



Revisión

Síndrome de Takotsubo: de la fisiopatología a la práctica clínica

Takotsubo syndrome: From pathophysiology to clinical practice

Paula Mula^a, Marco Tomasino^{a,b} y Aitor Uribarri^{a,b,c,d,*}^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^c CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^d VHIR, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Síndrome Takotsubo

Miocardiopatía de estrés

Catecolaminas

Shock cardiogénico

Resonancia magnética cardíaca

Tratamiento

RESUMEN

El síndrome de Takotsubo (STT) es una miocardiopatía aguda y transitoria caracterizada por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa. Su presentación clínica imita al infarto agudo de miocardio (IAM), pero con mecanismos fisiopatológicos distintos que incluyen hiperactividad simpática, exceso de catecolaminas, disfunción microvascular y alteraciones en el eje cerebro-corazón. Aunque inicialmente se consideró benigno, hoy se reconoce que el STT se asocia a complicaciones graves como *shock* cardiogénico, arritmias y fenómenos tromboembólicos, con mortalidad comparable a la de los síndromes coronarios agudos (SCA). El diagnóstico requiere integrar clínica, biomarcadores, hallazgos electrocardiográficos y técnicas de imagen avanzadas, en particular ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca (RMC). El tratamiento es principalmente de soporte y debe adaptarse al fenotipo hemodinámico predominante. Esta revisión resume los avances recientes en epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, complicaciones, tratamiento y pronóstico del STT, y destaca las lagunas de evidencia que justifican ensayos clínicos en curso.

ABSTRACT

Keywords:

Takotsubo syndrome

Stress cardiomyopathy

Catecholamines

Cardiogenic shock

Cardiac magnetic resonance

Treatment

Takotsubo syndrome (TTS) is an acute and transient cardiomyopathy characterised by left ventricular systolic dysfunction in the absence of obstructive coronary artery disease. Although its clinical presentation frequently resembles acute myocardial infarction, TTS is driven by distinct pathophysiological mechanisms involving sympathetic hyperactivation, catecholamine surge, coronary microvascular dysfunction, and imbalance within the brain–heart axis. Once considered a benign condition, it is now recognized to carry a significant burden of adverse events—including cardiogenic *shock*, malignant arrhythmias, and thromboembolic complications—with short- and long-term mortality rates comparable to those of acute coronary syndromes. Diagnosis requires the integration of clinical assessment, cardiac biomarkers, characteristic electrocardiographic changes, and advanced imaging techniques, particularly echocardiography and cardiac magnetic resonance. Management is primarily supportive and should be adapted to the predominant haemodynamic phenotype. This review provides an updated and comprehensive synthesis of the epidemiology, pathophysiology, diagnostic strategies, complications, treatment approaches, and prognosis of TTS, while highlighting current evidence gaps that warrant ongoing and future clinical trials.

Introducción

Aunque los casos de muerte súbita tras un estrés emocional agudo fueron documentados hace más de cinco décadas por Engel¹, la entidad

no fue reconocida formalmente como síndrome de Takotsubo (STT), también conocido como miocardiopatía por estrés, hasta que fue descrita por Dote et al. en 1991².

Con una presentación clínica similar al infarto agudo de miocardio (IAM), hoy se reconoce como una entidad clínica diferenciada. Se caracteriza por una disfunción sistólica aguda y transitoria del ventrículo izquierdo (VI) en el contexto de una enfermedad coronaria

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: auribarrig@gmail.com (A. Uribarri).<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.107291>

Recibido el 25 de septiembre de 2025; Aceptado el 21 de noviembre de 2025

0025-7753/© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

no obstructiva. Típicamente se presenta con una dilatación apical y segmentos basales hiperinotrópicos, adoptando una forma que recuerda a la trampa japonesa tradicional para pulpos (*takotsubo*), de donde deriva su nombre³. Si bien en un inicio se consideró un proceso benigno por su curso clínico autolimitado, actualmente se reconoce que el STT se asocia tanto a morbilidad como a mortalidad a corto y largo plazo, en tasas comparables a las observadas en los síndromes coronarios agudos (SCA)^{4,5}.

Aunque la evidencia acumulada ha permitido comprender mejor los mecanismos implicados, persisten vacíos relevantes, particularmente en la integración entre modelos experimentales y datos clínicos, que condicionan la interpretación de los resultados y justifican la necesidad de una revisión crítica.

Epidemiología

El STT se diagnostica en aproximadamente el 2–3% de todos los pacientes que se presentan con sospecha de SCA, con una prevalencia que asciende al 5–6% entre las mujeres⁶. Con una proporción mujer:hombre de 9:1, afecta predominantemente a mujeres posmenopáusicas, con casi el 80% de los casos en mujeres mayores de 50 años⁷. Se han observado diferencias relacionadas con el sexo en la presentación clínica: los pacientes varones tienden a ser más jóvenes y con mayor frecuencia presentan estresores físicos, mientras que en las mujeres son más habituales los desencadenantes emocionales o la ausencia de un factor identificable⁸.

Fisiopatología

La patogenia del STT aún no se comprende del todo, aunque en los últimos años se han logrado avances considerables. Son varios los mecanismos que se han propuesto, probablemente implicando múltiples vías interrelacionadas (fig. 1), con las catecolaminas desempeñando un papel clave. Para facilitar la comprensión, la sección se organiza en mecanismos principales con breves transiciones interpretativas que resaltan su interacción y límites conceptuales. Hay que destacar que la evidencia fisiopatológica procede en gran parte de estudios observacionales y modelos experimentales, por lo que su aplicabilidad clínica debe interpretarse con cautela.

Descarga adrenérgica e hiperactividad simpática

La liberación excesiva de catecolaminas, tanto sistémica como local por las terminaciones simpáticas cardíacas, constituye un mecanismo central en el STT. Durante situaciones de estrés agudo, la activación del eje límbico, locus coeruleus, hipotálamo desencadena una descarga adrenérgica marcada, con niveles plasmáticos frecuentemente superiores a los observados en el SCA⁹. Este exceso de catecolaminas puede generar toxicidad miocárdica directa mediante sobrecarga de calcio, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, originando necrosis en bandas de contracción, característica también presente en feocromocitoma y hemorragia subaracnoidea¹⁰.

En paralelo al eje hipotálamo–hipófisis–adrenal, vías descendentes desde la protuberancia rostral hacia el hipotálamo posterior activan las eferencias simpáticas, con liberación local de norepinefrina. Se han detectado concentraciones elevadas en el seno coronario y la hiperactividad simpática miocárdica se ha demostrado mediante microneurografía¹¹. La respuesta cardíaca aumenta transitoriamente el inotropismo y el cronotropismo, lo que genera un desequilibrio entre oferta y demanda y favorece la hipoxia subendocárdica. Además, las catecolaminas inducen sobrecarga de Ca²⁺ mediada por AMPc/ciclasa, especies reactivas de oxígeno y disfunción mitocondrial, lo que conduce a necrosis en bandas de contracción, hallazgo patognómico también presente en el feocromocitoma o en la hemorragia subaracnoidea¹².

La distribución heterogénea de receptores β -adrenérgicos contribuye a las anomalías regionales: el ápex, más rico en receptores β_2 sensibles a la epinefrina, puede cambiar su señalización de Gs a Gi en condiciones de hiperestimulación, induciendo un efecto inotrópico negativo transitorio que explica la aquinesia regional típica¹³.

Aunque este modelo explica gran parte del cuadro, no justifica por sí solo la variabilidad anatómica ni los distintos fenotipos clínicos, lo que sostiene la necesidad de integrar otros mecanismos concomitantes.

Disfunción microvascular coronaria

La disfunción microvascular coronaria ha cobrado creciente relevancia. Las catecolaminas inducen vasoconstricción al aumentar la endotelina-1 y reducir la biodisponibilidad de óxido nítrico, alterando la vasodilatación y favoreciendo un tono vasoconstrictor¹⁴. Estas alteraciones reducen la reserva de flujo coronario y aumentan la resistencia microvascular en la fase aguda, con recuperación paralela a la mejoría de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Alteraciones reversibles en la perfusión se han demostrado mediante ecocardiografía de contraste, la tomografía por emisión de positrones (PET) y otras técnicas no invasivas¹⁵. Recientemente, la evaluación no invasiva mediante el índice de resistencia microvascular derivado de la angiografía ha demostrado que los pacientes con STT presentan una disfunción microvascular difusa, más acentuada en el territorio de la descendente anterior, que se asocia con los distintos patrones de contractilidad segmentaria reforzando el papel central de la microcirculación en su fisiopatología¹⁶.

Aunque el vasoespasmo multivaso epicárdico fue propuesto como el mecanismo patogénico principal en los primeros casos descritos por Dote et al.², este mecanismo actualmente ha sido descartado, al objetivar en diferentes estudios que solo puede inducirse en el 20% de los pacientes bajo condiciones suprafisiológicas³.

Eje cerebro-corazón

La interacción entre el sistema nervioso central y el corazón es clave en la fisiopatología del STT. Estudios de neuroimagen funcional y estructural han mostrado alteraciones en la conectividad y actividad de áreas cerebrales implicadas en la regulación autonómica y la respuesta al estrés emocional. Durante la fase aguda se ha descrito hipoconectividad e hiperactividad límbica, compatible con una respuesta simpática desproporcionada. Sin embargo, la mayoría de los estudios son pequeños y heterogéneos, y su relación causal con los fenotipos de disfunción ventricular requiere validación prospectiva.

Papel de los estrógenos

El predominio del STT en mujeres posmenopáusicas sugiere que la deficiencia estrogénica es un factor contribuyente. Los estrógenos modulan vasodilatación, sensibilidad β -adrenérgica, inflamación y estrés oxidativo¹⁷. En modelos animales, su suplementación atenúa la disfunción inducida por estrés. En humanos, sin embargo, los resultados son inconsistentes. Esto subraya la divergencia entre modelos experimentales y humanos, un punto crítico al interpretar la fisiopatología hormonal del síndrome.

Mecanismos inflamatorios

El STT se asocia a respuesta inflamatoria significativa, con elevación de citocinas (IL-6, CXCL1) e infiltrados mononucleares¹⁸. Esta inflamación deriva del daño catecolaminérgico directo y de la isquemia secundaria a disfunción microvascular, y puede visualizarse en la resonancia magnética cardíaca (RMC) como edema miocárdico¹⁹. La activación inflamatoria puede persistir más allá del episodio agudo y se ha vinculado a mayor riesgo de eventos²⁰. Los estudios actuales no permiten aclarar si la inflamación constituye un mecanismo

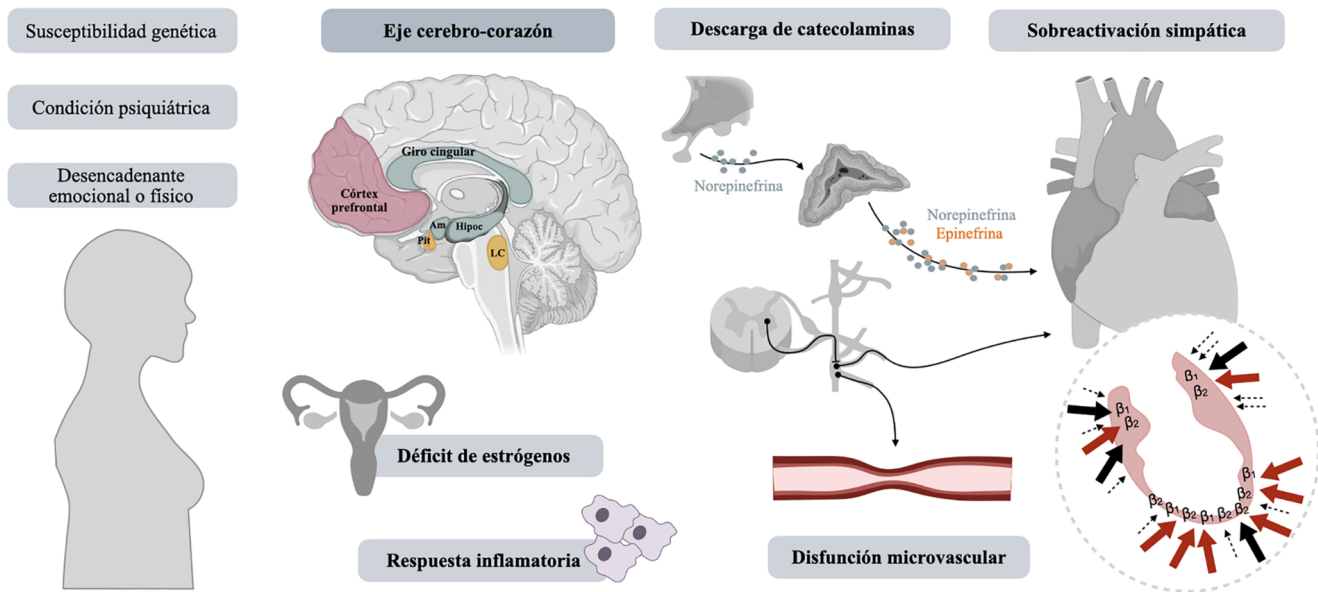


Figura 1. El esquema integra los principales procesos propuestos en la patogenia del STT: activación central del eje de estrés (locus coeruleus, amígdala, hipocampo y glándula pituitaria), estimulación simpática (flechas discontinuas) y liberación de catecolaminas, disfunción microvascular y alteraciones en la respuesta adrenérgica del ventrículo izquierdo. En el recuadro se representa la distribución regional de receptores β -adrenérgicos y la dualidad de señalización: la vía β_2 -Gi (flechas rojas), predominante en el ápex y asociada a un efecto inotrópico negativo bajo concentraciones elevadas de epinefrina, y la vía β_1 -Gs (flechas negras), relacionada con una respuesta inotrópica positiva. El conjunto de estos mecanismos puede explicar la disfunción regional característica del STT.

LC: Locus coeruleus. Hipoc: Hipocampo. Am: Amígdala. Pit: Glándula pituitaria.

primario desencadenante o un epifenómeno secundario al daño catecolaminérgico y microvascular, lo cual limita su aplicación terapéutica.

Genética y predisposición psiquiátrica

Aunque no se han identificado polimorfismos específicos, se han asociado trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad, con sobreexpresión de miR-16 y miR-26a y su sobreexpresión en modelos experimentales favorece el patrón tras exposición a catecolaminas²¹. No obstante, la evidencia sigue siendo indirecta y basada en estudios pequeños, por lo que su relevancia clínica real aún debe determinarse.

Diagnóstico

La clasificación y las diferentes variables anatómicas pueden verse en la [tabla 1](#) y en la [figura 2](#).

Presentación Clínica

El STT suele manifestarse con dolor torácico (70–80%), disnea ($\approx$ 50%), y menos frecuentemente con síncope o arritmias. La edad media es la sexta-séptima década, con claro predominio en mujeres posmenopáusicas ($\approx$ 80–90%), lo que apoya el papel protector de los estrógenos. En las formas primarias predominan los síntomas típicos de SCA, mientras que en las secundarias domina la clínica de la enfermedad de base.

El InterTAK *Diagnostic Score* combina siete variables clínicas y ayuda a diferenciar STT de SCA con $\approx$ 90% de sensibilidad/especificidad²², aunque siempre debe excluirse la enfermedad coronaria culpable. Dos tercios de los pacientes presentan un desencadenante: los emocionales (duelo, conflictos, catástrofes o incluso eventos positivos, «happy heart»²³) son más frecuentes en mujeres y se asocian a mejor pronóstico, mientras que los físicos (cirugía, infecciones graves, crisis asmáticas, ictus, hemorragia subaracnoidea) predominan en varones y confieren peor evolución⁸. Hasta un 30% no tiene desencadenante aparente. A pesar de ser reversible, las complicaciones agudas son comunes:

shock cardiogénico (10–20%), arritmias ventriculares o bradiarritmias (5–10%) y tromboembolia (3–5%), confiriéndole una mortalidad hospitalaria del 4–5%, similar al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST).

Criterios diagnósticos

El diagnóstico del STT sigue siendo complejo por su similitud clínica, analítica y electrocardiográfica con el IAM. Aunque la ventriculografía continúa siendo la prueba de referencia, se han desarrollado distintos criterios. Los criterios de la Clínica Mayo introdujeron la existencia de múltiples subtipos y reconocieron que la coexistencia de enfermedad coronaria no excluía el diagnóstico⁶. Las guías posteriores ampliaron esta visión ([tabla 2](#)). Con el fin de unificar aproximaciones, se desarrollaron los criterios InterTAK, actualmente los más aceptados²⁴. Entre sus aportaciones clave destacan: la consideración del feocromocitoma como desencadenante potencial de un cuadro indistinguible del STT; la coexistencia relativamente frecuente de enfermedad coronaria obstructiva, que no debe excluir el diagnóstico²⁵, y la existencia de formas focales limitadas al territorio de una arteria epicárdica.

Pruebas complementarias

Electrocardiograma. El ECG muestra alteraciones dinámicas: elevación inicial del ST, seguida entre los días 1–6 de inversión difusa de la onda T y prolongación del QTc, con resolución progresiva⁷. Frente al IAM, el ST en V1 es menos frecuente e intenso, y suele faltar la depresión del ST (excepto en aVR). La prolongación del QTc $>$ 500 ms y la dispersión de la repolarización se asocian con mayor riesgo de arritmias ventriculares²⁶. En variantes como el STT medioventricular se han descrito descenso del ST en derivaciones inferolaterales, inversión de T menos profunda y limitada (I, aVL, V2) y menor prolongación del QT, en comparación con las formas apicales clásicas²⁷.

La especificidad de estos hallazgos es limitada y su interpretación requiere integración con la evolución clínica y los hallazgos de imagen.

Tabla 1
Clasificación del síndrome de Takotsubo

Tipo	Características clínicas / morfológicas	Frecuencia / Asociación	Pronóstico
Apical o clásica	Hipo/acinesia apical ± medioventricular, hipercontractilidad basal; patrón típico “trampa para pulpos”.	70–80%	Mayor riesgo de complicaciones (trombo apical, OTVI, IM secundaria).
Medioventricular	Afecta solo segmentos medios; ápex y base conservados. “balón de rugby”	10–20%	Reducción marcada de gasto cardiaco, más <i>shock</i> cardiogénico.
Basal o invertida	Hipo/acinesia basal con ápex hipercontráctil (imagen especular del apical). “pico de gorrión”	< 5%	Asociada a feocromocitoma y desencadenantes neurológicos.
Atípicas	Formas focales, biventriculares o de VD aislado.	< 5%; VD puede estar afectado hasta en 1/3 si se busca activamente	Pronóstico variable según extensión y VD.
Formas primarias	STT idiopático o con desencadenante psicológico (≈50%).	≈2/3 de los casos	Mejor evolución.
Formas secundarias	Asociadas a desencadenantes físicos claros (cirugía, traumatismo, hemorragia cerebral, feocromocitoma, crisis asmáticas, hipertiroidismo, fármacos).	≈1/3 de los casos	Peor evolución, más complicaciones y mayor mortalidad a corto y largo plazo.

* IM: insuficiencia mitral; OTSVI: obstrucción tracto salida del ventrículo izquierdo; STT: síndrome de TakoTsubo; VD: ventrículo derecho.

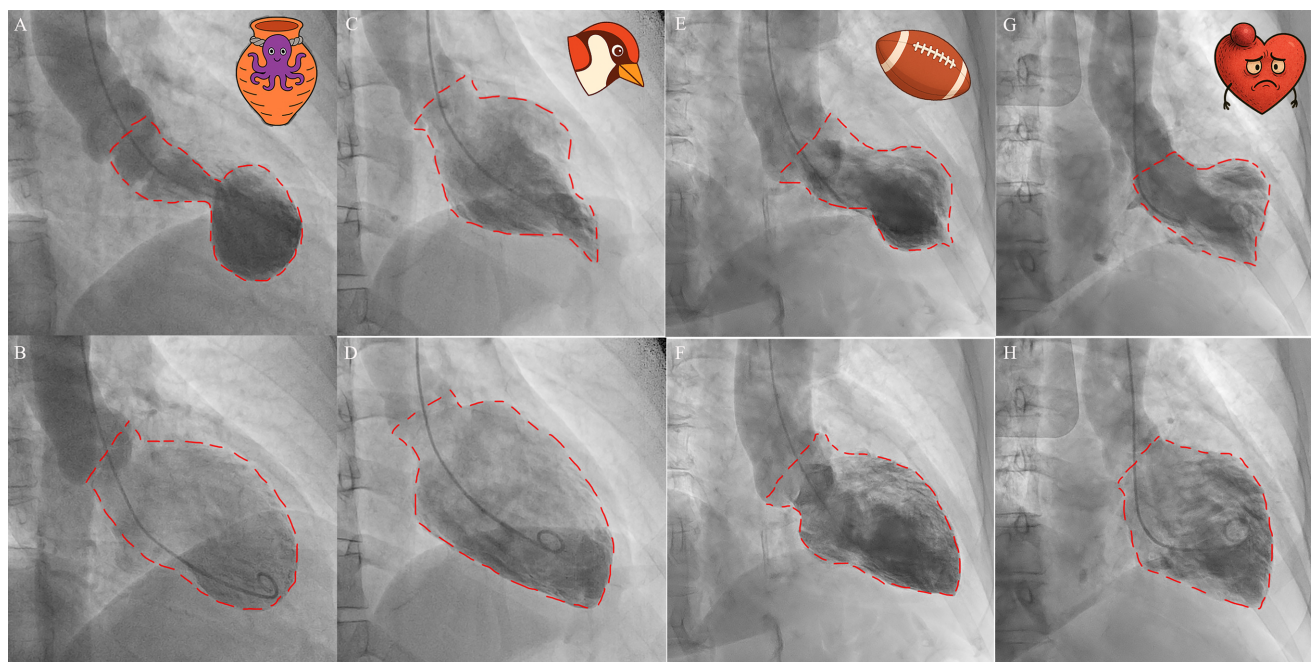


Figura 2. Ventriculografías por pares (sístole en las imágenes superiores y diástole en las inferiores) que muestran diferentes morfologías anatómicas del síndrome de Takotsubo. A y B: patrón clásico; C y D: patrón medio-ventricular; E y F: patrón basal o invertido; G y H: patrón focal.

Coronariografía y ventriculografía. La coronariografía es obligatoria para descartar un SCA. Hasta un 15% de los pacientes presentan enfermedad coronaria concomitante⁷, pero la tomografía de coherencia óptica ha mostrado que hasta dos tercios de los pacientes con STT presentan placas ateroscleróticas, aunque sin evidencia de rotura ni trombo intracoronario, lo que sugiere que la coexistencia de enfermedad coronaria es frecuente, pero no constituye el mecanismo causal del síndrome²⁸. Estudios recientes han señalado que un mayor volumen total de placa se asocia con el desarrollo de insuficiencia cardíaca, lo que apunta a un posible valor pronóstico en estos pacientes²⁹.

Biomarcadores. El patrón característico incluye troponinas moderadamente elevadas y BNP/NT-proBNP notablemente altos, lo que ayuda a distinguirlo del SCA³⁰. Nuevos biomarcadores, como firmas de

microARNs o GDF-15, han mostrado resultados prometedores, aunque todavía sin validación suficiente³¹. La búsqueda de biomarcadores específicos, aunque puede dirigir líneas de investigación futuras, parece dificultosa, más aún cuando falta mucho por conocer sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Ecocardiografía. Es la técnica inicial de elección. El hallazgo típico es la acinesia/disquinesia apical con hipercontractilidad basal (*apical ballooning*), aunque existen variantes medioventricular, basal e incluso formas focales o biventriculares (fig. 2)³². El análisis con técnicas avanzadas, como el *speckle-tracking*, permite objetivar una afectación global del *strain* longitudinal del VI independientemente del patrón de contractilidad, reflejando un compromiso difuso de la función miocárdica³³. La ecocardiografía es esencial para la

Tabla 2
Criterios diagnósticos para el síndrome de Takotsubo

Guía/Consenso	Mayo Clinic (2008, revisados) ⁶	ESC-HFA (2016) ⁶⁰	InterTAK (2018) ²⁴
Contractilidad ventricular	Alteraciones transitorias de la contractilidad del VI (discinesia, acinesia o hipocinesia), con o sin afectación apical, extendiéndose más allá de un territorio coronario.	Alteraciones transitorias de la contracción del VI o VD, con disfunción circunferencial que excede un territorio coronario único.	Disfunción transitoria del VI (apical, medioventricular, basal o focal) ± VD; habitualmente más allá de un territorio coronario, aunque existen formas focales.
Enfermedad coronaria*	Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o rotura de placa aguda.	Ausencia de lesión coronaria culpable (rotura de placa, trombo, disección) u otra miocardiopatía que explique la disfunción.	La enfermedad coronaria significativa no excluye el diagnóstico.
Desencadenantes	Ocasionalmente puede haber desencadenante emocional o físico.	Frecuentemente (pero no siempre) precedido por un desencadenante emocional o físico.	Desencadenante emocional, físico, neurológico o feocromocitoma; frecuente pero no obligatorio.
ECG y biomarcadores	Nuevas alteraciones en el ECG (ST ↑ y/o T invertida) o elevación modesta de troponina.	Alteraciones ECG nuevas y reversibles (ST ↑/↓, BRI, inversión T, QT prolongado). Elevación marcada de BNP/NT-proBNP y discreta de troponina.	Alteraciones ECG típicas (ST ↑/↓, T invertida, QT prolongado), aunque pueden faltar. Troponina/CK moderadas, BNP elevado.
Exclusiones	Ausencia de feocromocitoma y miocarditis.	Exclusión de miocardiopatías alternativas (hipertrofica, miocarditis viral).	Se debe excluir miocarditis (preferentemente con RMC). Feocromocitoma se considera desencadenante.
Evolución / seguimiento	No especificado.	Recuperación de la función sistólica en 3–6 meses.	Disfunción asumida como transitoria; puede no documentarse si fallecimiento precoz.
Población típica	—	—	Predominio en mujeres posmenopáusicas.

* Uno de los puntos diferenciales. Los criterios de la Mayo Clinic consideran que “**puede coexistir de forma excepcional** y que, en esos casos, probablemente se subdiagnostique o se clasifique como síndrome coronario agudo en lugar de STT”. Sin embargo, los criterios de la ESC e InterTAK asumen que puede coexistir, hallazgos que hoy en día parece lo más probable.
& InterTAK reconoce al **feocromocitoma como desencadenante** de STT, no como causa de exclusión, a diferencia de los criterios de la EC y de la Mayo Clinic.
BNP: péptido natriurético tipo B; BRI: bloqueo de rama izquierda; CK: creatincinasas; ECG: electrocardiograma; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; QT: intervalo QT; RMC: resonancia magnética cardiaca; ST ↑/↓: elevación/descenso del segmento ST*; VD: ventrículo derecho; VI ventrículo izquierdo

detectar complicaciones, entre las que destacan la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI), presente en el 14–25%; la trombosis apical 9%; y la rotura ventricular³⁴. El seguimiento seriado demuestra una recuperación progresiva de la contractilidad en la mayoría de los pacientes en un intervalo de cuatro a ocho semanas.

Resonancia magnética cardiaca. La RMC es la técnica de imagen más completa en el STT y constituye la prueba diagnóstica clave para confirmar el diagnóstico y excluir IAM o miocarditis (tabla S1, material suplementario). Además de definir la motilidad segmentaria y cuantificar con precisión la función ventricular, permite caracterizar el tejido y detectar complicaciones como trombos intracavitarios o derrame pericárdico. El hallazgo principal es la presencia de edema miocárdico en los segmentos disfuncionantes, habitualmente con distribución circunferencial y no coronariana (fig. 3)³⁵. Un rasgo diferenciador fundamental es la ausencia de necrosis irreversible. A diferencia del IAM (realce tardío transmural o subendocárdico territorial) o de la miocarditis (realce tardío parcheado epicárdico/mesocárdico), en el STT el realce tardío suele estar ausente. Cuando aparece, es tenue, difuso o mesocárdico, y tiende a resolverse en el seguimiento, lo que refleja edema y expansión transitoria del espacio extracelular más que fibrosis estable³⁶.

Tomografía por emisión de positrones

La PET con ¹⁸F-FDG revela con frecuencia el «mismatch inverso» (perfusión conservada con metabolismo reducido) en > 80% de los casos, reflejo de miocardio aturdido y de un cambio transitorio hacia la glucólisis anaerobia. Trazadores de ácidos grasos (¹²³I-BMIPP) confirman alteraciones metabólicas localizadas en segmentos

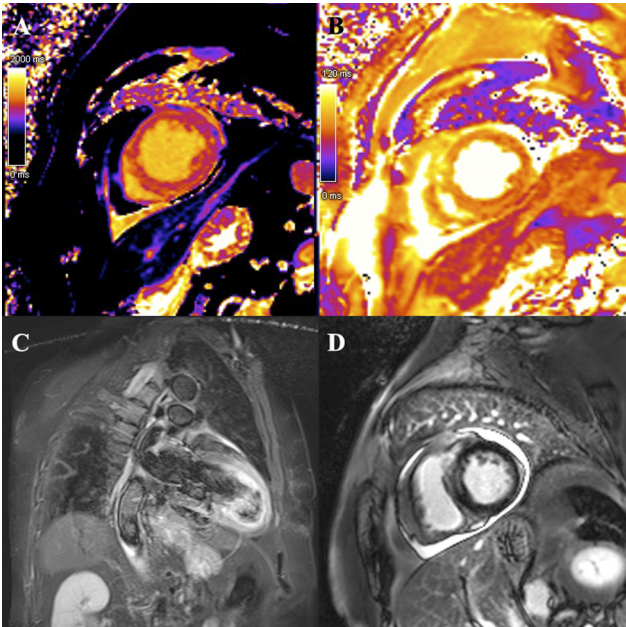


Figura 3. Resonancia magnética cardiaca en fase aguda de síndrome de Takotsubo. Los mapas T1 (panel A) y T2 (panel B) muestran valores difusamente aumentados (puntas de flecha blanca y flechas negras, respectivamente). La secuencia STIR confirma edema miocárdico, flechas blancas (panel C). No se observa realce tardío con gadolinio, hallazgo característico de ausencia de necrosis (panel D).

apicales. La evaluación de la innervación simpática con ^{123}I -MIBG o ^{11}C -hidroxiedrina muestra reducción persistente de la captación en regiones afectadas, incluso tras la recuperación funcional, lo que sugiere disfunción adrenérgica residual con potencial valor pronóstico³⁷.

Complicaciones

Las complicaciones agudas del STT son frecuentes y pueden condicionar el pronóstico inmediato. Se presentan en aproximadamente un 20% de los casos e incluyen insuficiencia cardíaca aguda, *shock* cardiogénico, arritmias ventriculares y fenómenos tromboembólicos. A pesar de la naturaleza transitoria del síndrome, la carga de complicaciones en la fase aguda es comparable a la de un SCA, lo que refuerza la necesidad de un reconocimiento temprano y un manejo estructurado

Shock cardiogénico

Hasta un 10–20% de los pacientes desarrollan *shock*, con pronóstico similar al de los SCA y que asocia a un marcado empeoramiento del pronóstico^{38,39}. Aunque tradicionalmente se ha atribuido a una disfunción sistólica aguda y reversible del VI, el SC en el contexto del STT (SC-STT) representa una entidad heterogénea que engloba múltiples fenotipos hemodinámicos, a menudo superpuestos. El fenotipo más común es la disfunción sistólica izquierda aguda; sin embargo, $\approx 20\%$ presentan OTSVI con SAM e insuficiencia mitral, que agrava el compromiso hemodinámico y exige manejo específico³⁴. La afectación del ventrículo derecho (VD), está presente en hasta un tercio de los pacientes según estudios de imagen, pero solo es clínicamente manifiesta en un 5–6%, constituyendo otro fenotipo de alto riesgo⁴⁰. Más allá de estos perfiles cardiogénicos, también pueden observarse estados de *shock* vasopléjico o mixto, mediados por la disfunción endotelial inducida por catecolaminas, la vasodilatación dependiente del óxido nítrico y la inflamación sistémica. Estos pacientes suelen presentar hipotensión desproporcionada respecto a la disfunción sistólica, resistencia vascular periférica normal o reducida y una respuesta limitada a los inotrópicos⁴¹.

Complicaciones mecánicas

La rotura de pared libre o septal es excepcional ($\approx 0,2\%$) pero devastadora, y ocurre en los primeros días, sobre todo en mujeres mayores con variante apical y elevación persistente del ST. El pronóstico es grave, aunque algunos casos se han resuelto con drenaje pericárdico y cirugía urgente⁴².

Arritmias

Hasta un 10% desarrollan arritmias, habitualmente en las primeras 48–72 h, relacionadas con prolongación del QT y predisposición a torsades, fibrilación ventricular y paro cardíaco⁴³. Las bradiarritmias graves ocurren en $\approx 5\%$. El manejo incluye monitorización continua, corrección electrolítica y evitar fármacos que prolonguen QT; los dispositivos permanentes deben reservarse a casos con trastornos persistentes o recurrencias.

Tromboembolismo

Los trombos ventriculares izquierdos aparecen en ≈ 2 –3%, con riesgo de ictus embólico de hasta 4% al año⁴⁴. El registro GEIST mostró asociación con eventos cerebrovasculares en 17% de los casos⁴⁵. Se recomienda anticoagulación (heparina seguida de orales) al menos tres meses tras documentar resolución ecocardiográfica, aunque no hay ensayos que definan un régimen óptimo⁴⁶.

Poblaciones especiales

Aunque el STT afecta predominantemente a mujeres posmenopáusicas, existen escenarios clínicos particulares que plantean consideraciones diagnósticas y pronósticas diferenciadas.

Feocromocitoma/paraganglioma. El STT inducido por feocromocitoma dejó de considerarse un criterio de exclusión en las definiciones modernas y representa un subgrupo con elevada morbilidad. Los pacientes suelen ser más jóvenes, con mayor proporción de varones, predilección por variantes morfológicas atípicas (inversa o medioventricular) y fluctuaciones tensionales severas. En la mayor serie publicada, más de la mitad presentó complicaciones intrahospitalarias, incluyendo *shock* cardiogénico en el 38% y mortalidad cercana al 6%⁴⁷. Estos hallazgos apoyan que la tormenta catecolaminérgica asociada al feocromocitoma confiere un perfil de riesgo distinto al del STT típico, lo que justifica un abordaje intensivo, el uso precoz de soporte mecánico (SCM) y la consideración del momento óptimo de la cirugía resectiva.

Edad pediátrica. El STT en la infancia y adolescencia es excepcional, pero está cada vez mejor documentado en series multicéntricas recientes. En una revisión de más de 150 casos pediátricos, la mediana de edad fue de 12–13 años, con ligero predominio femenino⁴⁸. Los desencadenantes más frecuentes son neurológicos (crisis epilépticas, traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea) y el estrés físico grave (sepsis, cirugía mayor). A diferencia del adulto, el dolor torácico es menos común, predominando disnea, síncope o arritmias. La variante anatómica más observada es la apical clásica. La mortalidad hospitalaria ronda el 3–5%, con mayor riesgo en niños con comorbilidad neurológica o *shock* cardiogénico⁴⁸.

Embarazo y parto. El STT en este contexto, aunque poco frecuente, se asocia a un perfil clínico peculiar. Los datos del registro nacional RETAKO y de revisiones sistemáticas muestran que las pacientes son más jóvenes (media ≈ 35 años), con menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y predominio de formas secundarias⁴⁹. Presentan más disnea y patrones ecocardiográficos atípicos, con menor frecuencia de elevación del ST. A pesar de un mayor Killip al ingreso y necesidad más frecuente de soporte hemodinámico, la evolución a medio y largo plazo es favorable, sin exceso de mortalidad ni recurrencias frente a la población general con STT⁴⁹.

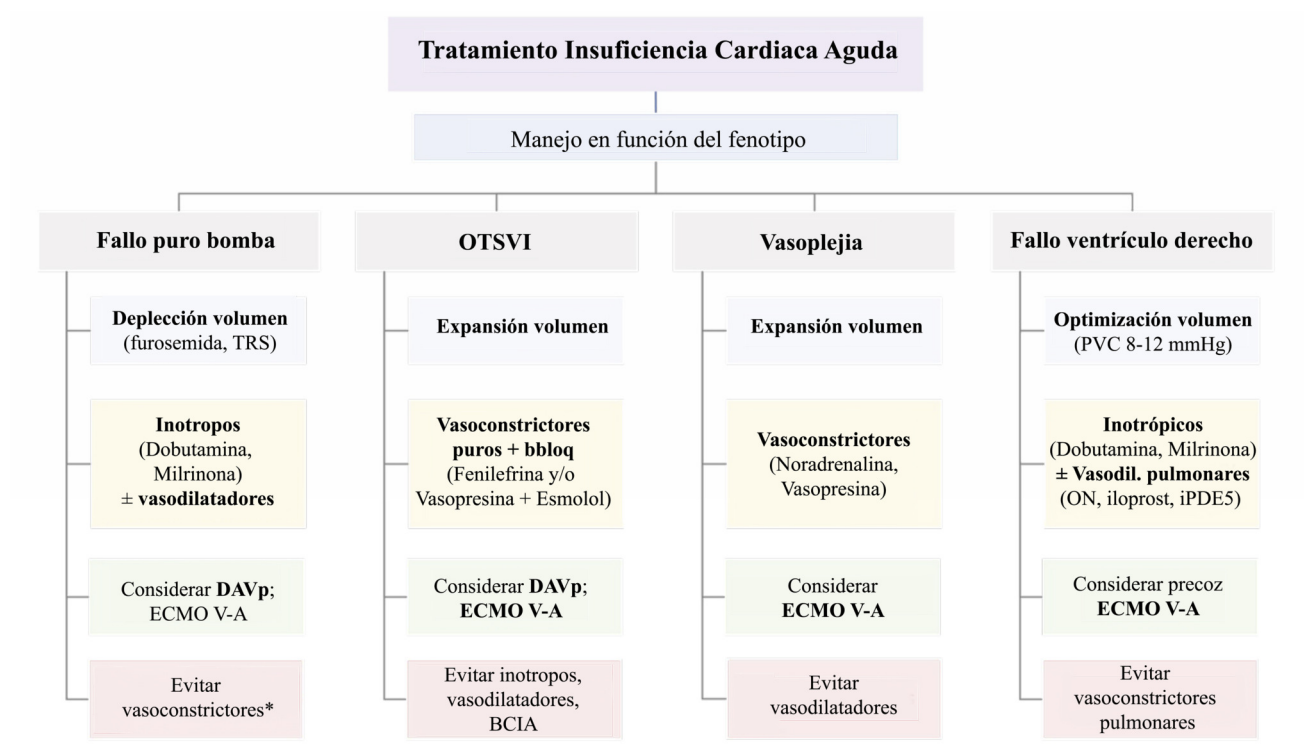
Tratamiento

Manejo Agudo

El tratamiento del STT es fundamentalmente de soporte e individualizado según el fenotipo fisiopatológico predominante (fig. 4). Las prioridades iniciales son una evaluación hemodinámica rápida y la ecocardiografía precoz para definir función biventricular, detectar OTSVI, cuantificar la IM, descartar derrame/complicaciones mecánicas e identificar trombos; los pacientes de alto riesgo o con *shock* requieren monitorización intensiva y revaluaciones seriadas que guíen la necesidad de SCM⁵⁰.

La estrategia de volumen debe basarse en la clínica, la ecocardiografía focalizada y pruebas dinámicas, equilibrando el beneficio de la expansión cautelosa frente al riesgo de congestión. Los diuréticos de asa son la base para el edema pulmonar, con ajuste cuidadoso porque una reducción excesiva de precarga puede precipitar o agravar el OTSVI.

La terapia farmacológica vasoactiva debe adaptarse estrictamente al fenotipo. En la insuficiencia de bomba grave sin OTSVI, el uso prudente de inotrópicos como dobutamina o milrinona puede restaurar la perfusión, limitando al máximo la dosis y duración debido a la asociación entre catecolaminas y eventos adversos⁴¹. El empleo de levosimendán ha sido descrito, aunque sin evidencia sólida, y debe usarse con precaución⁵¹.



Otras Complicaciones

Arritmias
(ej. TV, FV, Torsades de pointes, Bloqueo AV, QT largo)

Considerar:

- Betabloqueante
- Marcapasos temporal si bloqueo AV o torsades

Evitar:

- Fármacos que prolonguen el intervalo QT
- Betabloqueo en bradicardia y QTc >500 ms
- Dispositivos permanentes

Trombo y/o Embolismo
(ej. Trombo VI, Embolización)

- Heparina/Antagonistas de Vitamina K/ACOD (mantener 3 meses tras la confirmación ecográfica de la resolución)
- Se puede considerar anticoagulación profiláctica: si la FEVI ≤30% con patrón apical

Tratamiento al alta

Mejora pronóstico largo plazo

Betabloqueantes
IECA/ARA-II

Tratamiento factores concomitantes

Enfermedad coronaria: AAS, estatinas
Depresión/Ansiedad: Manejo farmacológico ± rehabilitación

Figura 4. Algoritmo de tratamiento en el STT.

El algoritmo resume la aproximación terapéutica en función del fenotipo clínico predominante: disfunción del ventrículo izquierdo sin obstrucción del tracto de salida (manejo con vasopresores y diuréticos según la congestión), obstrucción dinámica del tracto de salida del VI (evitar inotrópicos, optimizar precarga y utilizar betabloqueo), y compromiso circulatorio grave con necesidad de soporte mecánico. El esquema integra los elementos clave para una toma de decisiones individualizada, basada en la ecocardiografía y en la valoración de la precarga, poscarga y función biventricular. Además, se describe el manejo de otras complicaciones como arritmias y tromboembolismo, así como el tratamiento recomendado a largo plazo.

OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

En los casos con OTSVI, las prioridades terapéuticas se invierten. El tratamiento de elección es el betabloqueo de acción corta (esmolol) para reducir la hipercinesia basal, acompañado de una expansión cuidadosa de volumen para aumentar el tamaño de la cavidad ventricular. Deben evitarse catecolaminas con actividad β -1 agonista (como norepinefrina) y los inodilatadores. Si se requiere soporte vasopresor, se prefieren agentes que incrementen la poscarga sin estimular la contractilidad miocárdica (fenilefrina)³⁴.

Los perfiles vasopléticos requieren vasopresores (norepinefrina como primera línea), con vasopresina como coadyuvante para reducir la exposición a catecolaminas. Toda terapia vasoactiva debe titularse a la dosis mínima eficaz y reevaluarse de forma frecuente, para evitar desenmascarar un OTSVI. La afectación del VD define un subgrupo de alto riesgo que precisa un manejo meticuloso de precarga y poscarga, restauración del ritmo sinusal cuando sea posible, inotrópicos de acción corta para soporte del VD y vasodilatadores pulmonares inhalados⁴⁰.

Cuando las medidas farmacológicas fracasan, resulta crítico considerar de forma temprana el uso dirigido de SCM. La elección del dispositivo debe guiarse por el fenotipo: las bombas de flujo microaxial proporcionan descarga ventricular directa y pueden reducir la necesidad de inotrópicos, mientras que la ECMO venoarterial se prefiere en casos de *shock* biventricular profundo o asociado a insuficiencia respiratoria. Si bien la ECMO incrementa la poscarga y puede agravar la distensión del VI, en pacientes con *shock* mediado por OTSVI puede ser beneficiosa al aumentar la presión aórtica⁵⁰. El balón de contrapulsación intraaórtico tiene un papel limitado y puede empeorar el OTSVI⁵².

Tratamiento a largo plazo

El tratamiento a largo plazo del STT es principalmente de soporte, dado que la mayoría de los pacientes recuperan la FEVI en el transcurso de semanas a meses. Aunque la evidencia sólida es limitada, datos observacionales de registros multicéntricos apoyan el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y betabloqueantes para reducir la mortalidad^{7,53}.

Pronóstico

El pronóstico del STT es muy variable y depende de la carga de comorbilidad, el tipo de desencadenante y las complicaciones intrahospitalarias. Aunque la FEVI suele normalizarse en cuestión de días a semanas, el STT no es uniformemente benigno: hasta un 20% de los pacientes presentan complicaciones hospitalarias, con tasas de mortalidad comparables a las del SCA. La mortalidad a largo plazo ronda el 5–6% por paciente-año y los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores alrededor del 10% por paciente-año. La mayoría de los eventos tardíos son de origen no cardiovascular, lo que subraya la necesidad de un seguimiento integral.

Los resultados son peores en pacientes de mayor edad, varones o con comorbilidades relevantes, así como tras desencadenantes físicos, y se agravan con una mayor disfunción microvascular y un *global longitudinal strain* más reducido^{4,39,54–56}.

La recuperación tardía de la FEVI (≥ 10 días) se asocia con mayor mortalidad⁵⁷. La recurrencia se presenta en un 2–8% de los casos a lo largo de varios años⁵⁸. A pesar de la normalización de la FEVI, pueden persistir alteraciones subclínicas del *strain* y del metabolismo miocárdico, que explicarían los síntomas de insuficiencia cardíaca en algunos pacientes⁵⁹.

Direcciones futuras

El futuro de la investigación en el STT se orienta hacia una comprensión más profunda de sus mecanismos y hacia el desarrollo de terapias dirigidas. Una prioridad clave será definir fenotipos biológicos diferenciados, integrando imagen multimodal, biomarcadores,

evaluación autonómica y marcadores neurocardíacos, con el objetivo de identificar subgrupos con riesgo y mecanismos predominantes distintos. Las nuevas investigaciones en neurocardiología apuntan a que la vulnerabilidad al síndrome podría relacionarse con un fenotipo cerebral preexistente más que con la magnitud del estresor agudo. Se han identificado alteraciones estructurales y funcionales en regiones centrales del circuito límbico-autonómico junto con un patrón paradójico de mayor conectividad estructural pero menor conectividad funcional. Estos hallazgos sugieren que factores neuropsicológicos o procesos inflamatorios podrían modular la susceptibilidad individual al síndrome. De cara al futuro, serán necesarios estudios longitudinales de neuroimagen que permitan distinguir qué anomalías están presentes antes del episodio y cuáles se desarrollan tras él, así como trabajos que evalúen el papel potencial de la neuroinflamación en la disregulación autonómica. Del mismo modo, existe un amplio margen para desarrollar modelos predictivos basados en *machine learning* que integren neuroimagen, biomarcadores autonómicos y características psicoemocionales, con el objetivo de identificar a pacientes de alto riesgo y facilitar intervenciones preventivas personalizadas.

En el ámbito terapéutico, los ensayos clínicos actualmente en marcha representan un paso decisivo hacia intervenciones más específicas: el *Optimized Pharmacological Treatment for Broken Heart (Takotsubo) Syndrome* (BROKEN-SWEDEHEART) NCT04666454 evaluará el impacto de un tratamiento farmacológico optimizado; el ensayo *Cyclosporine in Takotsubo Syndrome* (CIT) NCT05946772 investigará si la ciclosporina puede modular el daño miocárdico inducido por catecolaminas; y el estudio *Beta-Blockers in Takotsubo Syndrome Study* (β -TAKO) NCT06509074 analizará el papel real de los betabloqueantes en la prevención de complicaciones y recurrencias. Además, será fundamental esclarecer si existen secuelas subclínicas persistentes tras la recuperación aparente y determinar qué pacientes podrían beneficiarse de seguimiento prolongado.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación específica de agencias del sector público, del sector comercial ni de entidades sin ánimo de lucro.

Consideraciones éticas

Este trabajo es una revisión narrativa y no incluye investigación original en seres humanos ni en animales. No se requirió aprobación por parte de un Comité de Ética de Investigación Clínica.

Uso de inteligencia artificial

No se ha utilizado inteligencia artificial para la redacción de este manuscrito. Asumimos la plena responsabilidad del mismo.

Contribución de los autores

Conceptualización y diseño de la revisión: [AU].
Búsqueda bibliográfica y selección de artículos: [AU, PM, MT].
Redacción del manuscrito: [AU, PM, MT].
Revisión crítica del contenido intelectual: [AU, PM, MT].
Aprobación de la versión final: todos los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medcli.2025.107291](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.107291).

Bibliografía

- Engel GL. Sudden and rapid death during psychological stress Folklore or folk wisdom? *Ann Intern Med*. 1971;74:771–782, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-74-5-771>.
- 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;21:203–214.
- Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: A novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002;143:448–455, <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2002.120403>.
- Uribarri A, Núñez-Gil LJ, Conty DA, et al. Short- and Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome Based on Different Triggers: Importance of the Physical Nature. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013701, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.013701>.
- Redfors B, Vedar R, Ångerås O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol*. 2015;185:282–289, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.162>.
- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155:408–417, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.008>.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929–938, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1403671>.
- Arcari L, Núñez-Gil LJ, Stiermaier T, et al. Gender Differences in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2085–2093, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.366>.
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med*. 2005;352:539–548, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043046>.
- Gagnon N, Mansour S, Bittou Y, Bourdeau I. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract*. 2017;23:1178–1192, <http://dx.doi.org/10.4158/EP171930>.
- Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J*. 2008;72:106–108, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.72.106>.
- Moussouttas M, Mearns E, Walters A, DeCaro M. Plasma catecholamine profile of subarachnoid hemorrhage patients with neurogenic cardiomyopathy. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5:57–67, <http://dx.doi.org/10.1159/000431155>.
- Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: A new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126:697–706, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591>.
- Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J*. 2005;69:934–939, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.69.934>.
- Kadoya Y, Chong AY, Small GR, et al. Global Microvascular Dysfunction and Incomplete Recovery in Takotsubo Syndrome: Insights From Serial PET Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2025;18:e018266, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.125.018266>.
- Sans-Roselló J, Fernández-Peregrina E, Duran-Cambra A, et al. Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Syndrome Assessed by Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance: A Pressure-Wire-Free Tool. *J Clin Med*. 2021;10:4331, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10194331>.
- Hou H, Zhao Z, Machuki JO, et al. Estrogen deficiency compromised the β 2AR-Gs/Gi coupling: implications for arrhythmia and cardiac injury. *Pflugers Arch*. 2018;470:559–570, <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-017-2098-4>.
- Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, et al. Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3:766–778, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.08.006>.
- Ojha V, Khurana R, Ganga KP, Kumar S. Advanced cardiac magnetic resonance imaging in takotsubo cardiomyopathy. *Br J Radiol*. 2020;93:20200514, <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20200514>.
- Martz M, Matsushita K, Trimaille A, et al. Contribution of Seasonal Variation and Inflammation to Increased In-Hospital Events and Early Mortality in Patients With Takotsubo Syndrome. *Circ J*. 2025;89:1627–1636, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-24-0762>.
- Couch LS, Fiedler J, Chick G, et al. Circulating microRNAs predispose to takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res*. 2022;118:1758–1770, <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab210>.
- Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1036–1042, <http://dx.doi.org/10.1002/ehfj.683>.
- Stiermaier T, Walliser A, El-Battrawy I, et al. Happy Heart Syndrome. *JACC Heart Fail*. 2022;10:459–466, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2022.02.015>.
- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39:2032–2046, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>.
- Napp LC, Cammann VL, Jaguszewski M, et al. Coexistence and outcome of coronary artery disease in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2020;41:3255–3268, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa210>.
- Vazirani R, Martínez E, Uribarri A, et al. Repolarization parameters and ventricular arrhythmias in Takotsubo syndrome: A substudy from the RETAKO national registry. *Heart Rhythm*. 2023;4:517–519, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hroo.2023.06.008>.
- Padilla-Lopez M, Duran-Cambra A, Belmar-Cliville D, et al. Comparative electrocardiographic analysis of midventricular and typical takotsubo syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1286975, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2023.1286975>.
- Eitel I, Stiermaier T, Graf T, et al. Optical Coherence Tomography to Evaluate Plaque Burden and Morphology in Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004474, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.004474>.
- Kumar S, Chu M, Sans-Roselló J, et al. In-Hospital Heart Failure in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy Due to Coronary Artery Disease: An Artificial Intelligence and Optical Coherence Tomography Study. *Cardiovasc Rev Med*. 2023;47:40–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2022.09.010>.
- Schweiger V, Di Vece D, Cammann VL, et al. Cardiac biomarkers for diagnosing Takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2024;45:2254–2258, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehae231>.
- Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri J-R, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:999–1006, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs392>.
- Aparisi A, Uribarri A. Síndrome de Takotsubo. *Med Clin (Barc)*. 2020;155:347–355, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.023>.
- Sans-Roselló J, Fernández-Peregrina E, Carrión Montaner P, et al. Characterization and Prognostic Value of Longitudinal Strain in the Different Patterns of Takotsubo Syndrome. *Echocardiography*. 2025;42:e70256, <http://dx.doi.org/10.1111/echo.70256>.
- Vila-Sanjuán S, Núñez-Gil LJ, Vedia O, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in Takotsubo syndrome with cardiogenic shock: prognosis and treatment. *Heart*. 2024;110:1381–1388, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324205>.
- Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306:277–286, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.992>.
- Humayra S, Yahya N, Ning CJ, Mir IA, Mohamed AL, Manan HA. Systematic review of cardiovascular magnetic resonance imaging T1 and T2 mapping in patients with Takotsubo syndrome. *Heliyon*. 2024;10:e29755, <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29755>.
- Sestini S, Pestelli F, Leoncini M, et al. The natural history of takotsubo syndrome: a two-year follow-up study with myocardial sympathetic and perfusion G-SPECT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:267–283, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3575-2>.
- Almendo-Delia M, Núñez-Gil LJ, Lobo M, et al. Short- and Long-Term Prognostic Relevance of Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome. *JACC Heart Fail*. 2018;6:928–936, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.015>.
- Cambor-Blasco A, Núñez-Gil LJ, Duran Cambra A, et al. Prognostic Utility of Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Shock Stage Approach for Classifying Cardiogenic Shock Severity in Takotsubo Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e032951, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.123.032951>.
- El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, et al. Incidence and Clinical Impact of Right Ventricular Involvement (Biventricular Ballooning) in Takotsubo Syndrome. *Chest*. 2021;160:1433–1441, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.072>.
- Tomasino M, Vila-Sanjuán S, Vazirani R, et al. Vasoactive-Inotropic Score in Takotsubo syndrome induced cardiogenic shock. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2025;50:2209, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2025.502209>.
- Denicolai M, Morello M, Del Buono MG, Sanna T, Agatiello CR, Abbate A. Cardiac rupture as a life-threatening outcome of Takotsubo syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2024;412:132336, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132336>.
- Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J*. 2019;40:2142–2151, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz170>.
- Salamanca J, Vedia Ó, Mejía H, et al. Intraventricular thrombus in Takotsubo syndrome: Incidence, predictors, management, and prognosis Insights from the RETAKO registry. *Int J Cardiol*. 2025;423:132985, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.132985>.
- Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006990, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006990>.
- Santoro F, Stiermaier T, Guastafierro F, Tarantino N, Eitel I, Brunetti ND. Oral anticoagulation in high risk Takotsubo syndrome: when should it be considered and when not? *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:205, <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-018-0930-1>.
- Xu M, Guan Q, Liu T, et al. In-Hospital Adverse Events of Pheochromocytoma-Induced Takotsubo Syndrome: A Literature Review and Cluster Analysis of 172 Cases. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25:216, <http://dx.doi.org/10.31083/j.rcm2506216>.
- Vazirani R, Rodríguez-González M, Castellano-Martínez A, et al. Pediatric takotsubo cardiomyopathy: A review and insights from a National Multicentric Registry. *Heart Fail Rev*. 2024;29:739–750, <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-024-10394-x>.
- Vazirani R, Blanco-Ponce E, Almendo Delia M, et al. Peripartum Takotsubo Cardiomyopathy: A Review and Insights from a National Registry. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11:37, <http://dx.doi.org/10.3390/jcdd11020037>.
- Uribarri A, Vazirani R, Delia MA, et al. Impact of mechanical circulatory support on outcomes in Takotsubo syndrome complicated by cardiogenic shock: Insights from the RETAKO registry. *Int J Cardiol*. 2025;419:132681, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132681>.

51. Yaman M, Arslan U, Kaya A, et al. Levosimendan accelerates recovery in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2016;23:610–615, <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2016.0100>.
52. Santoro F, Núñez Gil LJ, Stiermaier T, et al. Impact of intra-aortic balloon counterpulsation on all-cause mortality among patients with Takotsubo syndrome complicated by cardiogenic shock: results from the German-Italian-Spanish (GEIST) registry. *Eur Heart J Open*. 2023;3:oead003, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjopen/oead003>.
53. Raposeiras-Roubin S, Santoro F, Arcari L, et al. Beta-Blockers and Long-Term Mortality in Takotsubo Syndrome: Results of the Multicenter GEIST Registry. *JACC Heart Fail*. 2025;13:815–825, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2024.11.015>.
54. Tomasino M, Ravi V, Jorge S, et al. Age-Related Differences in Cardiogenic Shock Secondary to Takotsubo Syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2025:e70119, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.70119>.
55. Tomasino M, Núñez-Gil LJ, Martínez-Selles M, et al. Cardiogenic Shock Complicating Takotsubo Syndrome: Sex-Related Differences. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e036800, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.124.036800>.
56. Sans-Roselló J, Fernández-Peregrina E, Duran-Cambra A, et al. Prognostic Value of Microvascular Resistance at Rest in Patients With Takotsubo Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:1784–1795, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.030>.
57. Almendro-Delia M, López-Flores L, Uribarri A, et al. Recovery of Left Ventricular Function and Long-Term Outcomes in Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84:1163–1174, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.075>.
58. Lau C, Chiu S, Nayak R, Lin B, Lee M-S. Survival and risk of recurrence of takotsubo syndrome. *Heart*. 2021;107:1160–1166, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318028>.
59. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent Long-Term Structural Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;137:1039–1048, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841>.
60. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:8–27, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.424>.