

Enfermedad de Takotsubo: el binomio mente-cuerpo

Edgardo Carísimo

*Médico especialista en Cardiología. Miembro adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología.
Médico especialista en Psiquiatría, UBA
Médico concurrente del Servicio de Psiquiatría y Salud Mental Instituto "A. Lanari"
JTP de Salud Mental Sede 073 Unidad 28, a cargo del Dr. Fadel*

Natalia Fantacone

*Médica especialista en Psiquiatría, USAL
JTP de Salud Mental Sede 073 Unidad 28, a cargo del Dr. Fadel*

Daniel Fadel

*Médico especialista en Psiquiatría. Jefe de Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Instituto "A. Lanari".
Docente Adscrito Iª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA Director del Curso de Posgrado Avanzado:
"Bases Neurobiológicas y Farmacológicas de la Terapéutica Psiquiátrica 2015", Facultad de Medicina, UBA
E-mail: fadel.daniel@lanari.fmed.uba.ar*

Resumen

La enfermedad de Takotsubo, también llamada "balonamiento apical", "miocardiopatía por estrés" o "síndrome del corazón roto", es una entidad potencialmente letal. Generalmente es gatillada por una experiencia psíquica o física, individual o comunitaria, con vivencia traumática, de carácter súbito y agudo. Se acompaña en el correlato somático, por una falla miocárdica, también aguda, que por su magnitud requiere habitualmente ser abordada en Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. Constituye un claro ejemplo del "diálogo" mente-cuerpo a través de distintos niveles de complejidad.

Palabras clave: Takotsubo - Miocardiopatía - Balonamiento - Estrés.

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY: THE MIND-BODY CONTINUUM

Abstract Takotsubo disease, also called "apical ballooning syndrome", "stress cardiomyopathy" or "broken-heart syndrome" is a potentially lethal entity. It is usually triggered by psychological or physical stress, either individual or collective, as a traumatic experience which is sudden and acute. Clinical presentation is usually accompanied by severe myocardial failure, which generally requires hemodynamic support in Cardiovascular Care Unit.

Keywords: Takotsubo - Stress cardiomyopathy - Apical ballooning syndrome - Broken heart syndrome.

Introducción

En los últimos años han sido reportados varios casos de vivencias psíquicamente estresantes, tanto individuales como comunitarias, que por su sola presencia, fueron capaces de desencadenar una descompensación cardíaca de grandes dimensiones, sin que ésta estuviera mediada por un evento coronario agudo (1). La misma se ha observado mayormente en mujeres post-menopáusicas en los casos individuales, así como también en población joven en los casos reportados de catástrofes comunitarias.

Se trata de una entidad no tan conocida y considerando su frecuencia relativamente significativa, este trabajo ayuda a la comprensión y al conocimiento de la misma, poniendo énfasis en los mecanismos psíquicos relacionados con su fisiopatología. Nos apoyamos en la hipótesis de que el Síndrome de Takotsubo constituye una entidad mórbida con un origen emocional (mente) y una expresión anatomo-fisiológica (cuerpo) con impacto en el órgano cardíaco. Esta característica del diálogo mente-cuerpo lo cual constituye un fuerte interés epistemológico, fue lo que nos motivó a realizar este reporte de caso en una publicación como *Vertex*, cuyo eje temático central es la psiquiatría y la neurociencia.

En esta comunicación se aborda el caso clínico de una paciente cuyo ingreso al Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari" (IDIM), fue a través del Servicio de Guardia por presentar un cuadro clínico caracterizado por disnea, dolor precordial y cambios electrocardiográficos, que rápidamente por su magnitud, debió ser internada.

El caso

Se trataba de una mujer de 76 años de edad, viuda desde hacía varios años, con antecedentes de trastorno por estrés postraumático (TEPT) y ataques de pánico (AP) secundarios a robos perpetrados en la vía pública, en ocasión de concurrir al banco para el cobro de su haber jubilatorio. Padecía de insomnio mixto de conciliación y mantenimiento, pesadillas, *hyperarousal*, reacciones de sobresalto, conductas evitativas debido al miedo a transitar por la vía pública, recuerdos traumáticos recurrentes e intrusivos junto a sintomatología autonómica con eventos de taquicardia, hiperventilación, sudoración, dolor abdominal y temblor. Debido a que la sintomatología no cedía y se consolidaba un incremento del consumo de benzodicepinas (clonazepam) para neutralizar el TEPT, fue medicada por su psiquiatra en la fase ambulatoria de su tratamiento con sertralina en dosis de 50 mg/día, la que fuera retirada al momento de su ingreso a nuestro Servicio. La inclusión de sertralina, permitió en dosis mínimas y luego de superar la latencia farmacológica, neutralizar la sintomatología y comenzar con la progresiva disminución de la dosificación del clonazepam.

La paciente vivía en una vivienda donde había residido por más de 50 años en compañía de su esposo e

hijas y que últimamente habitaba ella sola desde que enviudó. Si bien el ambiente de tranquilidad residencial era el habitual, ella había sido víctima de dos episodios de asalto y amenaza a su integridad ya mencionados. Ante estas situaciones que vivió con intenso estrés y teniendo en cuenta su edad mayor, fue inducida por una de sus hijas para mudarse al departamento de ésta, dejando su casa.

Posteriormente la "vieja casona" familiar fue puesta en venta y una semana antes de ser entregada a sus nuevos dueños, la enferma le solicitó a su hija volver a la misma para "despedirse de la casa". Al entrar a la vivienda en la que había pasado muchos y felices años de su vida, encontró que la misma estaba totalmente vaciada, dado que la totalidad del antiguo mobiliario había sido trasladado a un guardamuebles.

Ante esta situación, ella experimentó súbitamente un episodio de profundo quebranto emocional, caracterizado por un cuadro de desasosiego, desconsuelo, disnea y dolor precordial opresivo, lo cual motivó la consulta en el servicio de emergencia del IDIM. Así se constató en el electrocardiograma de ingreso severos cambios en el segmento ST y en la onda T, indistinguibles *a priori* de un evento coronario agudo.

El eco Doppler cardíaco realizado durante su permanencia hospitalaria mostró akinesia de los segmentos medio-apicales, adoptando el ventrículo izquierdo la típica forma de vasija que remeda la "trampa para atrapar pulpos", *takotsubo*, que utilizan los pescadores japoneses y que ha dado el nombre a esta entidad.

Durante su internación en la institución, no fue requerido apoyo inotrópico cardíaco, resolviéndose el cuadro clínico en aproximadamente 5 a 6 días con *resstitutio ad integrum*. La cinecoronariografía no puso en evidencia arterias coronarias con lesiones angiográficamente significativas.

Discusión

Ha sido la intención de esta publicación, transmitir a los colegas psiquiatras a través de esta revista, cuyos temas son específicos de la especialidad, y no temas clínicos, la relevancia que adquiere una experiencia traumática estresante, en el desencadenamiento agudo de una afección somática, toda vez que cuando se hace referencia al estrés, se lo liga a enfermedades crónicas: HTA, trastornos metabólicos, oncológicos, etc. Por lo tanto este reporte se apoya en la hipótesis de que el Síndrome de Takotsubo constituye una entidad mórbida con un origen emocional (mente) y una expresión anatomofisiológica (cuerpo) con impacto en el órgano cardíaco. Ya en el año 1991, Dote y cols. (1) describieron originariamente el cuadro clínico, que se presenta fundamentalmente en mujeres posmenopáusicas entre la quinta y séptima década de la vida luego de un severo estrés físico o emocional.

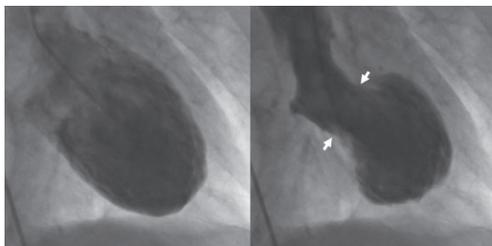
Posteriormente, en otros reportes se acuñó la denominación de "miocardiopatía por estrés" o "síndrome del corazón roto". (2)

Entre los estresores destacados, se pueden considerar el “estrés perioperatorio”, “muerte de un familiar”, “fiesta sorpresa”, “ruptura de un vínculo afectivo”, sepsis, abuso de drogas y tirotoxicosis, entre otros.

La denominación de *takotsubo* proviene de Japón, dado que alude a la forma de vasija o ánfora que es usada

Figura 1. Balonamiento apical

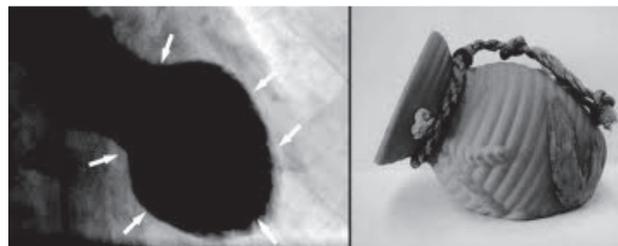
Ventriculograma izquierdo, en donde se aprecia al final de la sístole (derecha) la forma de vasija, *takotsubo* que adopta el ventrículo izquierdo.



por los pescadores de ese país, con el objeto de atrapar pulpos. Dado que el ventrículo izquierdo remeda dicha forma, la cual es posible observar a través de un ventriculograma angiográfico, se lo ha denominado “balonamiento apical”. (3)

Figura 2. Takotsubo (trampa para pulpos)

Se observa en el ventriculograma izquierdo (flechas) las áreas de hipokinesia comprometidas. Véase a la derecha *takotsubo* (trampa para pulpos).



Criterios diagnósticos

I. Criterios de la “Mayo Clinic”

- 1) Hipokinesia transitoria, akinesia, o diskinesia de los segmentos mediales del ventrículo izquierdo con o sin compromiso apical, anormalidades de la motilidad parietal que se extienden más allá de la distribución de la circulación coronaria epicárdica, y frecuentemente, pero no siempre, se reconoce un factor estresante desencadenante.
- 2) Ausencia de lesiones coronarias angiográficamente significativas, o evidencia angiográfica de ruptura de placa.
- 3) Presencia de nuevos cambios en el ECG (elevación del segmento ST y/o inversión de la onda T) o ligera elevación de la troponina T.
- 4) Ausencia de feocromocitoma y de miocarditis.

II. Criterios de la Sociedad Japonesa de Cardiología

- 1) Balonamiento apical agudo del ventrículo izquierdo de causa desconocida.
- 2) El ventrículo izquierdo toma la forma de un *takotsubo* (trampa japonesa para atrapar pulpos).
- 3) Al mes se observa resolución casi completa de la akinesia apical en la mayoría de los pacientes tratados.
- 4) Las anomalías de la contractilidad ocurren principalmente en el ventrículo izquierdo, pero en algunos casos se observa también compromiso del ventrículo derecho.
- 5) La obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo también puede ser observada.
- 6) Ausencia de lesión orgánica o espasmo coronario significativo, enfermedad cerebrovascular, feocromocitoma, o miocarditis viral o idiopática.

Clínica

Como observamos en el caso reportado, coincidente con la mayoría de otras publicaciones, en general el cuadro clínico es inicialmente muy dramático y se acompaña de dolor precordial opresivo, dificultad respiratoria (disnea) y severos cambios en el electrocardiograma de superficie que son indistinguibles de un infarto agudo de miocardio, requiriendo en muchos casos internación en unidad coronaria y asistencia circulatoria. Por otro lado, la realización de la cinecoronariografía debe demostrar ausencia de enfermedad significativa de las arterias coronarias epicárdicas, puesto que de lo contrario, representaría un evento coronario agudo. (4)

A pesar del dramatismo inicial, el cuadro clínico suele evolucionar favorablemente con resolución total en los pacientes tratados y en raras ocasiones se repite. Nótese que en el caso clínico que reportamos, la paciente no padeció el trastorno de *takotsubo* en momentos de los asaltos que motivaron su mudanza. La vivencia traumática con consecuencias cardíacas se desarrolló en el contexto de un entorno sin factores disruptores. La vivencia emocional intensa surgió al ver por última vez, la que por más de 50 años fuera su “casa” (*house*), y notar que su “hogar” (*home*) había sido removido. Esta y no otra, fue la situación subjetiva que gatilló el estrés para ella, tras el cual, ingresó a la internación por la descompensación cardiológica.

Factores predisponentes

Se postula que desde diferentes caminos, puede desencadenarse una cascada de eventos que en forma conjunta y no “*per se*” cada uno de ellos aisladamente, generarían las condiciones para gatillar este fenómeno que involucra al Sistema Nervioso Central (SNC) y al Sistema Cardiovas-

cular, constituyendo un ejemplo más, de la vinculación entre **mente y cuerpo**, destituyendo con estas evidencias los postulados del dualismo cartesiano. (5)

Entre otros factores predisponentes, se encuentra el descenso del nivel de estrógenos que ocurre durante la menopausia, y se postula que ello disminuiría el efecto protector de los esteroides para prevenir alteraciones cardiovasculares (6). Por otro lado, se han reportado gran cantidad de casos ocurridos en el contexto de catástrofes naturales, como los tornados o en las no naturales como en los atentados terroristas de gran magnitud comunitaria (7).

En otra línea, han sido reportados casos en el contexto de la realización de tratamientos con psicofármacos, como antidepresivos duales o en casos de intoxicación por litio (8, 9, 10). Hay evidencia que refuerza la teoría de la tormenta simpática como la responsable de la cascada de eventos que llevan a los cambios que se verifican en el miocardio de éstos pacientes (11).

Fisiopatología

La fisiopatología de este síndrome aún no está adecuadamente comprendida, pero se dispone de suficiente evidencia proveniente de la neurociencia y de la cardiología, que ha demostrado que el factor de “**severo estrés**” casi nunca falta. Este factor psíquico opera como “gatillador” o factor que enciende una serie de eventos en cascada, entre los cuales es condición una masiva liberación de catecolaminas (adrenalina A y noradrenalina NA) tanto a nivel sistémico (A) como fundamentalmente a nivel local miocárdico, desde las terminales nerviosas noradrenérgicas (NA). Este comienzo a **nivel subjetivo** (vivencia estresante) que luego se acompaña de una cascada de **eventos objetivos** o moleculares, en los que se destaca la entrada masiva de calcio (Ca^{++}) al interior de la célula miocárdica, provocan un “atontamiento metabólico” del miocardio con las consiguientes alteraciones en la motilidad de las paredes del corazón (12). Así, es posible considerar al *takotsubo* como un modelo espontáneo de patología que denota la articulación entre el a) componente emocional o **mental**, y el b) componente biológico o **cerebral**, el cual a su vez establece un enlace (*link*) con el c) **aparato cardiovascular**. Se conforma un camino que incluye **Entorno-Mente-Cerebro-Corazón**, en sus diferentes niveles de complejidad social-psicológico-bioquímico-celular somático.

De la interacción de los distintos componentes del camino descrito, se desencadena a nivel cardíaco, un estado de akinesia de los segmentos medioseptales y apicales con hipercontractilidad reactiva de los segmentos basales, adoptando el ventrículo izquierdo la peculiar forma de “vasija” que han descrito los autores japoneses, acuñando también el término de síndrome de “balonamiento apical”.

Se postula que este fenómeno de “toxicidad” por catecolaminas (tormenta simpática) se acompañaría también de vasoespasmo coronario y disfunción de la microcirculación, generando la presencia de necrosis en “bandas de contracción”, las cuales se observan en los

preparados histológicos de los especímenes miocárdicos en contraposición con lo que se observa durante la isquemia miocárdica, representada por la “necrosis de coagulación” (11).

Shao y colaboradores (8) evaluaron las respuestas catecolaminérgicas mediadas por receptores adrenérgicos β en ratas a las que se les administró isoproterenol (estimulante adrenérgico β no selectivo) con el objeto de inducir un síndrome similar al *takotsubo*. Asimismo evaluaron a pacientes portadores de *takotsubo*, e investigaron la cascada de eventos intracelulares gatillados por el desorden catecolaminérgico a nivel extracelular. De acuerdo a los hallazgos que derivan de dicho estudio, se postula la directa intervención de la NA (noradrenalina) liberada *in situ* (nivel neural) sobre los miocitos (nivel cardíaco), los cuales expresan receptores β_1 y β_2 . Se jerarquiza más esta modulación local, que la acción de la adrenalina sistémica (hipótesis endócrina) (1). Se evaluó la participación de los receptores β adrenérgicos, tanto el β_1 y el β_2 , acoplados a la proteína Gs y Gi respectivamente. A su vez se evaluó la activación o inhibición de las cascadas intracelulares gatilladas a partir de la activación o inhibición de la adenilciclase (AC), y las consecuencias que subyacen en los pasos secuenciales posteriores dentro de la cascada intracelular. Estos cambios se vincularon a alteraciones en el metabolismo lipídico y de los carbohidratos en los miocitos localizados en las áreas akinéticas del ventrículo izquierdo. El mecanismo postulado que explicaría estos hallazgos de “atontamiento metabólico” se basa en un fenómeno de lipotoxicidad que obstaculiza la disponibilidad de ácidos grasos en la producción energética mitocondrial. Lo mismo acontece con el metabolismo de carbohidratos, por lo cual la célula carecería de ácidos grasos y glucosa necesarios para activar la función mitocondrial, y disponer de la energía suficiente para su funcionamiento. El camino del receptor β_2 -proteína Gi, estaría involucrado en esa etapa de disfuncionalidad metabólica, la cual coincidiría con el “reposo” (akinesia) de la fibra miocárdica. Ésta se encuentra en busca de su propia reparación celular que le sigue al fenómeno de necrosis en “bandas de contracción” (12), sólo que por esa acción de quiescencia celular, se obstaculizan caminos metabólicos que no habilitan la degradación de lípidos y carbohidratos para la suficiente disponibilidad de ácidos grasos y glucosa respectivamente, como fuentes de energía.

En resumen, se produciría un prevalencia de la actividad del receptor β_2 que por un lado coloca en quiescencia (“hibernación”) a la fibra miocárdica para su reparación, pero sin la suficiente provisión energética que la célula requiere para dicha restitución.

Similares alteraciones de la motilidad parietal miocárdica, se han observado en pacientes que cursan una hemorragia subaracnoidea o feocromocitomas (13). Sin embargo, estos dramáticos cambios iniciales suelen derivar en *restitutio ad integrum*, cuando se implementan las medidas de soporte terapéutico, mientras que en un infarto agudo de miocardio, aún con medidas de soporte, suele resolver con secuelas (lesión miocárdica).

Se ha hipotetizado últimamente que los mecanismos

subyacentes citoprotectores, observados en la enfermedad de *Takotsubo*, estarían relacionados con la *up regulation* de los genes que codifican a las proteínas que intervienen en la vía metabólica de la fosfatidilinositol 3-quinasa/protein kinase B (PI3K/AKT). Esta vía metabólica estaría involucrada en la regulación de la proliferación, sobrevida y metabolismo celular y que por lo tanto el incremento de esta actividad podría representar un componente clave en la sobrevida de los miocitos.

En los últimos tiempos la enfermedad de *takotsubo* ha sido considerada como una forma más de angina microvascular o síndrome X (14).

La recuperación completa de la función sistólica es típicamente observada dentro de las 4 a 6 semanas posteriores al evento, siendo el pronóstico promisorio.

Conclusiones

El presente reporte, denota la interacción entre el *nivel ambiental (ambiotoma)*, el *nivel mental*, el *nivel cerebral* y el *nivel somático*, como un verdadero *link multidireccional* entre ellos (15). Por el lado externo, el entorno, es capaz de ofrecer desafíos que el sujeto puede afrontar o evitar con la lucha o la huida. Por el lado interno, el cuerpo, conforma el entorno interno, dado que recibe y envía señales del y hacia el cerebro. Así, de la primer interacción entorno-mente, se constituye un segundo tándem, mente-cerebro, el cual a su vez, producto del procesamiento de la señalización, emitirá hacia el corazón, las señales que resulten de dicho proceso cerebro-corazón. Así, las respuestas no son lineales, y cada uno de los distintos binomios que conforman unidades de procesamiento de la señalización, decodi-

ficarán la señalización dentro de cada subsistema y con el lenguaje molecular propio de cada uno de ellos, cuya resultante influirá en el resto del sistema. Las respuestas no pueden ser anticipadas. Cada uno de los niveles de complejidad, utilizará un lenguaje intrínseco y específico (palabra, emociones, neurotransmisores, cascada intracelular, factores de transcripción, expresión génica, etc.), que la siguiente estación de relevo, receptora de la información, procesará y emitirá a su vez la señalización para la siguiente.

De allí, la importancia de este modelo, que integra procesos mentales con los cardiovasculares, mostrando con toda crudeza el *link* que existe entre mente y cuerpo, destituyendo la división entre ambos espacios y con él, la división cartesiana mente-cuerpo (16).

El modelo fisiopatológico de la enfermedad de *takotsubo* reproduce la integración holística entre distintos niveles de complejidad. Ello denota que una simple emoción puede ejercer un efecto disparador a través de una maquinaria molecular que por medio de traductores, la resultante, se expresaría en el cuerpo.

Por lo tanto, se entenderá que el abordaje del mismo, requerirá entonces, las mencionadas medidas de soporte médico iniciales que deben combinarse simultánea y posteriormente, con medidas psicoterapéuticas, psicoeducativas y psicofarmacológicas.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses, tratándose de un reporte de caso en el cual se mantiene la confidencialidad de los datos de identidad personales del paciente. ■

Referencias bibliográficas

- Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21: 203-14. [PMID: 1841907]
- Tsai TT, Nallamothu BK, Prasad A, et al. A Change of Heart. *N Engl J Med* 2009; 361:1010-1016 September 3, 2009 DOI: 10.1056/NEJMcps0903023
- Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100 (2): 61-6. [PMID: 14557691]
- Yalta K, Yilmaztepe M, Ucar F, Ozkalayci F. Coronary slow flow in the setting of Tako-tsubo cardiomyopathy: a causative factor? An innocent bystander? Or a prognostic sign? *Int. J. Cardiol* 2015; 198, pp. 229-231 [Internet] Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0167527315300772/1-s2.0-S0167527315300772-main.pdf?_tid=eff43fb0-8163-11e5-91f0-00000aacb361&acdnt=1446470373_991909aa1d4817e4a41838ccfb6b3723
- Iga K, Gen H, Tomonaga G, Matsumura T, Hori K. Reversible left ventricular Wall motion impairment caused by pheochromocytoma: a case report. *Jpn. Circ. J* 1989; 53: 813-818.
- Pant S. Clustering of Takotsubo Cardiomyopathy Cases in United States in 2011. Presentado en el American College of Cardiology meeting (ACC). 2014, 29 de Marzo.
- Rotondi F, Manganelli F, Carbone G, et al. "Tako-Tsubo". Cardiomyopathy and duloxetine use. *Southern Medical Journal* 2011; 104, (5): 345-347.
- Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, et al. Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013; 3; 168 (3):1943-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.092.
- Nef HM, Möllmann H, Hilpert P, et al. Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11: 758-764. doi:10.1093/eurjhf/hfp076.
- Selke KJ, Gaurav Dhar DO, Cohn JM. Takotsubo Cardiomyopathy associated with titration of duloxetine. *Tex Heart Inst J* 2011;38(5):573-6.
- Samuels M. The Brain-Heart Connection. *Circulation* 2007; 116:77-84.
- Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy 'Takotsubo' cardiomyopathy) - reversible left ventricular dysfunction with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000; 64:156-9. [PMID: 10716533]
- Kandel E. The Neuroscience of Mind and the Future of Knowledge. *Neuron* 2013; 80: 546-560.
- Kitami M, Oizumi H, Kish SJ, Furukawa Y. Takotsubo cardiomyopathy associated with lithium intoxication in bipolar disorder: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34 (3): 410-1. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182a95a27.
- Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, et al. Estrogen Attenuates the Emotional Stress-induced Cardiac Responses in the Animal Model of Tako-Tsubo (Ampulla) Cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2003; 42 (Suppl. 1): S117-S119.
- Bunge M. Blushing and the philosophy of mind. *Journal of Physiology* 2007; 101: 247-256