sup>10,16</sup>.

Las catecolaminas parecen desempeñar un papel fundamental en este síndrome. Se ha demostrado que la distribución de anomalías apicales de la motilidad es similar a las encontradas en la cardiomiopatía inducida por catecolaminas del feocromocitoma<sup>17</sup>, aunque bien es cierto que las anomalías de la contractilidad observadas en la hemorragia subaracnoidea o intracranial preservan el ápex, mientras que los segmentos basales están afectados. Además, la medida de los niveles de catecolaminas en este síndrome ha dado resultados inconsistentes.

Los pacientes con SDAT presentan casi invariablemente una situación de estrés físico o psíquico con un marcado desbalance simpático. Pero, ¿por qué son los segmentos apicales los afectados en respuesta al estímulo adrenérgico? Se ha demostrado un aumento de la densidad de los receptores y de la respuesta a la estimulación adrenérgica<sup>18</sup>. Además se demostró que un bloqueo de los receptores adrenérgicos normaliza la contractilidad del ventrículo izquierdo en modelos animales del síndrome<sup>19</sup>. Cabe añadir que el grupo de Ortak et al ha investigado la actividad simpático-vagal en pacientes con SDAT, encontrando que en la fase subaguda está preservada la actividad autonómica refleja, lo que sugiere una rápida atenuación del desbalance previo, con rápida estabilización eléctrica y reducción de la demanda de oxígeno del miocardio afectado<sup>20</sup>. Así pues, aunque el exceso de la actividad simpaticomimética desempeña el papel más importante en el origen de este síndrome, la ausencia de efectos deletéreos en la modulación autonómica explicaría la rápida recuperación de la función ventricular izquierda y el pronóstico favorable de los pacientes con SDAT.

En cuanto a la implicación del salbutamol, se ha demostrado que aumenta la liberación de norepinefrina de los nervios simpáticos cardíacos y que el atenolol suprime la respuesta inotrópica al salbutamol (agonista de los receptores beta 2), demostrando que esta respuesta fue mediada por receptores beta 1 y beta 2, aportándose la evidencia en humanos del papel excitatorio de los receptores beta 2, que constituyen entre el 20 y el 40% de los receptores betaadrenérgicos del corazón<sup>21</sup>.

No está totalmente aclarado el predominio femenino en este síndrome, pero pudiera estar en relación con las alteraciones de la función endotelial que se producen en la menopausia por reducción del nivel de estrógenos, con una mayor reactividad vasomotora microvascular en respuesta a los estímulos mediados por catecolaminas. Ueyama et al demostraron en un modelo animal de Tako-Tsubo en ratas ovariectomizadas que

al aumentar los niveles de estradiol disminuían los cambios inducidos por el estrés emocional<sup>22</sup>.

Las implicaciones clínicas de este nuevo síndrome son evidentes, sobre todo teniendo en cuenta la dificultad para ser diferenciado con un infarto agudo de miocardio a la hora de aplicar una terapia intravenosa trombolítica. Desconocemos la incidencia, factores de riesgo y medidas preventivas, así como una explicación definitiva de los mecanismos etiopatogénicos del síndrome.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Satoh H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K and Hon M, editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsha Co; 1990. p. 56-64.
2. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmura N, Jimura K, Owa M. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel Heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:11-8.
3. Desmet WJR, Adriaenssens BFM, Dens JAY. Apical ballooning of the left ventricle: First series in white patients. *Heart*. 2003;89:1027-31.
4. Pereira Moral JR, Segovia Cubero J, Oteo Domínguez J, Ortiz Oficialdegui P, Fuentes Manso R, Martínez Júdez V. Síndrome de discinesia apical transitoria con una complicación inhabitual. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1328-32.
5. Barriales Villa R, Bilbao Quesada R, Iglesias Río E, Bayón Meleiro N, Mantilla González R, Penas Lado M. Síndrome de discinesia apical transitoria sin lesiones coronarias: importancia del gradiente intraventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:85-8.
6. Ibáñez B, Navarro F, Farré J, Marcos-Alberca P, Orejas M, Rábago R. Asociación del síndrome de Tako-Tsubo con arteria coronaria descendente anterior con extensa distribución por el segmento diafragmático. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:209-16.
7. Abe Y, Kondo M. Apical ballooning of the left ventricle: a distinct entity? *Heart*. 2003;89:974-6.
8. Athanasiadis A, Vogelsberg H, Hauer B, Meinhardt G, Hill S, Sechtem U. Transient left ventricular dysfunction with apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy) in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2006; 95:321-8.
9. Segovia Cubero J, Pereira Moral R. Disfunción apical transitoria: un síndrome en transición hacia la edad adulta. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:194-7.
10. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Brnsen GW, Wright RS. Systematic Review: Transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004; 141:858-65.
11. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:737-42.
12. Pereira N, Parisi A, Dec GW, Choo J, Hajjar R, Gordon PC. Myocardial stunning in hyperthyroidism. *Clin Cardiol*. 2000;23:298-300.
13. Miyazaki S, Kamiishi T, Hosokawa N, Komura M, Konagal H, Takamoto T. Reversible left ventricular dysfunction «Takotsubo» cardiomyopathy associated with hyperthyroidism. *Jpn Heart J*. 2004;45:889-94.
14. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med*. 1990;88:642-6 (review).
15. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with Tako-Tsubo Syndrome. Comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J*. 2004;68:77-81.
16. Ito K, Sugihara H, Kawasaki T, Yuba T, Doue T, Tanabe T, et al. Assessment of ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy with coronary angiography, two-dimensional echocardiography and 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med*. 2001;15:351-5.
17. Scott IU, Gutterman DD. Pheochromocytoma with reversible focal cardiac dysfunction. *Am Heart J*. 1995;130:909-11.
18. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, Hayashi J, Watanabe Y, Hoffman JI, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovas Res*. 1993;27:192-8.
19. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of «Tako-Tsubo» cardiomyopathy. *Circ J*. 2002;66:712-3.
20. Ortak J, Kurowski V, Wiegand UKH, Bode F, Weitz G, Wilke I, et al. Cardiac autonomic activity in patients with transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1959-61.
21. Newton GE, Azevedo ER, Parker JD. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta 2 receptor agonist. A human in vivo study. *Circulation*. 1999;99:2402-7.
22. Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-Tsubo (Ampolla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; Suppl 1:S117-9.