

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# Takotsubo sindromea eta heriotza: hilkortasun-tasan eragina duten arrisku faktoreak

Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko  
atzera begirako kohorte ikerketa

Egilea / Autor:

Gaizka Loizate Oteiza

Zuzendaria / Director/a:

Larraitz Gaztañaga Arantzamendi

Zuzendariordea / Codirector/a:

Amaia Arregi Lopez

© 2018, Gaizka Loizate Oteiza

## **ERABILITAKO LABURDURAK**

**AKT:** Glukogeno sintasa kinasas 3.

**AMPz:** Adenosin monofosfato ziklikoa.

**AngioOTA:** Ordenagailu bidezko angiografia.

**BG:** Bihotz gutxiegitasuna.

**BNP:** B motatako peptido natriuretikoa.

**bEMN:** Bihotzeko erresonantzia magnetiko nuklearra.

**CK:** Kreatin kinasas.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**EzBEF:** Ezker bentrikuluaren eiekzio frakzioa.

**EKG:** Elektrokardiograma.

**ESI:** Erakunde Sanitario Integratuak.

**FA:** Fibrilazioa aurikularra.

**GGK:** Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa.

**HTA:** Hipertentsio arteriala

**IZB:** istripu zerebro-baskularra.

**MIA:** Miokardioko infartu akutua.

**NT-proBNP:** N-terminaleko garuneko peptido natriuretikoaren prohormona.

**PI3K:** Fosfatidilinosito-3-kinasa.

**QTz:** QT zuzendua.

**SKA:** Sindrome koronario akutua.

**TB:** Takikardia bentrikularra.

**TnTUS:** T-troponina ultrasentikorra.

**TTS:** Takotsubo sindromea.

## LABURPENA

**Sarrera:** Takotsubo sindromea (TTS) estres egoera batek eragiten duen bihotzaren disfunczio iragankorra da, zeinetan arteria koronarioen fluxua mantendua egon ohi den. Oraindik fisiopatologiak ezezaguna izaten jarraitzen badu ere, paziente tipikoa menopausia osteko emakumea da. Gainera, nahiz eta patologia onbera denaren ideia zabaldua egon, gaitz honek sindrome koronario akutuaren antzeko hilkortasun-tasa duela ikusi da.

**Helburuak:** Ikerketa honen helburu nagusia TTS pairatu duten pazienteen heriotza eragin dezaketen arrisku faktoreak identifikatzea da. Horrez gain, gure inguruan, patologia hau pairatu duten pertsonen eta gaitza, beraren, analisi deskriptiboa ere egingo da (2. mailako helburua).

**Materiala eta metodoak:** 2010eko urtarrilaren 1etik 2019ko abenduaren 31ra Basurtuko Unibertsitate Ospitalean artaturiko TTS kasuen atzera begirako kohortea da. Pazienteen aurrekariak eta artatze uneko ezaugarriak (EKG, arteria koronarioetako asaldurak, bihotz gutxiegitasuna, gutxiegitasun mitrala...) aztertu eta bilakaeran izan duten eragina balioztatu da.

**Emaitzak:** Paziente gehienak estres egoera bat pairatu ostean TTS garatu duten menopausia osteko emakume hipertentsoak dira, zentzuk ez duten arteria koronarioen asaldurarik izan. Ospitaleratze unean, paziente gehienek T-troponinaren igoera, asaldura elektrokardiografikoak (% 90,1), gutxiegitasun mitral berria (% 60), ezker bentrikularen eiekzio frakzioaren jaitsiera nabarmena (% 42,6) eta bihotz gutxiegitasuna (% 30,5) izan dute. Hilkortasunari dagokionez, ospitale barneko heriotza-tasa % 9,9koa izan den bitartean, lehenengo 6 hilabetetan pazienteen % 15,4 hil da. Heriotzan eragina izan duten arrisku faktoreak adina, diabetes mellitusa, giltzurrun gutxiegitasun kronikoa, sindromearen abiarazlea, fibrilazio aurikularra, gutxiegitasun mitrala, bihotz gutxiegitasuna eta shock kardiogenikoa izan dira.

**Ondorioak:** Gure inguruan, paziente tipikoa estres egoera baten ondoren sindrome koronario akutuaren klinika pairatzen duen menopausia osteko emakumea da. Heriotza eragin dezaketen arrisku faktoreen artean adina, diabetes mellitusa, giltzurrun gutxiegitasun kronikoa, sindromearen abiarazlea, fibrilazio aurikularra,

gutxiegitasun mitrala, bihotz gutxiegitasuna eta shock kardiogenikoa daude. Nahiz eta ikerlan honetan heriotza eragin dezaketen arrisku faktore batzuk identifikatu, aurkikuntza hauek balioesteko ikerketa gehiagoren beharra dago.

***Hitz gakoak:*** Takotsubo sindromea, heriotza-tasa, abiarazleak.

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de takotsubo (TTS) es una disfunción cardíaca transitoria que está precedida de un acontecimiento estresante y en el que las lesiones coronarias no son frecuentes. A pesar de que la fisiopatología sigue siendo desconocida, el prototipo de paciente suele ser una mujer postmenopáusica. En la actualidad, persiste la idea de que el TTS es una patología benigna, sin embargo, se ha observado que su mortalidad y la del síndrome coronario agudo son similares.

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio es la identificación de los factores de riesgo que puedan influir en la mortalidad de los pacientes con TTS. Además, se realizará un análisis descriptivo de la enfermedad y de los pacientes que hayan sufrido esta patología en nuestro entorno (objetivo secundario).

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio cohorte retrospectivo en el que se estudian los pacientes atendidos con TTS en el Hospital Universitario Basurto entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2019. Se han analizado los antecedentes personales y las características asistenciales del TTS (ECG, lesiones de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia mitral...) y estudiando su influencia en el pronóstico de este síndrome.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes son mujeres hipertensas postmenopáusicas que tras una situación de estrés sufren el TTS. A pesar de que en el momento de la hospitalización no fuese común hallar ninguna lesión en las arterias coronarias, gran parte de los pacientes expresan un aumento de la troponina T, alteraciones electrocardiográficas (90,1 %), una nueva insuficiencia mitral (60 %), un descenso significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (42,6 %), así como la insuficiencia cardíaca (30,5 %). En términos de mortalidad, el 9,9 % de los pacientes mueren durante su ingreso, mientras que en los primeros 6 meses la mortalidad se eleva al 15,4 %. Los factores que influyen en la mortalidad son la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, el desencadenante del síndrome, la fibrilación auricular, la insuficiencia mitral, la insuficiencia cardíaca y el shock cardiogénico.

**Conclusiones:** En nuestro entorno, el prototipo de paciente es una mujer postmenopáusica con clínica de síndrome coronario agudo tras una situación de estrés. Entre los factores de riesgo mortales se encuentran la edad, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, el desencadenante del síndrome, la fibrilación auricular, la insuficiencia mitral, la insuficiencia cardíaca y el shock cardiogénico. A pesar de que en este estudio se hayan identificado algunos factores que puedan preceder a la muerte, es necesaria la realización de más estudios para confirmar estos hallazgos.

**Palabras clave:** Síndrome de takotsubo, mortalidad, desencadenante.

## AURKIBIDEA

<b>1. SARRERA (takotsubo sindromearen)</b> .....	<b>1</b>
1.1. Definizioa.....	1
1.2. Motak.....	3
1.3. Epidemiologia.....	4
1.4. Fisiopatologia.....	5
1.5. Diagnostikoa.....	8
1.6. Konplikazioak.....	12
1.7. Pronostikoa.....	14
<b>2. HELBURUAK</b> .....	<b>14</b>
<b>3. MATERIAL ETA METODOAK</b> .....	<b>15</b>
3.1. Ikerketaren diseinua.....	15
3.2. Alderdi etikoak.....	15
3.3. Ikerturiko populazioa.....	15
3.4. Azterturiko aldagaiak.....	16
3.5. Analisi estatistikoa.....	18
<b>4. EMAITZAK</b> .....	<b>18</b>
4.1. Pazienteen aurrekari pertsonalak.....	18
4.2. Takotsubo sindromearen ezaugarriak.....	19
4.3. Takotsubo sindromearen bilakaera.....	22
4.4. Takotsubo sindromearen eta hilkortasunaren arteko harremana.....	22
<b>5. EZTABAIDA</b> .....	<b>25</b>
5.1. Aurkikuntza nagusiak.....	25
5.2. Bestelako aurkikuntzak.....	29
<b>6. IKERKETAREN MUGAK</b> .....	<b>30</b>
<b>7. ONDORIOAK</b> .....	<b>31</b>
<b>8. ESKER ONAK</b> .....	<b>31</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA ETA ERREFERENTZIAK</b> .....	<b>32</b>

## 1. SARRERA

Takotsubo sindromea (TTS) 1990. urtean deskribatu zen lehenengoz Japonen, eta ordutik gaur egun arte, hainbat izen ezberdin izan ditu: estresagatiko kardiopatia, hautsitako bihotzaren sindromea, ballooning apikaleko sindromea, anpulu formako miokardiopatia eta neurogenikoki nahastutako miokardioa<sup>1-4</sup>.

Hasiera batean, gaitz onbera zela uste bazen ere, TTSak konplikazio larriak izan ditzakeela ikusi da, haien azken emaitza heriotza izanik<sup>1,5,6</sup>. Klasikoki ezker bentrikularen erdiko eremutik alde apikalera arte hedatzen den hipokinesia dago, eremu basalak hiperkinetiko daudelarik (ballooning apikalaren irudi tipikoa emanez)<sup>7</sup>. Mikardioaren uzkurketaren asaldura honek Japonen olagarroak arrantzatzeke erabiltzen zen ontzi tipikoaren antza dauka, "Takotsubo" izanik ontzi honen izen japoniarra<sup>1,5</sup>.

### 1.1. TAKOTSUBO SINDROMEAREN DEFINIZIOA

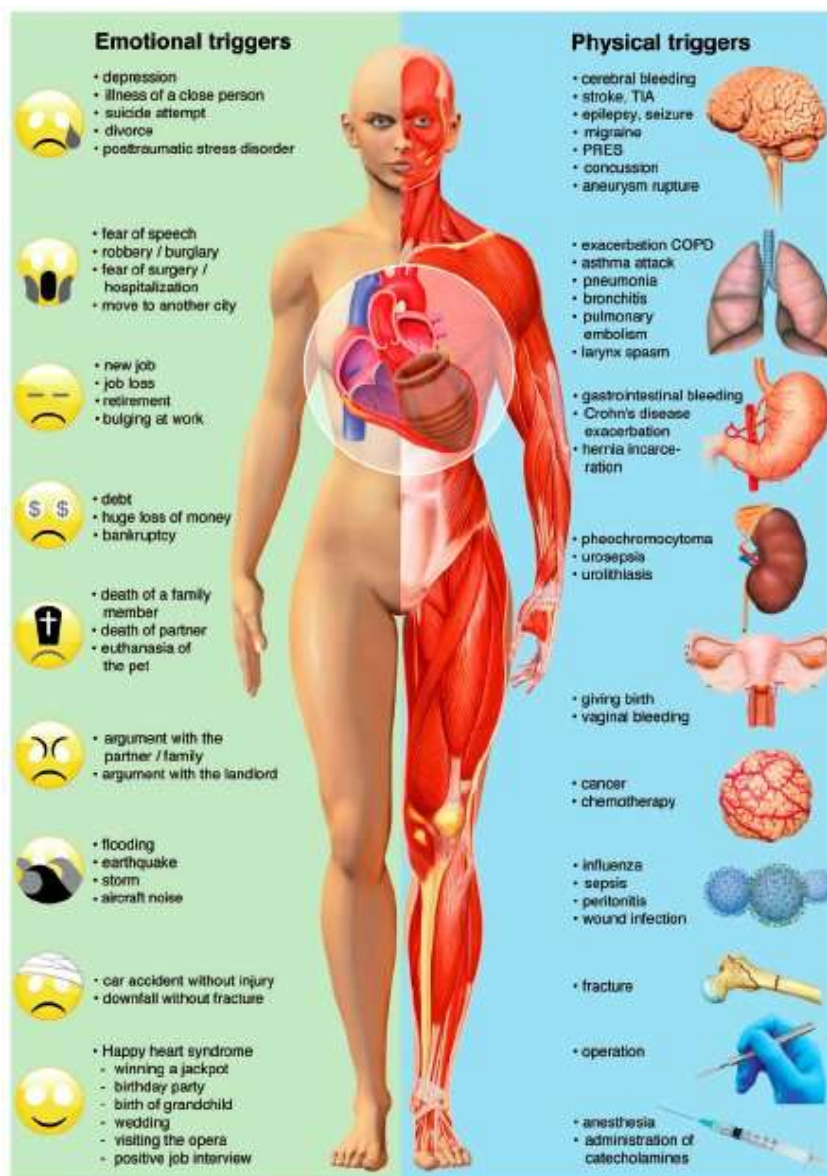
TTSa sindrome kliniko bat da, zeinetan akutua eta iragankorra den ezker bentrikularen disfuntzio sistoliko eta diastolkoa dagoen<sup>1</sup>. Klinikoki, elektrokardiografikoki eta analitikoki sindrome koronario akutuen (SKA) antza izan arren<sup>8</sup>, bentrikularen uzkurkortasun asaldurak ez datoz bat arteria koronarioen odoleztapen eremuekin<sup>9</sup>.

Ohikoena estres egoera baten aurrekariak eta alterazio elektrokardiografikoak izatea da, baita arteria koronarioen fluxua mantenduta egotea. Halaber, T-troponina ultrasentikorren (TnTUS) eta CKren kontzentrazio plasmaticoak moderatuki igota aurkitu ohi dira, baita BNParen maila plasmatico oso altuak ere. Hala ere, kasu gutxi batzuetan ez dira ezaugarri hauek errespetatzen; beraz, hauek ez betetzeak ez du TTSaren diagnostikoa baztertzen<sup>1</sup>.

Kasu batzuetan TTSaren abiarazlerik aurkitu ez arren, ohikoena, estres emozional nahiz fisikoa eragin duen egoera baten aurrekaria izatea da<sup>5</sup> (**1. Irudia**). Ikusi da, estres emozionalaren aurrekariak eta abiarazlerik gabeko kasuen gehiengoa emakumeetan gertatzen dela. Estres fisikoak eragindako TTS, aitzitik, ohikoagoa da gizonezkoetan<sup>2</sup>.



Orokorrean beti pentsatu izan da, TTSaren eragilea estres emozionala denean, sentipen negatiboak direla sindromearen abiarazlea. Hala ere, gaur egun badakigu, emozio positiboek ere eragin dezaketela patologia hau. Horregatik, kasu hauetan hautsitako bihotzaren sindromea deitu beharrean, bihotz alaiaren sindromea deitzen zaio<sup>10</sup>.

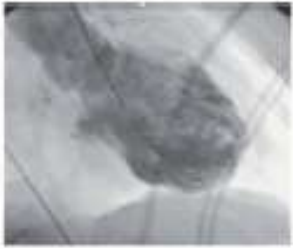

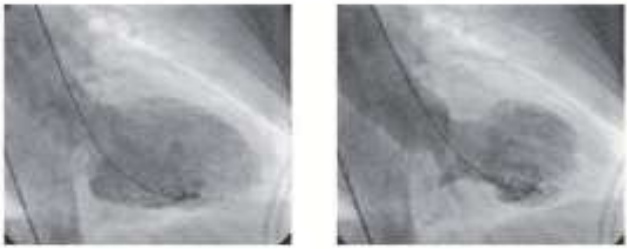



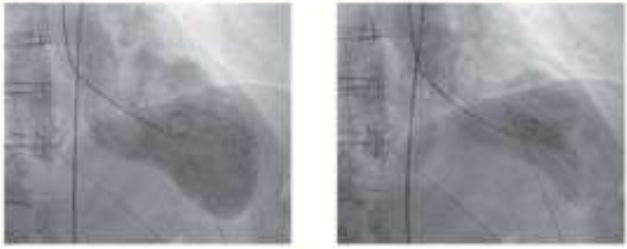



1. Irudia. Takotsubo sindromearen eragileak. Ezkerreko aldean eragile emozionalak deskribatzen dira, eskumako aldean fisikoak. Iturria: *International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology*<sup>5</sup>.

## 1.2. TAKOTSUBO SINDROME MOTAK

Klinikaren arabera, TTS primarioa eta sekundarioa bereizten dira. Primarioan pazienteak laguntza medikoa eskatzearen arrazoa TTS bera da, hau da, klinika kardiologikoagatik doa medikuarengana. Sekundarioan, aitzitik, pazienteak jadanik ospitalean ingresatua dago bestelako arrazoi mediko-kirurgiko batengatik, eta azken hau izan ohi da TTS eragiten duena<sup>1-3</sup>.

Anatomikoki (**2. Irudia**) ohikoena bariante tipikoa, klasikoa edo apikala da, zeina kasuen % 75-80 bitartean agertzen den. Aldaera honetan, aurrez deskribatu den bezala, ezker bentrikuluaren alde apikalaren eta erdikoaren hipokinesia dago, alde basala hiperkinetiko dagoen bitartean (ballooning apikalaren irudia). Bariante atipikoen artean ohikoena bentrikulu erdikoaren da (% 10-20), eta aldaera honetan, ezker bentrikuluaren erdiko atalaren hipokinesia dago, zati basala eta apikala hiperkinetiko daudelarik. TTS basal edo alderantzizkoan (% 5), aldiz, alde basalaren hipokinesia egongo da, erdiko aldearen eta alde apikalaren uzkurkortasuna mantentzen delarik. Bestalde, badaude beste aldaera batzuk, baina hauen agerpena oso arraroa da. Azken hauen artean bi bentrikuluen hipokinesia, hipokinesia fokala eta eskuin bentrikulura mugatzen den hipokinesia daude<sup>1,2</sup>.

Apikala		<p data-bbox="1166 264 1262 297">%75-80</p> 
Bentrikulu erdikoa		<p data-bbox="1166 568 1262 602">%10-20</p> 
Basala		<p data-bbox="1193 869 1235 902">%5</p> 
Fokala		<p data-bbox="1161 1144 1251 1178">arraroa</p> 

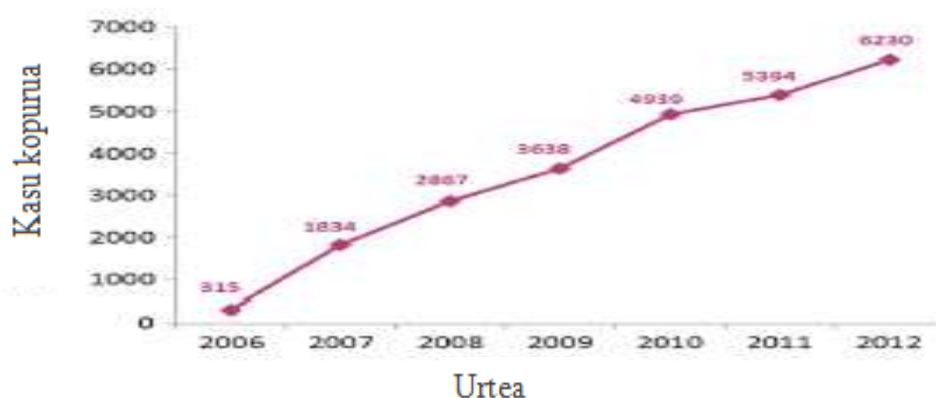
**2. Irudia. Takotsubo sindromearen bariante anatomiko ezberdinak, maiztasunaren arabera.** Iturria: *Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy*<sup>11</sup> modifikatua.

### 1.3. TAKOTSUBO SINDROMEAREN EPIDEMIOLOGIA

Pazienteen % 90 inguru emakumeak direnez eta % 80ak 50 urte baino gehiago dituzenez, paziente gehienak menopausia osteko emakumeak direla onartzen da (58 eta 75 urte bitartekoak)<sup>5,6, 9,11</sup>. Aitzitik, gizonezkoek gertaerak larriagoak pairatzen dituzte, heriotza-tasa handiagoa dutelarik<sup>1,5</sup>. Gainera, emakume gazte nahiz gizonezkoen kasuan, ohikoagoa da farmako eta drogen erabilerarekin nahiz

kentzearekin erlazionatua egotea, baita patroia atipikoak izatea ere<sup>1</sup>. Bestalde, ikusi da TTS ohikoagoa dela kaukasiarren artean, eta gutxiagotan agertzen dela afroamerikarretan eta hispanoetan<sup>5</sup>.

Uste da TTSaren urteko intzidentzia 15-30 kasu 100.000 biztanleko dela<sup>1</sup>. Halaber, hasiera batean sindrome koronario akutuz diagnostikaturiko pazienteen % 1-2ak, izatez, TTS nozitzen dute, eta portzentai hau % 10era igotzen da emakumeak soilik hartzen badira kontuan<sup>3</sup>. Gainera, TTS azpidiagnostikatua dagoela uste da, izan ere, azken urteetan TTS kasuek gora egin dute (**3. Irudia**). Intzidentzia igoera honen atzean patologia honekiko kontzientziazioa eta koronariografiaren eskuragarritasuna daudela uste da<sup>12</sup>.



**3. Irudia.** Amerikako Estatu Batuetako TTSaren urteko intzidentzia-tasa 2006 eta 2012 urteen bitartean. Iturria: *Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome*<sup>3</sup>.

#### 1.4. TAKOTSUBO SINDROMEAREN FISIOPATOLOGIA

Gaur egun, oraindik ez dakigu zein den TTS eragiten duen mekanismo zehatza<sup>4,6</sup>, hala ere, badakigu hiperestimulazio sinpatikoak paper garrantzitsua jokatzen duela patologia honen agerpenean<sup>13</sup>. Paziente hauetan katekolaminen kontzentrazio plasmatico altuak aurkitzeaz gain, bihotzaren inerbazio sinpatikoaren asaldurak ere aurkitzen dira. Horrela, ikusi da bihotzeko interstizioan noradrenalina kontzentrazio altuak daudela; eta hori, bihotzeko sinapsietan ohikoa baino noradrenalina gehiago askatzearen ondorioa da<sup>3,14</sup>.

Bestalde, patologia intrakranealen eta TTSaren artean harreman estua dagoela frogatu da. Garuneko heriotzak eta patologia intrakraneal akutuek (hemorragia subaraknoideak, garun-barneko hemorragiak, iktusak, epilepsiak...) TTS eragin dezakete, bihotzeko inerbazio sinpatikoaren hiperaktibazioa eraginez<sup>3</sup>.

#### **1.4.1. Hiperestimulazio sinpatioaren ondorioak miokardioan**

Sinpatikoaren estimulazioaren eta TTSaren artean harreman estua dagoela jakin arren, oraindik ez dakigu katekolaminek zein mekanismo aktibatzen duten miokardioan asaldurak sortzeko<sup>5,14</sup>. Ondorengoak dira proposaturiko hipotesiak (**4. Irudia**):

##### 1.4.1.1. Epikardioko arteria koronarioen uzkurdura anitza

TTS lehenengoz deskribatu zenean proposatu zen hipotesi hau. Hipotesi honen arabera, patologia honen fase akutuan epikardioko arteria koronarioen estenosi partzial larria gertatzen da<sup>14</sup>. Honen ondorioz, miokardioaren zati baten oxigeno beharren eta oxigeno ekarpenaren arteko desoreka ematen da, uzkurkortasun asaldurak eraginez. Hala ere, kasu gehienetan ez da epikardioko odol-hodi hauen espasmoaren ebidentziarik aurkitzen<sup>3,5</sup>.

##### 1.4.1.2. Mikrozirkulazioaren disfuntzioa

Hipotesi honek, nahiz eta arteria koronarioen buxadurarik ez egon, miokardioko odol-fluxuaren murrizketa azal dezake<sup>13</sup>. Uste da katekolaminek eta endotelinek mikrozirkulazioaren basouzkurdura eragiten dutela, miokardioaren zati baten iskemia eraginez. Gainera, endomiokardioko biopsiek hipotesi hau indartzen dute, izan ere, biopsia hauetan endotelioko zelulen apoptosia ikusi da, zeinak endotelioaren disfuntzioa adierazten duen. Bestalde, mikrozirkulazioaren disfuntzioa desagertzean, miokardioaren uzkurkortasuna berreskuratzen dela ere frogatu da<sup>5</sup>.

##### 1.4.1.3. Katekolaminen toxikotasun zuzena

Katekolamina maila altuak miokardioarentzat toxikoak dira, izan ere, bertako zelulak 2 mekanismoren bidez kaltetu ditzake: alde batetik, AMPz-rekin elkarrekintzak eginez; eta bestetik, erradikal askeak sortuz. Bi mekanismo hauek zelula barnera

kaltzio kopuru handiak sartzea eragiten dute, eta gaindosi hau da, hain zuzen ere, miokardiozitoak asaldatzen dituen<sup>13</sup>.

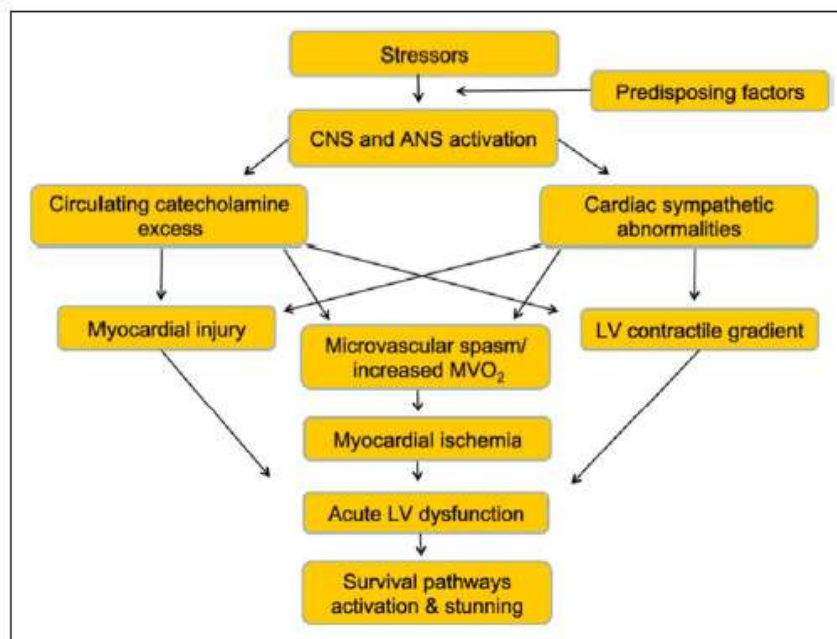
Aurkikuntza histologiko esanguratsuen, banda uzkurkorren nekrosia da. Bertan, sarkomero hiperuzkurtuak, itxura eosinofilikoa duten zeharkako banda dentsuak eta zelula mononukleardun hantura ikus daiteke<sup>13,14</sup>.

#### 1.4.1.4. Miokardioaren biziraupenerako bidearen aktibazioa

TTSan agerturiko miokardioaren uzkurkortasun asaldurak iragankorrak izateak, miokardioa babesten duten mekanismoak martxan jartzen direla esan nahi du. 2 mekanismo jartzen dira martxan miokardioa babesteko: 1) hartzaile adrenergikoekin loturikoa eta 2) PI3K/AKTk sorturiko ur-jauzia<sup>5</sup>.

Hartzaile adrenergikoak Gs proteinari (estimulazailea) edo Gi proteinari (inhibitzailea) lotuta daude. Katekolaminak Gs proteinekin loturiko hartzaileak kitzikatu ohi dituzte, efektu inotropo positiboa sortuz (bentrikuluen uzkurgarritasuna handitzen da). TTSan katekolamina maila altuegiak daude, eta honen ondorioz,  $\beta_2$ -hartzaile hauen Gs proteina, Gi proteinagatik aldatzen da. Aldaketa honek bihotzarengan eragin inotropo negatiboa izango du; eta horrela, katekolaminek miokardiozitoengan eragin dezaken kaltea murriztea lortuko da. Gainera,  $\beta_2$ -hartzaile hauen miokardioko banaketa ez da homogenea (gehienetan hartzaile gehiago daude bentrikuluaren alde apikalean), eta honek TTS mota ezberdinak azal ditzake<sup>14</sup>.

PI3K/AKT bideari dagokionez, TTSaren fase akutuan bide hau aktibatzen da. Bide honek, 4 mekanismoren bidez lortzen du zelularen biziraupena: (1) apoptosiaren inhibizio zuzena eraginez, (2) transkripzio faktore proapoptotikoen inhibizioa eraginez, (3) transkripzio faktore antiapoptotikoen hobekuntza eraginez, eta (4) zelularen metabolismoa hobetuz<sup>5</sup>.



**4. Irudia. TTSaren fisiopatologiaren laburpena.** Eragilearen, faktore patogenoen, miokardioko lesioa ergiten duten mekanismoen eta ondorio klinikoaren arteko erlazioa ikus daiteke irudi honetan. Iturria: *Pathophysiology of takotsubo syndrome*<sup>14</sup>.

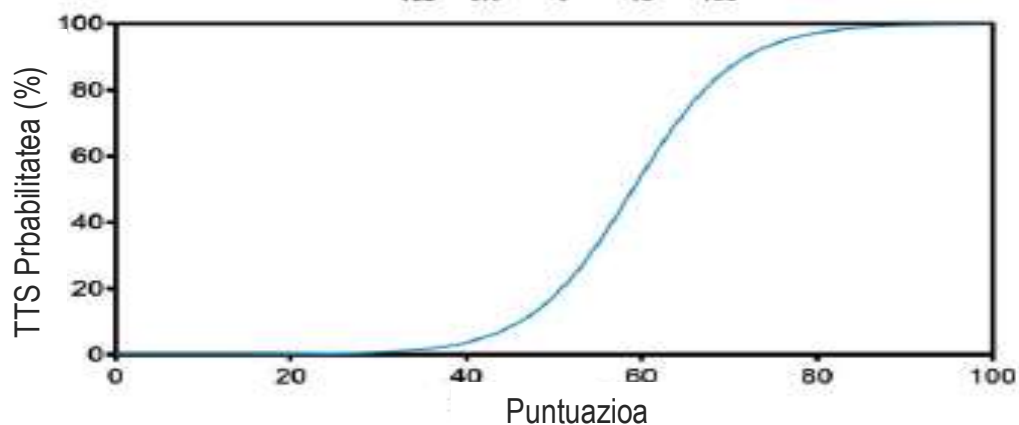
### 1.5.TAKOTSUBO SINDROMEAREN DIAGNOSTIKOA

TTS diagnostikatzeko, iragankorrak diren ezker bentrikularen uzkurkortasun-asaldurek arteria koronario batek odoleztatutako eremua gainditu behar dute.. Hori dela eta, behin betiko diagnostikoa ezin izango da sindromearen fase akutuan egin, izan ere, TTS dela onartzeko gertaera hau itzulgarria dela frogatu behar da. Hala ere, aldagai batzuk aztertuz, TTS izateko probabilitatea neurtzen da<sup>1</sup>.

Horrela, “InterTAK Diagnostic Score” (**1. Taula**) delakoa sortu da, zeinetan 5 aldagai kliniko eta 2 elektrokardiografiko kontuan harturik, TTS izateko probabilitatea zehazten den<sup>1</sup>. Aldagai bakoitzak puntuazio jakin bat izango du, eta guztien batuketa 30 bada, < % 1eko probabilitatea dago TTS izateko; puntuazioa 50 bada, % 18ko probabilitatea egongo da; eta 70 bada, aldiz, % 90ekoa<sup>15</sup> (**5. Irudia**).

**1. Taula. “InterTAK Diagnostic Score” TTS susmatzeko.** “Score” honetan TTS izateko faktore adierazleei puntuazio jakin bat ematen zaie, eta puntuazio horren arabera TTS edo SKA susmatuko du. Iturria: *Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment*<sup>1</sup>.

Kriterioa	Puntuazioa
Emakumea	25
Abiarazle emozionala	24
Abiarazle fisikoa	13
ST segmentuaren jaitsiera eza	12
Patologia psikiatrikoak	11
Patologia neurologikoak	9
QTz tartearen luzapena	6
Diagnostikoa (puntuazio indizea 0-100)	
<b>≥ 50</b>	<b>≤ 31</b>
Takotsubo sindromea (Espezifizitatea % 95)	Sindrome koronario akutua (Espezifizitatea % 95)



**5. Irudia. TTS izateko probabilitatea “InterTAK Diagnostic Score”-ren arabera puntuazioari dagokionez.** Iturria: *International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management*<sup>15</sup>.

### 1.5.1. Biomarkatzaileak

Alde batetik, miokardioaren lesioa adierazten duten biomarkadoreak dauzkagu (troponinak eta CK), zeintzuen kontzentrazio plasmatikoa moderatuki igota egongo den<sup>16</sup>. Hala ere, TTSko troponina mailak SKAn baino baxuagoak izan ohi dira<sup>1,15</sup>.

Bestetik, bihotz gutxiegitasuna adierazten duten biomarkatzaileak daude: BNP eta NT-proBNP<sup>16</sup>. Hauen mailak ere igota egongo dira, baina kasu honetan, SKAn baino



gehiago igo ohi dira<sup>1</sup>. Gainera, hauen maila plasmaticoek erlazio zuzena izango dute bentrikuluaren mugikortasunaren asalduraren graduarekin<sup>2,16</sup>.

Biomarkatzaile guzti hauek pronostikoarekin harreman estua dute, izan ere, hauen maila altua duten pazienteek ospitale barneko konplikazioak pairatzeko arrisku handiagoa dute<sup>15,16</sup>.

### **1.5.2. Hamabi deribazioko elektrokardiograma (EKG)**

TTSaren fase akutuan, pazienteen % 95ak alterazioak ditu EKGn<sup>1,2</sup>, baina asaldura hauek denboran zehar aldatuz joaten dira<sup>16</sup>. Asaldura elektrokardiografiko ohikoenak ST segmentuaren igoera, T uhinaren inbertsioa edo biak batera agertzea dira. Denbora sekuentziari dagokionez, orokorrean, lehenik eta behin ST segmentuaren igoera gertatzen da, zeina agertu bezala desagertu daitekeen; ondoren, progresiboki T uhina inbertitu eta QT tarte luza luza joango dira; eta azkenik, gradualki, EKG egoera basalera itzuliko da<sup>15</sup>.

Alterazio hauez gain, bestelako asaldura batzuk ere ager daitezke: ST segmentuaren jaitsiera, His faszikularen ezkerreko adarraren blokeo berria, Q uhina, boltai baxuko QRS konplexua, J uhina eta zatikaturiko QRS konplexua. Gainera, kontuan izan behar da patroi hauetako batzuk (QT tartearen luzapena, J uhina eta zatikaturiko QRS konplexuak) arritmia bentrikular gaiztoak eta fibrilazio bentrikularra sortzeko gaitasuna dutela, pazienteen bat-bateko heriotza eraginez<sup>1,2,15,17</sup>.

EKGren asaldura batzuk ohikoagoak dira TTSan SKAn baino; hala ere, aurrez azaldutako EKGko patroi guztiak SKAn ere ager daitezkeenez, beharrezkoa izango da koronariografia eta bentrikulografia egitea behin-betiko diagnostikoa eskuratzeko<sup>1</sup>.

### **1.5.3. Ekokardiograma**

TTS baten aurrean gaudela uste dugunean egin beharreko lehenengo irudi froga ez inbaditzailea ekokardiograma da. Froga honen bidez, ezker bentrikuluaren morfologia eta funtzioa, aldaera anatomiko ezberdinak eta konplikazioak (gutxiegitasun mitrala, odolbilduen eraketa, bihotz haustura, shock kardiogenikoa...) aztertu daitezke<sup>2,15,16</sup>.

Horrela, arteria koronario baten eremua gainditzen duen miokardioaren disfuntzioa dagoela ikusteaz gain, miokardioaren asaldura non dagoen zehaztu genezake<sup>2,15,16</sup>.

#### **1.5.4. Koronariografia eta bentrikulografia**

TTS pairatzen duten paziente gehienei larrialdiko koronariografia egiten zaie, TTS eta SKAren arteko diagnostiko diferentziala burutzeko. TTSan, SKAn ez bezala, ez da arteria koronarioen estenosi esanguratsurik egongo; hau da, baliteke arteria koronarioen aterosklerosia ikustea, baina hau ez da miokardioaren nekrosia eragiteko bezain garrantzitsua izango<sup>2</sup>.

TTS gehienetan, kontraindikaziorik egon ezean, ezker bentrikularen bentrikulografia egiten da. Hau bereziki erabilgarria izango da TTSaren bentrikulu erdiko aldaera dagoenean, izan ere, zailtasunak egon daitezke aldaera hau ekografia bidez diagnostikatzeko<sup>1</sup>.

#### **1.5.5. Bihotzeko erresonantzia magnetiko nuklearra (bEMN)**

Ekokardiogramarekin alderaturik, bEMN sentikorragoa da eskuin bentrikularen funtzioa aztertzeko, baita ezker bentrikuluko alde apikaleko odolbilduak detektatzeko<sup>2</sup>. Gainera, bEMN-n TTS eta miokardioko infartu akutua (MIA) bereizi ahalko dira, miokardioko edemari eta gadolinioaren indartze atzeratuari esker<sup>1</sup>:

- TTSan edema lesionaturiko miokardio eremura mugatua dagoen bitartean, MIAan kalteturiko arteria koronarioak odoleztatutako eremuan agertuko da<sup>1</sup>.
- MIAan gadolinioaren indartze atzeratua ikusiko da, zeinak miokardiozitoen lesio itzulezina (fibrosia) adierazten duen<sup>16</sup>. TTSan, aldiz, ez da gadolinioaren indartze atzeraturik ikusiko<sup>15,16</sup>.

#### **1.5.6. Ordenagailu bidezko angiotomografia koronarioa (angioOTA koronarioa)**

AngioOTA koronarioa, teknika ez-inbaditzailea den aldetik, alternatiba egokia izango da koronariografia egitea arriskutsuegia den pazienteentzako<sup>15</sup>. Teknika honi esker, alde batetik, arteria koronarioaren anatomia ikus daiteke, aterosklersiaren diagnostikoa ahalbidetuz; bestetik, bihotz-zikloaren fase ezberdinetan hainbat argazki aterako direnez, angioOTA koronarioak miokardioaren mugikortasun-

asaldurak antzematea ahalbidetuko du. Hala ere, irudi-jario honen ondorioz, pazienteak erradiazio kantitate handia jasoko du<sup>15,16</sup>.

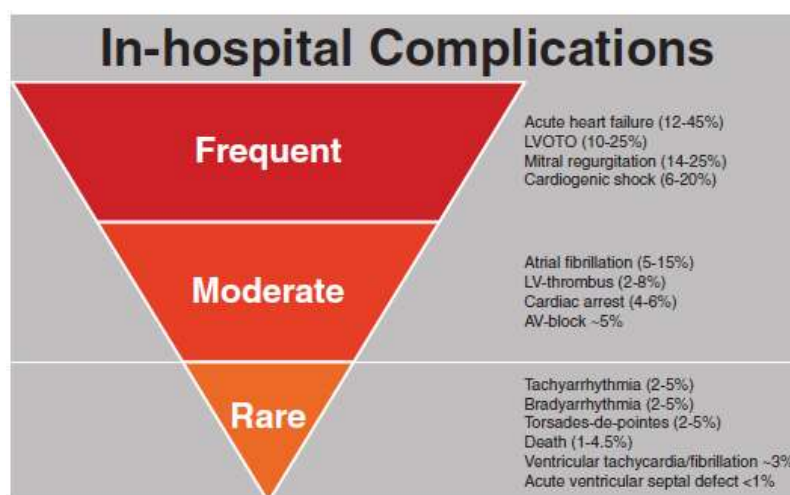
## 1.6. TAKOTSUBO SINDROMEAREN KONPLIKAZIOAK

TTS patologia onbera denaren sinesmena zabaldua dagoen arren, pazienteen % 52 inguruk ospitale barneko konplikazioak izaten dituzte, eta horiek pazientearen heriotza eragin dezakete<sup>2</sup> (**6. Irudia**):

- Bihotz gutxiegitasun (BG) akutua. Ospitale barneko konplikazio ohikoena da eta pazienteen % 12-45ek pairatzen du. BG izateko arrisku faktoreak adina, ezker bentrikularen eiekzio frakzio (EzBEF) baxua, troponina maila altuak, estres fisikoa, eskuin bentrikularen asaldura eta bentrikulu erdiko TTSaren patroia dira. Gainera, kontuan izan behar da BGa ezker bentrikularen irteera traktuko buxaduraren edo gutxiegitasun mitralaren ondorioa izan daitekeela<sup>1,2</sup>.
- Ezker bentrikularen irteera traktuko buxada. TTSaren forma klasikoan agertu ohi da, mota honetan baitago bentrikularen alde basalaren hiperuzkurdura. Miokardioaren gehiegizko kontrakzio honen ondorioz, balbula mitrala aurrerantz mugitzen da, ezker bentrikularen irteera traktuko buxada eraginez. Buxadura hau diagnostikatzea garrantzitsua da, izan ere, kasu hauetan ezin dira farmako inotropo positiboak edota nitratoak erabili, farmako hauek egoera larriagotuko dutelako. Hala ere, egun batzuk pasata, ezker bentrikularen irteera traktuko buxada espontaneoki desagertu ohi da<sup>1,2,16</sup>.
- Gutxiegitasun mitrala. TTs pairatzen duten kasu batzuetan, bihotzaren sistolean balbula mitrala aurrerantz mugitzeaz gain, balbula honen finkapenean asaldurak egongo dira. TTS pairatzen dutenen % 10-25ek garatuko du gutxiegitasun mitrala sindromearen fase akutuan; hala ere, ezker bentrikulak bere funtzioa berreskuratzen duen heinean, balbula mitrala bere funtzioa berreskuratzen joango da<sup>2</sup>.
- Shock kardiogenikoa. Ezker bentrikularen disfuntzioagatik gertatu ohi den arren, gutxiegitasun mitralak, ezker bentrikularen irteera traktuko buxadurak eta eskuin bentrikularen asaldurek shock egoera hau larriagotu dezakete.

Shock kardiogenikoa konplikazio larria da, izan ere, egoera honetara iristen diren pazienteen % 17-30 hil egiten da<sup>2</sup>.

- Arritmiak. TTSan arritmia berrien agerpena ohikoa da. Horien artean gehien agertzen direnak fibrilazio aurikularra (FA) eta takikardia bentrikularra (TB) dira. FA-k bihotz gastua gehiago jaitsi dezake, BG eraginez. TB, aldiz, larriagoa da, izan ere, kasuen % 4-6tan bihotz-gelditzea eragiten du<sup>1,2</sup>. Bestalde, blokeo aurikulu-bentrikularrak ere ager daitezke, zeintzuk kasu batzuetan iraunkorrak izango diren<sup>16</sup>.
- Odolbilduen eraketa. Gehien bat TTS klasikoan gertatzen da, eta istripu zerebrobaskularrak (IZB) eta arterien enboliak sor ditzake. Odolbildu gehienak sintomak hasi eta 2-5 egunetara eraten dira, hala ere, hauek sortzeko arriskuak 14. egunera arte iraungo du. Hori dela eta, pazienteak anticoagulatzea baloratu behako da<sup>1</sup>.
- Bentrikuluaren haustura. Horma bentrikularren edo trenkada interbentrikularren hausturak sintomak hasi eta 2-8 egunetara gertatu ohi dira. Kasuen % 1ean baino gutxiagotan gertatzen diren arren, heriotza eragin dezakete eta, baliteke, paziente hauei bizia salbatzeko ebakuntza-gelara joan behar izatea<sup>2,16</sup>.



**6. Irudia. Ospitale barneko konplikazioen intzidentzi-tasak eragilearen arabera.** Iturria: *International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management*<sup>15</sup>.

## 1.7. TAKOTSUBO SINDROMEAREN PRONOSTIKOA

TTSak iragankorrak diren kalteak eragiten dituzenez, patologia onbera denaren ideia zabaldua dago; hala ere, gaur egun, gaitz honek SKAren antzeko morbiditate-tasa duela ikusi da<sup>18</sup>. Kasuan kasu, pronostikoa ezberdina bada ere, estres emozionalak eragindako TTS klasikoa pairatzen duten emakumeek, epe laburreko nahiz luzeko pronostiko ona izan ohi dute. Bestalde, aktibitate fisikoak, patologia neurologikoek, arazo medikoek edo prozedura kirurgikoek eragindako TTSak, baita gizonezkoa izateak ere, pronostikoa okerragotzen du<sup>1,18</sup>.

Denbora pasa ahala, ezker bentrikularen uzkurgarritasuna gradualki hobetzen joaten da. 2 asteren buruan bentrikularen mugikortasuna normaltasunera itzuli ohi da; hala ere, kasu batzuetan, normaltasun hori ez da 6. astera arte lortuko<sup>1</sup>. Honek berebiziko garrantzia dauka, izan ere, bentrikularen mugikortasun asaldurak dauden bitartean, konplikazioak izateko arriskua handiagoa da<sup>2</sup>.

Patologia honek % 2-5eko ospitale barneko heriotza-tasa dauka eta horren kausa nagusiak shock kardiogenikoa eta fibrilazio bentrikularra dira. Bestalde, TTSaren epe luzerako bilakaerari buruzko datu gutxi daude oraindik, hala ere, ikusi da heriotza-tasa altuena lehenengo 4 urteetan dagoela<sup>2</sup>.

TTSak % 5eko berragertze-tasa dauka, gehienak lehenengo 4 urteetan gertatzen direlarik. Berragertze hauek emakume, gizon nahiz umeetan gerta daitezke, haien adina kontuan hartu gabe. Gainera, berragertze hauetan TTSaren eragilea eta mota anatomikoa desberdinak izan daitezke<sup>15</sup>. Halaber, oraindik ez da TTS prebenitu dezakeen tratamendu eraginkorrik aurkitu. Hori dela eta, TTSaren luzerako maneiuegokia egiteko, beharrezkoa izango da patologia honen fisiopatologia argitzea<sup>16</sup>.

## 2. HELBURUAK

Ikerketa lan honen helburu nagusia TTS pairatzen duten pertsonen eta TTSak, berak, dituen ezaugarriek hilkortasunean duten harremana zehaztea da, baita emaitza hauek literatura zientifikoarekin alderatzea.

Aitzitik, lan honek bigarren mailako helburu bat ere badu: gure inguruan TTS pairatu duten pertsonen aurrekarien eta sindromearen ezaugarrien eta bilakaeraren deskribapena egitea.

### **3. MATERIAL ETA METODOAK**

#### **3.1. IKERKETAREN DISEINUA**

Basurtuko Unibertsitate Ospitalean artaturiko TTS aztertzen dituen kohorte baten atzera begirako behaketa-ikerketa analitiko bat da. Horretarako, Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko Kardiologia Zerbitzuko datu-baseko informazioa erabili da.

ESI honi dagokionez, 2 datu kontuan hartu behar dira: alde batetik, Bilbo-Basurtuko ESIak Bilbo inguruan bizi diren 350.000 biztanle ingururi ematen diola osasun arreta; eta bestetik, ESI honetako Unitate Koronarioaren Zerbitzuak beste ospitale batzuetako pazienteak ere jaso ahal dituela, hauen tratamendua burutzeko.

#### **3.2. ALDERDI ETIKOAK**

Ikerketaren diseinua zehaztu ostean, Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko Etika eta Ikerkuntza Klinikoko Batzordearen oniritzia jaso behar da (**1. Eranskina**), onespen honek ahalbidetzen baitu pazienteen datuak erabili ahal izatea. Behin batzorde honek ikerketa lana onartzean, Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko Ikerketa Zerbitzuak pazienteen historial klinikoetan sartzeko beharrezko baliabideak eskaintzen ditu, datu-bilketa ahalbidetuz.

Bestalde, ikerketan parte hartu duten subjektuei ez zaie baimen informaturik eman, izan ere, informazioa modu anonimoan jaso da eta ez da paziente hauekin elkarrizketa zuzenik egin.

#### **3.3. IKERTURIKO POPULAZIOA**

Atzera begirako kohorte honetan 2010eko urtarrilaren 1etik 2019ko abenduaren 31ra Basurtuko Unibertsitate Ospitalean artaturiko TTSak aztertzen dira. 3.1. atalean aipatu bezala, beharrezkoa den informazioa lortzeko ospitaleko Kardiologia

Zerbitzuko datu-basea erabili da, ikerketan parte hartzeko irizpideak ondorengoak izanik:

- Adinez nagusia izatea (> 18 urte).
- TTS izatea.
- TTSaren tratamendua Basurtoko Unibertsita Ospitalean jasotzea.

Pazienteen aukeraketa egin ostean, 131 subjektu hautatzen dira ikergai gisa, TTSaren lehenengo diagnostikoa 2010eko otsailaren 3an eginik, eta azkenekoa, berriz, 2019ko azaroaren 19an.

### 3.4. AZTERTURIKO ALDAGAIK

Behin ikerketaren helburuak zehaztuta, aztertuko diren aldagaiak zeintzuk izango diren erabakitzen da.

Ikerketa honetan aztertu diren aldagai 3 talde ezberdinetan banatu dira: pazienteen aurrekari pertsonalak, TTSaren fase akutuko ezaugarriak eta TTSaren bilakaera.

- Subjektuen aurrekari pertsonalei dagokionez, talde honetan 11 aldagai ezberdin aztertu dira:
 

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adina</li> <li>○ Sexua</li> <li>○ Diabetes mellitusa (DM)</li> <li>○ Dislipemia</li> <li>○ Hipertentsio arteriala (HTA)</li> <li>○ Tabakismoa</li> <li>○ Kardiopatia iskemiko kronikoa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bihotz gutxiegitasuna</li> <li>○ Gutxiegitasun mitrala</li> <li>○ Fibrilazio aurikularra</li> <li>○ Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa (GGK)</li> <li>○ Arteria periferikoetako gaixotasuna</li> <li>○ Istripu zerebro-baskularrak</li> </ul>
--	---
- TTSaren fase akutuko ezaugarriak aztertzeko, aldiz, 12 parametro erabili dira:
 

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTSaren abiarazlea</li> <li>○ Elektrokardiograma</li> <li>○ Fibrilazio aurikularra</li> <li>○ Takikardia bentrikularra</li> <li>○ T-troponona ultrasentikorren (TnTUS) maila gorena</li> <li>○ Arteria koronarioen asaldura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ezker bentrikuluaren eiekzio frakzioa</li> <li>○ Ezker bentrikuluko irteera traktuko buxadura</li> <li>○ Gutxiegitasun mitrala</li> <li>○ Bihotz gutxiegitasuna</li> <li>○ Eskuin bentrikuluaren asaldura</li> <li>○ Shock kardiogenikoa</li> </ul>
---	--

- Azkenik, TTSaren bilakaera ondorengo 3 aldagaien bidez monitorizatu da:
  - Ospitale barneko heriotza
  - Heriotza 6 hilabetetara
  - Ospitaleratze berriak Kardiologia Zerbitzuan

“Heriotza 6 hilabetetara” aldagaiak TTS pairatu osteko lehenengo 6 hilabeteetan hil diren pazienteak hartzen ditu kontuan, hauen heriotza kausa edozein delarik.

“Ospitaleratze berriak Kardiologia Zerbitzuan” aldagaiak, ordea, TTS pairatu ostean, berriz ere Kardiologia Zerbitzuren batean ospitaleratuak izan diren kasuak barnebiltzen ditu, subjektuen ospitaleratzearen zergatia kontuan hartu gabe.

Abiarazleei dagokionez:

- Estres emozionalaren barruan, besteak beste, sustoak, familia nahiz lagunarteko eztabaidak, lapurretak, prozedura mediko edo kirurgikoezko beldurra, giltzapetuta gelditzea, lana galtzea, diru-galera handiak, hurbileko pertsona baten heriotza, sorpresa festak eta iloba baten jaiotza daude.
- Bestalde, estres fisikoak ondorengoak barnebiltzen ditu: iktusa, pneumoniak, asma edo birika gaixotasun butxatzaile kronikoaren txarragotzeak, kirola egiten egotea, etxea garbitzen egotea, minbizia, hezur hausturak, ebakuntza osteko egonaldia, anesthesiak, ospitaleratu egotea...
- Abiarazle mistoetan, aldiz, aurreko egoera biak pairatu dituzten pazienteak daude: lapurreta bat pairatu ondoren lapurraren atzetik korrika egitea, lurrera erori (hezur haustura batengatik edo erorketaren ondorioz hezur haustura bat eraginez) eta bertan hainbat orduz egotea altxatzeko ezintasunagatik...

EKGko asalduretan, QTz > 500 mseg izateak, QT tartea luzatua dagoela esan nahi du. “Aurreko hainbat asalduren” barnean, ondorengo alterazioetatik 2 edo gehiago dituzten pazienteak daude: QTz > 500 mseg, ST segmentuaren igoera, His faszikularen ezker adarraren blokeoa, ST segmentuaren jaitsiera eta T uhin negatiboa. Aitzitik, EKGn ikusitako asaldura hauetako bat izan ezean, “bestelako asaldura elektrokardiografikoak” aldagaiaren barnean sailkatu da.

Bestalde, gutxiegitasun mitralean eta FA-n “aurretik” jartzen duen atalean, TTS pairatu aurretik asaldura horiek zeuzkaten pazienteak daude.



### 3.5. ANALISI ESTADISTIKOA

Atzera begirako kohorte honen analisia egiteko IBM SPSS v23 eta Stata v14 programa estatistikoak erabili dira.

Analisi deskriptiboari dagokionez, aldagai kategorikoak balio absolutu eta ehunekoen bitartez adierazi diren bitartean, aldagai kuantitatiboetarako batez besteko aritmetikoa, desbiderapen estandarra eta mediana erabili dira.

Bestalde, 2 aldagai kategorikoren arteko konparazioak egiteko Pearsonen Khi karratua edo Fisherren test zehatza erabili da, azken hau, Pearsonen Khi karratuaren erabilera-irizpideak betetzen ez direnean aplikatuz. Aldagai jarraituen kasuan, aldiz, banaketa simetrikoa/normala bada, Student-en T testa erabili da; aitzitik, banaketa asimetrikoa/ez-normala den kasuetan, Mann-Whitney-ren proba burutu da. Estatistikoki esanguratsutzat hartu da P balioa  $< 0,05$  denean.

## 4. EMAITZAK

### 4.1. PAZIENTEEN AURREKARI PERTSONALAK

Aurrekari pertsonalei dagokienez (**2. Taula**), ikerketan parte harturiko pazienteak 31 eta 96 urte bitartekoak dira, hauen batez besteko adina  $72 \pm 12$  urtekoa izanik. Gainera, laginaren gehiengoa (% 81,7) emakumezkoa da. Arrisku faktore kardiobaskular garrantzitsuenak HTA eta dislipemia dira, hauen prebalentzia, hurrenez hurren, % 64,9 eta % 48,1ekoa izanik. Horrez gain, TTS pairatu duten momentuan, pazienteen % 38,2k tabakismoaren aurrekariak ditu (hauetatik erdia erretzaile ohia da, beste erdia erretzaile aktiboa izanik). Bestalde, pazienteen ia laurdenak DM dauka. Aitzitik, gainontzeko aldagaien prebalentzia % 20 baino txikiagoa da.

2. Taula. Pazienten aurrekari pertsonalak TTSaren agerpen momentuan.

	Zatikia (%)
<b>Adina</b>	
- Media $\pm$ DE	72 $\pm$ 12
- Mediana (min. - max.)	74 (31 - 96)
<b>Emakumeak</b>	107/131 (81,7)
<b>Diabetes Mellitus</b>	31/131 (23,7)
<b>Dislipemia</b>	63/131 (48,1)
<b>Hipertentsio arteriala</b>	85/131 (64,9)
<b>Tabakismoa</b>	
- Erretzaile aktiboa	25/131 (19,1)
- Erretzaile ohia	25/131 (19,1)
<b>Arteria periferikoetako gaixotasuna</b>	9/131 (6,9)
<b>Kardiopatia iskemiko kroniko</b>	19/131 (14,5)
<b>Bihotz Gutxiegitasuna</b>	16/131 (12,2)
<b>Gutxiegitasun mitrala</b>	16/130 (12,3)
<b>Fibrilazio aurikularra</b>	22/131 (16,8)
<b>Giltzurun gutxiegitasun kronikoa</b>	10/131 (7,6)
<b>Istripu zerebro-baskularra</b>	20/131 (15,3)

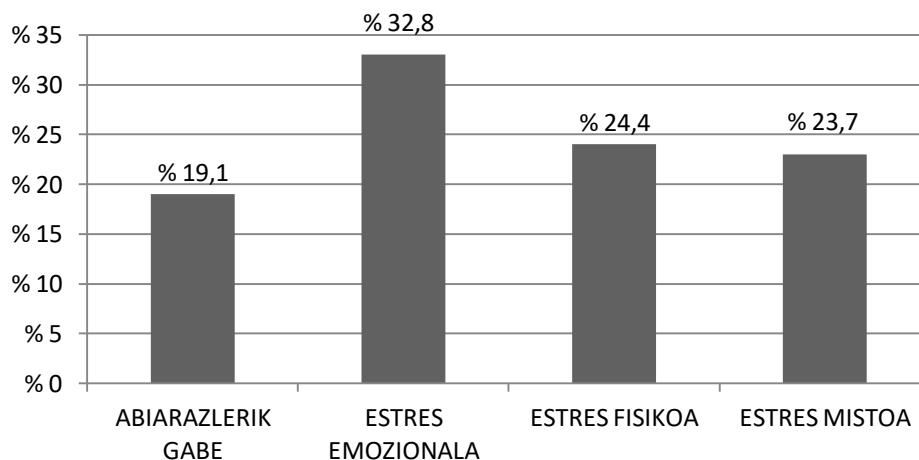
DE: Desbiderapen estandarra; Min: Minimoa; Max: Maximoa, gorena.

Aldagai kualitatiboak zatikietan azaltzen dira, kuantitatiboak, aldiz, media eta medianaren bidez adierazten dira.

#### 4.2. TAKOTSUBO SINDROMEAREN EZAUGARRIAK

**7. Irudian** ikus daitekeen bezala, pazienteen % 80,9tan estres egoera batek abiarazi du TTSa, estres emozionala izanik ohikoena (% 32,8). Hala ere, pazienteen % 24,4tan estres fisikoa izan da abiarazlea, eta estres fisiko + emozionala, aldiz, kasuen % 23,7tan.

## TTS-AREN ABIARAZLEAK



### 7. Irudia. TTSaren abiarazlen maiztasuna.

TTS: Takotsubo sindromea.

**3. Taulak** ospitaleratzeko unean TTSak pazienteengan eragindako asaldurak laburbiltzen ditu. Aipatzekoa da pazienteen % 42k EzBEF-aren jaiste nabarmena (< % 35) izatea, baita kasuen % 23,3tan berriak diren arteria koronarioen asaldurak aurkitzea. Parametro analitikoetara erreferentzian, TnTUS mailen batez bestekoa, balio fisiologikoetatik gora dagoela ikusi da ( $656 \pm 1149$ ). Konplikaziorik ohikoena gutxiegitasun mitral berria izan da, zeina laginaren % 60k garatu duen. Konplikazio larriagoetara dagokienez, shock kardiogenikoa pazienteen % 9,9k garatu duen bitartean, % 5,3k TB izan du eta % 30,5ek, aldiz, BGA.

### 3. Taula. TTSaren fase akutuan pazienteek izandako ezaugarriak.

	Zatikia (%)
<b>TnTUS (ng/L)</b>	
- Media $\pm$ DE	656 $\pm$ 1149
- Mediana (min. - max.)	406 (1 - 9300)
<b>EzBEF &lt; % 35</b>	55/129 (42,6)
<b>Ezker bentrikuluaren irteera traktuko buxadura</b>	6/130 (4,6)
<b>Eskuin bentrikuluaren asaldura</b>	23/130 (17,7)
<b>Gutxiegitasun mitral berria</b>	78/130 (60)
<b>Bihotz gutxiegitasuna</b>	40/131 (30,5)

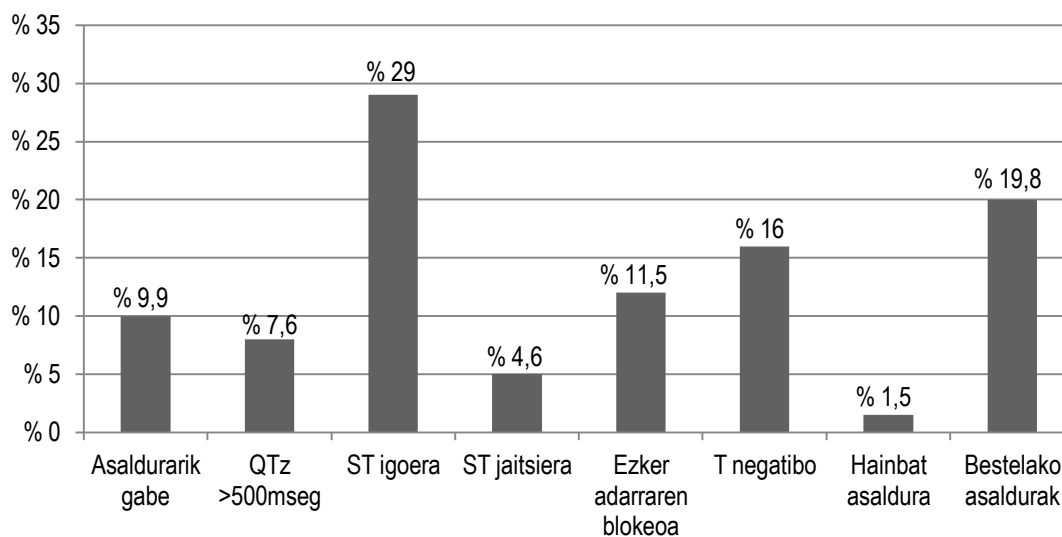
Arteria koronarioetako asaldurak	24/103 (23,3)
Fibrilazio aurikular berria	14/109 (12,8)
Takikardia bentrikularra	7/131 (5,3)
Shock kardiogenikoa	13/131 (9,9)

EzBEF: Ezker bentrikuluko eiekzio-frakzioa; TnTUS: T-troponina ultrasentikorra; EKG: Elektrokardiograma; QTz: QT zuzendua; DE: Desbiderapen estandarra; Min: Minimoa; Max: Maximoa, gorena.

Aldagai kualitatiboak zatiketean azaltzen dira, kuantitatiboak, aldiz, media eta medianaren bidez adierazten dira.

Bukatzeko EKG daukagu. Ospitaleratze unean, 13 pazienteek (% 9,9) erritmo sinusala badute ere, gainontzeko 118 kasuetan (% 90,1) asaldura elektrokardiografiko ezberdinak antzeman dira. **8. Irudian** ikus daitekeen bezala, asaldura usuenak ST segmentuaren igoera (% 29) eta T uhin negatiboa (% 16) dira. Aitzitik, pazienteen % 19,8tan bestelako asaldura elektrokardiografikoak antzeman dira.

## ASALDURA ELEKTROKARDIOGRAFIKOAK



**8. Irudia.** Pazienteen asaldura elektrokardiografikoen maiztasuna ospitaleratze unean.

### 4.3. TAKOTSUBO SINDROMEAREN BILAKAERA

**4. Taula** ikus daitekeen bezala, TTS izan ostean, pazienteen % 25ek Kardiologia Zerbitzuan ospitaleratze berri bat pairatu du. Hilkortasunari dagokionez, aldiz, lehenengo 6 hilabetetan pazienteen %15,4 hil da, gehiengoa ospitale barneko heriotza izanik (kasu totalen % 9,9).

4. Taula. TTS izan duten pazienteen bilakaera.

	Zatikia (%)
<b>Ospitaleratze berriak Kardiologia Zerbitzuan</b>	32/128 (25)
<b>Heriotza</b>	
- Ospitale barnekoa	13/131 (9,9)
- 6 hilabetetara	20 /130 (15,4)

### 4.4. TAKOTSUBO SINDROMEAREN ETA HILKORTASUNAREN ARTEKO HARREMANA

#### 4.4.1. Pazientearen aurrekari pertsonalen eragina hilkortasunean

Aurrekari pertsonalak hilkortasunarekin alderatzean (**5. Taula**), adinak, DMak eta GGK-k esanguratsuak diren ezberdintasunak erakutsi dituzte ( $p < 0,05$ ). Horrela, hildako pazienteak nagusiagoak izateaz gain ( $77 \pm 11$  vs  $71 \pm 12$ ), DM edo GGK dutenek, patologia hauek ez dituztenekin alderaturik, hilkortasun-tasa handiagoa dutela ikusi da (DM % 29 vs % 11; GGK % 40 vs % 13,2).

Bestalde, aztertutako gainontzeko aurrekari pertsonalek ez dute estatistikoki esanguratsuak diren ezberdintasunik erakutsi heriotza-tasan ( $p > 0,05$ ).

5. Taula. TTS izatean pazienteek izandako aurrekari pertsonalek hilkortasun-tasan duten eragina.

	Bizirik	Hildakoak	P balioa
<b>Adina</b>			
- Media $\pm$ DE	$71 \pm 12$	$77 \pm 11$	
- Mediana (min. - max.)	72 (31 - 96)	81 (49 - 92)	0,012*

	Hilkortasun zatikia (%)	P balioa
<b>Sexua</b>		
- Gizonak	2/24 (8,3)	
- Emakumeak	18/107 (16,8)	0,367
<b>Diabetes Mellitusa</b>		
- Ez	11/100 (11)	
- Bai	9/31 (29)	0,022*
<b>Dislipemia</b>		
- Ez	11/68 (16,2)	
- Bai	9/63 (14,3)	0,0812
<b>Hipertentsio arteriala</b>		
- Ez	6/46 (13)	
- Bai	14/85 (16,5)	0,800
<b>Tabakismoa</b>		
- Ez erretzaileak	15/81 (18,5)	
- Erretzaile aktiboak	4/25 (16)	
- Erretzaile ohiak	1/25 (4)	0,253
<b>Arteria periferikoetako gaixotasuna</b>		
- Ez	18/122 (14,8)	
- Bai	2/9 (22,2)	0,626
<b>Kardiopatia iskemiko kronikoa</b>		
- Ez	16/112 (14,3)	
- Bai	4/19 (21,1)	0,491
<b>Bihotz gutxiegitasuna</b>		
- Ez	15/115 (13)	
- Bai	5/16 (31,3)	0,071
<b>Giltzurrun gutxiegitasun kronikoa</b>		
- Ez	16/121 (13,2)	
- Bai	4/10 (40)	0,046*
<b>Istripu zerebro-baskularra</b>		
- Ez	15/111 (13,5)	
- Bai	5/20 (25)	0,190

DE: Desbiderapen estandarra; Min: Minimoa; Max: Maximoa, gorena.

Aldagai kualitatikoak zatikietan azaltzen dira, kuantitatiboak, aldiz, media eta medianaren bidez adierazten dira.

\*Estatistikoki esanguratsutzat hartu da  $p < 0,05$  denean.

#### 4.4.2. Takotsubo sindromearen fase akutuko ezaugarrien eragina hilkortasunean

**6. Taulan** ikus daitekeen bezala, BGak, shock kardiogenikoak, FA-k, gutxiegitasun mitralak eta sindromearen abiarazleek heriotza-tasan izandako eragina estatistikoki esanguratsua izan da ( $p < 0,05$ ).

- BG garatu duten pazienteen % 27,5 hil da, konplikazio hau pairatu ez dutenen % 9,9 hil den bitartean ( $p=0,016$ ).
- Shock kardiogenikoa garatu duten pazienteen % 61,5ek galdu du bizia, jasa ez dutenen artean, aldiz, % 10,2k ( $p < 0,001$ ).
- FAri dagokionez, FA berria garatu duten pazienteen % 21,4 eta FAren aurrekariak dituztenen % 40,9 hil da. FArik izan ez duten pazienteek, aldiz, % 8,4ko hilkortasun-tasa izan dute ( $p=0,001$ ).
- Gutxiegitasun mitralari dagokionez, balbulopatia honen aurrekariak dituztenen % 43,8 hil da, konplikazio hau garatu duten pazienteen % 10,3 eta gutxiegitasun mitralik garatu ez dutenen % 11,1 hil den bitartean ( $p=0,006$ ).
- Hilkortasunean eragina izan duen azken aldagaia TTSaren abiarazlea da. Abiarazlerik identifikatu ez den kasuetan, hilkortasun-tasa % 20koa izan da; hala ere, estres emozionalak eragindako kasuetan % 9,3koa izan da tasa hori, eta estres fisikoa egon denetan, aldiz, % 6,3koa. Azkenik, estres emozional nahiz fisikoa, biak, egon diren kasuetan, heriotza-tasa % 29ra iritsi da ( $p=0,047$ ).

Gainontzeko aldagaien (EzBEF-aren, eskuin bentrikuluaren asalduren, arteria koronarioen asalduren, ezker bentrikuluko irteera traktuko buxaduraren, TB-aren, TnTUS mailen eta EKGren) analisi estatistikoa egitean, hauek heriotzan eraginik ez dutela ikusi da ( $p > 0,05$ ).

#### 6. Taula. TTSaren fase akutuan pazienteek pairatutako asaldurek hilkortasun-tasan duten eragina.

	Bizirik	Hildakoak	P balioa
<b>TnTUS (ng/L)</b>			
- Media $\pm$ DE	590 $\pm$ 1004	1053 $\pm$ 1781	
- Mediana (min. - max.)	349 (1 - 9300)	524 (36 - 7874)	0,101
	Hilkortasun zatikia (%)		P balioa
<b>EzBEF</b>			
- < % 35	11/55 (20)		
- $\geq$ % 35	7/74 (9,5)		0,123
<b>Ezker bentrikuluaren irteera traktuko buxadura</b>			
- Ez	19/124 (15,3)		
- Bai	0/6 (0)		0,592
<b>Eskuin bentrikuluaren asaldura</b>			
- Ez	14/107 (13,1)		
- Bai	5/23 (21,7)		0,329

<b>Gutxiegitasun mitrala</b>		
- Ez	4/36 (11,1)	
- Bai	8/78 (10,3)	
- Gertaeraren aurretik	7/16 (43,8)	0,006*
<b>Bihotz gutxiegitasuna</b>		
- Ez	9/91 (9,9)	
- Bai	11/40 (27,5)	0,016*
<b>Arteria koronarioetako asaldurak</b>		
- Ez	8/79 (10,1)	
- Bai	3/24 (12,5)	0,560
<b>Fibrilazio aurikularra</b>		
- Ez	8/95 (8,4)	
- Bai	3/14 (21,4)	
- Gertaeraren aurretik	9/22 (40,9)	0,001*
<b>Takikardia bentrikularra</b>		
- Ez	18/124 (14,5)	
- Bai	2/7 (28,6)	0,290
<b>Shock kardiogenikoa</b>		
- Ez	12/118 (10,2)	
- Bai	8/13 (61,5)	< 0,001*
<b>Takotsubo sindromearen abiarazlea</b>		
- Ezer	5/25 (20)	
- Estres emozionala	4/43 (9,3)	
- Estres fisikoa	2/32 (6,3)	
- Mistoa	9/31 (29)	0,047*
<b>EKG</b>		
- Asaldurarik gabe	1/13 (7,7)	
- QTz > 500 mseg	4/10 (40)	
- ST segmentuaren igoera	4/38 (10,5)	
- ST segmentuaren jaitsiera	1/6 (16,7)	
- His faszikuluaren ezker adarraren blokeoa	2/15 (13,3)	
- T uhin negatiboa	1/21 (4,8)	
- Aurreko hainbat asaldura	0/2 (0)	
- Bestelako asaldurak	7/26 (26,9)	0,156

EzBEF: Ezker bentrikuluko ejezio-frakzioa; TnTUS: T-troponina ultrasentikorra; EKG: Elektrokardiograma; QTz: QT zuzendua; DE: Desbiderapen estandarra; Min: Minimoa; Max: Maximoa, goren.

Aldagai kualitatikoak zatikietan azaltzen dira, kuantitatiboak, aldiz, media eta medianaren bidez adierazten dira.

\*Estatistikoki esanguratsutzat hartu da  $p < 0,05$  denean.

## 5. EZTABAIDA

### 5.1. AURKIKUNTZA NAGUSIAK

Lan honen aurkikuntza nagusia TTSaren hilkotasun-tasa altua (% 9,9koa ospitale barnekoa eta % 15,4koa 6 hilabetera) eta heriotzak hainbat faktoreekin duen harremana zehaztea izan da. Horrela, adinak, TTSaren abiarazleek, DMak, GGK-k,



FA-k, gutxiegitasun mitralak, BGak eta shock kardiogenikoak hilkortasun-tasa handitzeko gaitasuna duela ikusi da.

Duela gutxira arte, TTSak pronostiko onbera duenaren ustea nagusi izan bada ere<sup>19,21</sup>, azken urteetan, TTSak heriotza eragin dezaketen hainbat konplikazio sorraraz ditzakeela frogatu da<sup>11,21,22</sup>, baita gaitz honek SKAren hilkortasun-tasa berdindu edo gaindi dezakeela<sup>5,15,23,24</sup>. Heriotza-tasa altu hau murrizte aldera, TTSaren hilkortasunean eragina duten arrisku faktoreak identifikatzea garrantzitsua izango da.

Jakina da, adina<sup>25-27</sup> eta gizonezkoa izatea<sup>28-34</sup>, heriotzari begira, arrisku faktoreak direla. Hala ere, ikerlan honetan ikusitako bi sexuen arteko ezberdintasunak ez dira esanguratsuak izan; are gehiago, emakumeek hiltzeko joera handiagoa dute (% 16,8 vs % 8,3 p=0,367). Hau, baliteke, gizonezkoen TTS diagnostikatu beharrean SKAren diagnostikoa egin zaielako izatea, gehien bat, pazientearen egoera hemodinamikoak proba osagarriak egitea ahalbidetu ez duten kasuetan. Izan ere, TTS nagusiki emakumeetan ematen denez, baliteke, SKAren klinika duten gizonezkoen diagnostiko diferentzian TTS ez sartzea. Honen ondorioz, larri dauden edo fase akutuan hildako gizonezkoak ez dira TTS gisa sailkatu, hauen benetako heriotza-tasa gutxietsiz.

Esan bezala, hilkortasun-tasan eragina izan duten konplikazioak FA, BG, gutxiegitasun mitrala eta shock kardiogenikoa izan dira. Azken honi dagokionez, kohorte honetan, orain arte argitaratutako ikerketen ildo berbera jarraituz<sup>20,27,35-37</sup>, shock kardiogenikoa garatutako pazienteek, egoera honetara iritsi ez direnek baino heriotza-tasa handiagoa izan dute.

FA eta gutxiegitasun mitrala aztertzean, 3 aldagai neurtu dira: gutxiegitasun mitral/FArik ez, berria eta gertaera aurretik. Hauek hilkortasun-tasan eragina dutela ikusi da (p < 0,05), baina ez da aztertu, zehazki, zein aldagaien artean dagoen ezberdintasuna. Hala ere, bi kasuetan, patologia hauen aurrekariak dituzten pazienteek hiltzeko joera handiagoa izan dute (% 40 vs % 10, ). Ikerketa honetako aurkikuntzekin bat eginez, Jha et al.-ek<sup>38</sup> FA-k TTSaren hilkortasun-tasa handitzen duela ikusi zuten; hala ere, ikerlan honetan, ez da FA berrien eta FA aurrekariaren arteko ezberdintasunik egiten, denak aldagai bereberetan sartuz. Hori dela eta,

TTSaren pronostikoan eragin negatiboa FA berriak eta FAren aurrekariak duen jakiteko, ikerketa gehiago egitearen beharra dago.

Gutxiegitasun mitralari dagokionez, aldiz, orain arteko ikerketen emaitzak kontraesankorrak dira. Ikerlan batzuetan, TTSaren pronostiko okerraren eta gutxiegitasun mitralaren arteko harremana onartzen den bitartean<sup>39,40</sup>, Uribarri et al.-ek 2019an argitaraturiko meta-analisisan<sup>27</sup> ez zuten balbula honen asalduraren eta TTSaren epe luzeko hilkortasunaren arteko harremanik ezarri. Hala ere, meta-analisi honetan, gurean ez bezala, ez dira gutxiegitasun mitralaren aurrekariak kontuan hartzen, honek emaitzetan eragina izan dezakeelarik. Izan ere, aurretik esan bezala, badirudi, gure ikerketan gutxiegitasun mitralaren aurrekariak direla TTSaren pronostikoan eragin negatiboa dutenak. Hala ere, hipotesi hau onartzeko, ikerketa gehiago egin behar dira.

Konplikazioekin jarraituz, ikerketa honetan ez da EzBEF-aren murrizketa nabarmenaren (< % 35) eta heriotzaren arteko harremanik aurkitu<sup>21,26,38</sup>. Hala ere, EzBEF-aren murrizketa nabarmenak hilkortasun-tasa handitzen dutela dioten ikerketak ere argitaratu dira azken urteetan<sup>27,36,40</sup>. Bestalde, ikerketa honetan, literatura zientifikoan bezala<sup>32,34,38</sup>, BG garatu duten pazienteek heriotza-tasa handiagoa izan dute (% 27,5 vs % 9,9 p=0,016). Horrez gain, BGaren aurrekariak dauden kasuetan ere, hiltzeko joera handiagoa egon da, nahiz eta joera hau estatistikoki esanguratsua ez izan. Hala ere, p balioa esanguratsua izatek hurbil dago (p=0,07), eta hau, ziurrenik, laginaren tamaina txikia izatearen ondorioa da.

Sindromearen abiarazleei erreparatuz, jakina da estres fisikoak abiarazitako TTSak hilkortasun-tasa handiagoa duela<sup>12,25-29,42</sup>, estres emozionala babeslea izanik<sup>18,38</sup>. Gure ikerketan, abiarazle ezberdinek, estatistikoki esanguratsuak diren aldaketak eragin dituzte heriotza-tasan; hala ere, ikerketa honetan ez da eragile mota ezberdinen arteko ezberdintasunik aztertu. Gainera, kasu honetan, estres fisiko eta emozionalari, estres mistoaren aldagaia gehitu zaio, azken hau izanik heriotza gehien eragin duena (% 29). Literatura zientifikoan, orokorrean, estres emozional eta fisikoaren arteko ezberdintasuna egiten da, estres mistoa alde batera utziz. Honek azal dezake, zergatik, gure ikerketan hilkortasun txikiena duena estres fisikoa den,

eta ez estres emozionala. Izan ere, ikerketa honetan estres misto gisa sailkaturiko egoerek, estres fisikoaren kutsu handiagoa dute (estres emozionalarekin alderaturik).

Aurrekari pertsonalei dagokienez, DMak eta GGK-k hilkortasun-tasan eragin negatiboa izan dute. Aurretiko hainbat ikerketatan, aldiz, DMak hilkortasunean eraginik ez duela ikusi den bitartean<sup>26,38,43</sup>, Uribarri et al.-ek 2019an argitaraturiko meta-analisan<sup>27</sup>, DMaren eta hilkortasun-tasa handiaren arteko harremana ezartzen da.

Zalewska-Adamiec et al.-ek<sup>44</sup> TTS izandako 101 paziente aztertu eta iragazketa glomerularra  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^3$  denean hiltzeko arrisku handiagoa dagoela ondorioztatu zuten. Bestalde, Yassin et al.-en ikerlanean<sup>41</sup> ez da GGKren eta TTSaren pronostikoaren arteko harremanik ezartzen. Hala ere, literatura zientifikoan GGK-k TTSaren bilakaeran duen inpaktua aztertzen duten oso lan gutxi daude, eta beraz, giltzurrunetako kalte kronikoak TTSaren pronostikoan duen eragina frogatzeko ikerketa gehiago beharrezkoak izango dira.

Argitaraturiko hainbat ikerketekin bat eginez<sup>21,38</sup>, kohorte honetan ere, ez da tabakoaren eta TTSaren pronostiko txarraren arteko harremanik ikusi. Kim et al.-en ikerketan<sup>26</sup>, aldiz, erretzeak TTSaren pronostikoan eragin negatiboa izan dezakeela ondorioztatu daiteke; izan ere, nahiz eta tabakoarena eta hilkortasunaren arteko harremana estatistikoki esanguratsua ez izan, esanguratsua izatetik oso hurbil dago ( $p=0,055$ ). Gaur egun, tabakismoaren eta TTSaren arteko harremana aztertzen duten lan gutxi egoteaz gain, argitaraturiko ikerketa gehienetan ez da erretzaile ohia eta erretzaile aktiboaren arteko banaketa egiten. Bereizketa hau egitea garrantzitsua da; izan ere, erretzaile ohiek, inoiz erre ez dutenek baino arrisku kardiobaskular handiagoa duten arren, erretzaile aktiboek baino arrisku baxuagoa izan dezakete<sup>45,46</sup>. Beraz, tabakoak TTSan jokatzen duen rola aztertzeko, erretzaile aktibo, ohi eta ez erretzaileen bereizketa egiten duten ikerketa gehiago egin beharko dira.

EKGri dagokionez, aldiz, literatura zientifikoan ez bezala<sup>1,2,15-17</sup>, ikerketa honetan ez da hilkortasunaren eta asaldura elektrokardiografiokoen arteko harremanik aurkitu. Hala ere, joerari erreparatzen badiogu, kohorte honetako emaitzak literatura zientifikoarekin bat datoza, heriotza gehien eragin duen patroia QT tartearen luzapena izanik<sup>1,2,15</sup>. Gainera, ikerketa honetan, “bestelako asaldurak” aldagaiak ere

hilkortasun-tasa altua du, eta hori, aldagai honek J uhina eta zatikaturiko QRS konplexua bezalako asaldura elektrokardiografikoak barnebiltzen dituelako izan daiteke<sup>16,17</sup>. Bestalde, Jha et al.-en ikerlanean<sup>38</sup>, erritmo sinusalak eta T uhin negatiboak TTSaren pronostikoan eragin positiboa dutela ikusi da. Gure emaitzak ere, artikulu honekin bat datozen, biziraute-tasa handiagoa baitute patroia hauetako bat izan duten pazienteek. Baina esan bezala, joera hauek ez dira estatistikoki esanguratsuak izan, ziurrenik, laginaren tamaina txikiegia izan delako.

## 5.2. BESTELAKO AURKIKUNTZAK

TTSaren paziente tipikoa menopausia osteko emakumea da, zeinetan estres emozionala eragiten duen egoera baten ondoren SKAren klinika pairatzen duen<sup>47-49</sup>. Gure laginean ere adineko emakumeak dira nagusi (% 83 emakumeak dira eta % 50 74 urte baino zaharragoa). Sexu eta adinaren arteko ezberdintasun honen zergatia argi ez dagoen arren, estrogenoen eragin bihotz-babeslea<sup>5,14,50,51</sup> edo gizonezkoen berezko katelkolaminekiko babesa<sup>51,52</sup> inplikaturik daudela uste da. Gainera, TTS sexu femeninoan ohikoagoa izatearen ideia hedatua dago; eta ondorioz, baliteke, SKAren klinika duten gizonezkoen diagnostiko diferentzian TTS ez sartzea, patologia hau azpidiagnostikatuz.

Kohorte honetan HTA eta dislipemia izan dira pazienteen aurrekari pertsonal prebalenteenak (% 65 eta % 48); hala ere, DMaren, tabakismoaren eta IZBren aurrekariak ere kontuan hartzeko portzentaia ageri dira<sup>27,32,40,49</sup>. TTS pairatzeko arrisku faktoreen artean, dislipemia, tabakoa, alkohola, DM eta IZBak daudela uste da<sup>2,43,53-57</sup>, hala ere, ikerketa honetan ez da aurrekariaren eta TTSaren arteko harremanik aztertu.

Gaur egun, TTSaren fisiopatologia zehatza zein den ez dakigun arren, miokardiozitoak kaltetzen direla badakigu; izan ere, miokardioko lesioa adierazten duten entzimen (troponinak, mioglobinak, CK...) igoera nabarmena egon ohi da<sup>1,2,15,16</sup>. Hala ere, ikerketa bakoitzean bihotzeko entzima jakin batzuk soilik neurtzen dira, hauen neurketa-unitateak ere desberdinak izanik. Hori dela eta, ikerlan ezberdinen arteko konparaketak egiteko zailtasunak egoten dira.

1990ean TTSaren lehen deskribapena egin zenean, arteria koronarioen fluxuaren asaldurarik ez zegoela onartu zen<sup>1-3</sup>. Gaur egun, aldiz, arteria koronarioen buxadura eta TTS aldi berean egon daitekeela baieztatu da<sup>36,40</sup>; hala ere, ez dakigu oraindik arteria hauen kaltea TTSaren kausa edo ondorioa den<sup>36</sup>. Gure ikerketan, pazienteen ia laurdenari, TTSarekin batera arteria koronarioen gaixotasuna diagnostikatu zaie. Gaintzeko 3/4etan, aldiz, ez da arteria hauen asaldurarik antzeman; eta hau, garrantzitsua da, TTS eta SKAren arteko bereizketa egitea ahalbidetzen baitu.

Literatura zientifikoaren arabera, TTSaren asaldura elektrokardiografiko ohikoenak ST segmentuaren igoera eta T uhinaren inbertsioa dira<sup>15,41</sup>. Gure ikerketan, ere, patroi elektrokardiografiko horiek dira gehien diagnostikatu direnak. Hala ere, alterazio hauez gain, SKAn ere agertzen diren bestelako hainbat patroi ikusi dira (ST jaitsiera, QT tartearen luzapena...). Beraz, bi patologia hauen arteko diagnostiko diferentziala burutzeko EKG ez da nahikoa izango<sup>1,2,14</sup>.

Azkenik, kohorte honetan, pazienteen ehuneko handi batek EzBEF-aren murrizketa nabarmena, bihotz gutxiegitasuna edota gutxiegitasun mitral berria garatu ditu, azken hau 10 pazienteetatik 6k garatuz. Horrez gain, eskuin bentrikularen asaldura, ezker bentrikuluko irteera traktuko buxadura, FA, TB eta shock kardiogenikoaren kasuak ere dokumentatu dira, nahiz eta hauek ehuneko txikiagoan agertu. Konplikazio hauek, iragankorrak izan ohi dira, eta beraz, behin fase akutua igarota, TTS pairatu aurreko egoera berreskuratzen da<sup>1,2,5,15</sup>. Hala ere, kohorte honetan ez da konplikazio hauen jarraipenik egin.

## **6. IKERKETAREN MUGAK**

Kohorte honen muga nagusia ikerturiko populazioaren tamaina txikia izan da. Lagina ESI bakarrera mugatua dagoenez, ikerketa honetako emaitzak ez dira beste populazio batetara estrapolagarriak izango. Dena den, lagin adierazgarria dugula esan daiteke, gure lagineko paziente tipikoa bibliografian esaten denaren antzekoa baita.

Bestalde, atzera begirako azterketa baten mugak ditu; hala nola, pazienteak ez elkarrizketatzearen ondorioz, hauen profila deskribatzerakoan interesgarriak izan daitezkeen hainbat aldagai aztertzeo aukera galtzen da.

Datu-basea burutzeko erabilitako sistema Euskal Autonomia Erkidegoko osasun-sistema publikora murrizturik egoteak ere mugak jarri dizkio ikerketari. Honen ondorioz, osasun zentro pribatuen edota beste erkidego batzuetako osasun-sistemen erabileraren ondorioz, pazienteen jarraipena egiteko aukera galtzen da.

## **7. ONDORIOAK**

TTSaren paziente tipikoa estres egoera baten ondoren SKAren klinika pairatzen duen menopausia osteko emakumea da. Gainera, paziente hauen ehuneko handi batek HTA, dislipemia edota DM izaten dute.

Patologia onbera denaren ustea izan arren, hainbat konplikazio garatu daitezkeela ikusi da, horietatik batzuk heriotzarekin harreman zuzena dutelarik: TTSaren abiarazlea, FA, BG, gutxiegitasun mitrala eta shock kardiogenikoa. Aitzitik, heriotza iragar dezaketen aurrekarien artean, adina, DM eta GGK daude.

Bestalde, TTS patologia “berria” izatearen ondorioz, literaturan ikerlan gutxi aurkitu dira, daudenak lagin txikikoak izanik. Hori dela eta, TTS bera pairatzeko eta heriotza aurrean dezaketen arrisku faktoreak zeintzuk diren jakiteko ikerketa sakonagoen beharra dago.

## **8. ESKER ONAK**

Lehenik eta behin, Gradu Amaierako Lan honen zuzendaria den Larraitz Gaztañaga Arantzamendi doktoreari eskerrak eman nahi dizkiot nigan izandako konfiantzagatik, baita lan honetan eskainitako debora eta laguntza guztiagatik.

Eskerrak eman nahi dizkiet ere Amaia Arregi, Kardiologia Zerbitzuko doktoreari, eta Iñigo Gorostiza, Ikerketa Zerbitzuko doktoreari, bilketa bibliografikoan eta analisi estatistikoan beharrezkoa nuen laguntza eskaintzeagatik.

Azkenik, familiari eta ondoan izan ditudan lagunei ere nire esker onak adierazi nahi dizkiet 6 urte hauetan momentu on eta txar guztietan nire alboan egoteagatik.

## 9. BIBLIOGRAFIA ETA ERREFERENTZIAK

1. Medina de Chazal, H., Giuseppe Del Bueno, M., Keyser-Marcus, L., Ma, L., Moelle, F. G., Daniel, B., & Abbate, A. (2018). Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 72(16), 1955-1971.
2. Lyon, A. R., Bossone, E., Schneider, B., Sechtem, U., Citro, R., Underwood, S. R., . . . Omerovic, E. (2016). Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 18, 6-27.
3. Y-Hassan, S., & Tornvall, P. (2018). Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 28, 53-65.
4. Yaman, M., Arslan, U., Kaya, A., Akyol, A., Ozturk, F., & Bektas, O. (2016). Levosimendan accelerates recovery in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Cardiology Journal*, 23(6), 610-615.
5. Ghadri, J. R., Wittstein, I. S., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, Y. J., . . . Templin, C.. (2018). International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *European Heart Journal*, 39, 2032-2046.
6. Hering, D., & Jaguszewski, M. (2016). Levosimendan: New hope therapy for takotsubo syndrome. *Cariology Journal*, 23(6), 616-617.
7. Sharkey, S. W., Lesser, J. R., Zenovich, A. G., Maron, M. S., Lindberg, J., Terrence, F. L., & Maron, B. J. (2005). Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*, 111, 472-479.
8. Santoro, F., Ieva, R., Ferraretti, A., Ienco, V., Carpagnano, G., & Brunetti, N. D. (2013). Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovascular Therapeutics*, 31, e133-e137.

9. Salazar Marín, S., Hanna, F., Ramírez, N., & Valencia, J. M. (2016). Miocardiopatía de takotsubo y la arteria coronaria única: una combinación excepcional. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(4), 303.e1-303.e6.
10. Ghadri, J. R., Sarcon, A., Diekmann, J., Bataiosu, D. R., Cammann, V. L., & Templin, C. (2016). Happy heart syndrome: role of positive emotional. *European Heart Journal*, 2823-2829.
11. Templin, C., Ghadri, J. R., Diekmann, J., Napp, L. C., Bataiosu, D. R., Jaguszewski, M., . . . Lüscher, T. F. (2015). Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 373, 929-938.
12. Minhas, A. S., Hughey, A. B., & Koliass, T. J. (2015). Nationwide Trends in Reported Incidence of Takotsubo Cardiomyopathy from 2006 to 2012. *The American Journal of Cardiology*, 116, 1128-1131.
13. Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A., Baughman, K. L., Schulman, S. P., Gerstenblith, G., . . . Champion, H. C. (2005). Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England Journal of Medicine*, 352(6), 539-548.
14. Pelliccia, F., Kaski, J. C., Crea, F., & Camici, P. G. (2017). Pathophysiology of takotsubo syndrome. *Circulation*, 135, 2426-2441.
15. Ghadri, J. R., Wittstein, I. S., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, Y. J., . . . Templin, C. (2018). International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *European Heart Journal*, 39, 2047-2062.
16. Kurisu, S., & Kihara, Y. (2014). Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation Journal*, 78, 1559-1566.
17. Shimizu, M., Nishizaki, M., Yamawake, N., Fujii, H., Sakurada, H., Isobe, M., & Hiraoka, M. (2014). J wave and fragmented QRS formation during the hyperacute phase in takotsubo cardiomyopathy. *Circulation Journal*, 78, 943-949.



18. Ghadri, J. R., Kato, K., Cammann, V. L., Gili, S., Jurisic, S., Di Vece, D., & Ruschitzka, F. (2018). Long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 72, 874-882.
19. Regnante, R. A., Zuzek, R. W., Weinsier, S. B., Lanif, R. A., Linsky, R. A., & Sadiq, I. (2009). Clinical characteristics and four-year outcomes of patients in the Rhode Island Takotsubo cardiomyopathy registry. *The American Journal of Cardiology*, 103(7), 1015-1019.
20. Elesber, A. A., Prasad, A., Lennon, R. J., Wright, R. S., Lerman, A., & Rihal, C. S. (2017). Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(5), 448-452.
21. Pelliccia, F., Pasceri, V., Patti, G., Tanzilli, G., Speciale, G., Gaudio, C., & Camici, P. G. (2019). Long-term prognosis and outcome predictors in Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-regression study. *Journal of the American College of Cardiology*, 7(2), 143-154.
22. Sharkey, S. W., Windenburg, D. C., Lesser, J. R., Maron, M. S., Hauser, R. G., Lesser, N. J., & Maron, B. J. (2010). Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(4), 333-341.
23. Madias, C., Fitzgibbons, T. P., Alesheikh-Ali, A. A., Bouchard, J. L., Kalsmith, B., Garlitski, A. C., . . . Link, M. S. (2011). Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. *Hearth Rhythm*, 8, 555–561.
24. Stiermaier, T., Eitel, C., Deneff, S., Desch, S., Schuler, G., Thiele, H., & Eitel, I. (2015). Prevalence and clinical significance of life-threatening arrhythmias in takotsubo cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 65, 2148-2150.
25. El-Battrawy, I., Santoro, F., Stiermaier, T., Möller, C., Guastafierro, F., Novo, G., . . . Akin, I. (2019). Prevalence, management, and outcome of adverse rhythm disorders in takotsubo syndrome: insights from the

- international multicenter GEIST registry. *Heart Failure Reviews*.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-019-09856-4>.
26. Kim, H., Senecal, C., Lewis, B., pRASAD, a., Rajiv, G., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2018). Natural history and predictors of mortality of patients with takotsubo syndrome. *International Journal of Cardiology*, 267, 22-27.
  27. Uribarri, A., Nínez-Gil, I. J., Conty, D. A., Vedia, O., Almendro-Delia, M., & Lopez-Pais, J. (2019). Short- and Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome Based on Different Triggers: Importance of the Physical Nature. *Journal of the American Heart Association*, 8(24), e013701.
  28. Bendo, D., Azevedo, O., Santos, R., Almeida, A., Domingues, K., Marmelo, B., . . . Ruivo, L. (2019). Short- and medium-term prognosis of Takotsubo syndrome in a Portuguese population. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(5), 349-357.
  29. Sobue, Y., Watanabe, E., Ichikawa, T., Toshikawa, M., Yamamoto, M., Harada, M., & Ozaki, Y. (2017). Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *International Journal of Cardiology*, 235, 87-93.
  30. Singh, K., Carson, K., Shah, R., Sawhney, G., Singh, B., Parsaik, A., & Horowitz, J. (2014). Meta-Analysis of Clinical Correlates of Acute Mortality in Takotsubo Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, 113, 1420-1428.
  31. Kurisu, S., Inoue, I., Kawagoe, T., Ishihara, M., Shimatani, Y., Nakama, Y., . . . Ikenaga, H. (2010). Presentation of Takotsubo cardiomyopathy in men and women. *Clinical Cardiology*, 42, 203-205.
  32. Yerasi, C., Tripathi, B., Banga, S., McNown, C., Jonnalagadda, A. K., Al-Qaisi, S., . . . Nafisi, S. (2019). Predictors of 90-day readmission and in-hospital mortality in takotsubo cardiomyopathy: An analysis of 28,079 index admissions. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 20(11), 973-979.
  33. Isogai, T., Yasunaga, H., Matsui, H., H, T., Ueda, T., Horiguchi, H., & Fushimi, K. (2014). Out-of-hospital versus in-hospital Takotsubo

- cardiomyopathy: analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *International Journal of Cardiology*, 176(2), 413-417.
34. Stiermaier, T., Moeller, C., Oehler, K., Desch, S., Graf, T., Eitel, C., . . . Eitel, I. (2016). Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *European Journal of Heart Failure*, 18(6), 650-656.
35. Glaveckaitė, S., Šerpytis, P., Pečiūraitė, D., Purnaitė, R., & Valevičienė, N. (2016). Clinical features and three-year outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy: Observational data from one center. *Hellenic Journal of Cardiology*, 57(6), 428-434.
36. Bill, V., El-Battrawy, I., Schramm, K., Ansari, U., Hoffmann, U., Haghi, D., . . . Akin, I. (2017). Coincidental coronary artery disease impairs outcome in patients with takotsubo cardiomyopathy. *QJM*, 110(8), 483-488.
37. Chong, C. R., Neil, C. J., Nguyen, T. H., Stansborough, J., Law, G. W., Singh, K., & Horowitz, J. D. (2013). Dissociation between severity of takotsubo cardiomyopathy and presentation with shock or hypotension. *Clinical Cardiology*, 36(7), 401-406.
38. Jha, S., Zeijlon, R., Enabtawi, I., Espinosa, A. S., Chamat, J., Omerovic, E., & Redfors, B. (2020). Electrocardiographic predictors of adverse in-hospital outcomes in the Takotsubo syndrome. *International Journal of Cardiology*, 299, 43-48.
39. Citro, R., Rigo, F., D'Andrea, A., Ciampi, Q., Parodi, G., Provenza, G., & Salermo-Uriarte, J. (2014). Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 7, 119-129.
40. Citro, R., Radano, I., Parodi, G., Di Vence, D., Zito, C., Novo, G., . . . Piscione, F. (2019). Long-term outcome in patients with Takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 781-789.

41. Yassin, A. S., Adegbala, O., Subahi, A., Abubakar, H., Akintoye, E., & Abdelrahman, M. (2019). Clinical impact of advanced chronic kidney disease on outcomes and in-hospital complications of Takotsubo Syndrome (broken-heart-syndrome): Propensity-matched national study. *International Journal of Cardiology*, 277, 16-19.
42. Kwon, S. W., Kim, B. O., Kim, M. H., Shim, C. Y., Cho, D. K., Yoo, S. K., . . . Hong, B. K. (2012). Predictors for in-hospital mortality in patients with stress-induced cardiomyopathy presenting diverse morphologic spectrums of left ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(13), E1560.
43. Stiermaier, T., Santoro, F., El-Battrawy, I., Möller, C., Graf, T., Novo, G., . . . Eitel, I. (2018). Prevalence and prognostic impact of diabetes in takotsubo syndrome: insights from the international, multicenter GEIST registry. *Diabetes Care*, 41(5), 1084-1088.
44. Zalewska-Adamiec, M., Malyszko, J., Bachórzewska-Gajewska, H., Tomaszuk-Kazberuk, A., Kożuch, M., Kralisz, P., & Dobrzycki, S. (2018). Takotsubo syndrome and chronic kidney disease: a deadly duet in long-term follow-up. *Polish Archives of Internal Medicine*, 128(9), 518-523.
45. Gonçalves, R. P., Haikal, D. S., Freitas, M. I., Machado, I. E., & Malta, D. C. (2019). Self-reported medical diagnosis of heart disease and associated risk factors: National Health Survey. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 22(Suppl. 2), E190016.SUPL.2. Epub October 07, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190016.supl.2>
46. Håglin, L., Törnkvist, B., & Bäckman, L. (2020). Obesity, smoking habits, and serum phosphate levels predicts mortality after life-style intervention. *PLOS ONE*, 15(1), e0227692.
47. Prasad, A. (2007). Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*, 115(5), e56-59.
48. Schneider, B., Athanasiadis, A., Stöllberger, C., Pistner, W., Schwab, J., Schoeller, R., & Sechtem, U. (2013). Gender differences in the manifestation

- of tako-tsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 166(3), 584-588.
49. Budnik, M., Nowak, R., Fijalkowaki, M., Kochanowski, J., Nargiello, E., Piatkowski, R., & Opolski, G. (2020). Sex-dependent differences in clinical characteristics and in-hospital outcomes in patients with takotsubo syndrome. *Polish Archives of Internal Medicine*, 130(1), 25-30.
50. Akashi, Y. J., Goldstein, D. S., Barbaro, G., & Ueyama, T. (2008). Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*, 118, 2754-2762.
51. Stöllberger, C., & Finsterer, J. (2011). Why does takotsubo ("broken heart syndrome") affect more females than males? *International Journal of Cardiology*, 147, 175-176.
52. Ueyama, T., Ishikura, F., Matsuda, A., Asanuma, T., Ueda, K., Ichinose, M., . . . Beppu, S. (2007). Chronic Estrogen Supplementation Following Ovariectomy Improves the Emotional Stress-Induced Cardiovascular Responses by Indirect Action on the Nervous System and by Direct Action on the Heart. *Circulation Journal*, 71, 565-573.
53. Bybee, K. A., & Prasad, A. (2008). Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*, 118(4), 397-409.
54. Blanc, C., Zeller, M., Cottin, Y., Daubail, B., Vialatte, A. L., Giroud, M., & Béjot, Y. (2015). Takotsubo cardiomyopathy following acute cerebral events. *European Neurology*, 74(3-4), 163-168.
55. Bersano, A., Melchiorre, P., Moschwitis, G., Tavarini, F., Cereda, C., Micieli, G., . . . Bassetti, C. (2014). Tako-tsubo syndrome as a consequence and cause. *Functional Neurology*, 29(2), 135-137.
56. Brinjikji, W., El-Sayed, A. M., & Salka, S. (2012). In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *American Heart Journal*, 164(2), 215-221.

57. Yoshimura, S., Toyoda, K., Ohara, T., Nagasawa, H., Ohtani, N., Ksuwashiro, T., . . . Minematsu, K. (2008). Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Annals of neurology*, *64*(5), 547-554.
58. Kato, K., Sakai, S., Ishibashi, I., Himi, T., Fujimoto, Y., & Kobayashi, Y. (2018). Predictors of in-hospital cardiac complications in patients with Takotsubo syndrome. *Heart and Vessels*, *33*(10), 1214-1219.