



## Tako-Tsubo: Una hipótesis fisiopatológica posible más allá de la hiperadrenergia

Agustín Gatica Y<sup>1</sup>, Mario Alfaro D<sup>2</sup>, César Del Castillo G<sup>1</sup>.

1.- Centro Cardiovascular. Hospital DIPRECA, Santiago, Chile.

2.- Centro Cardiovascular. Clínica RedSalud Santiago, Santiago, Chile.

Recibido el 14 de agosto 2024 / Aceptado el 11 de septiembre 2024

Rev Chil Cardiol 2024; 43: 268-269

Señor Editor:

*“No importa las vueltas que demos, al final siempre regresaremos a la célula”.*

RUDOLF VIRCHOW, 1858.

Desde el origen de la vida celular, esta se mantuvo como unicelular hasta bien avanzada la evolución, aproximadamente hace 1.000 a 600 millones de años atrás. En ese momento, de acuerdo a los estudios de Thornton y Prehoda<sup>1</sup> aparece una mutación que afecta la disposición del huso mitótico, permitiendo que durante la reproducción celular las células hijas permanezcan unidas formando conglomerados celulares y no sigan como entes individuales. Para que se pueda establecer la pluricelularidad, esta mutación, aparte de comprometer la funcionalidad del huso mitótico, indujo la aparición de estructuras especializadas que permitieron la unión, comunicación y adhesión permanente de las células a nivel de las membranas celulares. Estas estructuras se conocen como uniones celulares, destacando las que cumplen funciones de fijación y soporte, como los desmosomas y hemidesmosomas, aquellas que permiten la impermeabilización

y compartimentalización en los diferentes órganos, como las uniones estrechas y aquellas que tienen funciones de comunicación transferencia de solutos y moléculas de bajo peso molecular, como las uniones GAP<sup>2</sup>. Es decir, las uniones celulares son las estructuras básicas a nivel nanoscópico en que se basa la multicelularidad, la construcción de tejidos, órganos y sistemas. Son claves en la regulación del crecimiento, multiplicación y proliferación celular, de ahí su importancia en el cáncer.

Por su papel como aislantes y agentes de compartimentalización, son fundamentales en patologías como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, extravasaciones sanguíneas en diferentes órganos y sistemas. En cuanto a estructuras de comunicación y transporte (GAP junctions), tienen un rol trascendental en patologías tan diversas como trastornos de conducción eléctrica (bloques de rama, BAV, fibrilación auricular, nefropatía perdedora de magnesio, embriopatías, etc)<sup>3</sup>. En su rol como estructuras de fijación y soporte son la clave en patologías muy disímiles como el pénfigo, miocardiopatías, miocarditis, cardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos, queratopatías y -según la hipótesis aquí propuesta- en la enfermedad de Tako-Tsubo<sup>4</sup>.



La hipótesis que sostenemos -desde el punto de vista del cardiólogo clínico con conocimientos básicos de biología molecular y celular- consiste en que la hiperadrenergia desencadenada por estrés mental o físico propia del Tako-Tsubo, genera una sobrecarga masiva de calcio a nivel de los receptores de rianodina, con la consiguiente hiper y masiva contracción del aparato contráctil del corazón. Ello lleva a hipertensión del sarcómero, del filamento intermedio y de todo el citoesqueleto, que a su vez se transmite hacia los desmosomas y hemidesmosomas que resultarían ser el eslabón más débil de la cadena en donde se produciría la ruptura de las proteínas que constituyen dichas uniones (desmoglobina, desmogleína, placofilina, placoglobina) y en dónde, además, se comprometen otras estructuras del área compósita, como son las uniones GAP.

La hipercontracción de la fibra miocárdica está además exagerada por varios factores:

1. Alta densidad de receptores alfa y beta adrenérgicos a nivel del ápex ventricular, que es la zona más frecuentemente afectada del corazón.
2. La presencia de niveles bajos de estradiol, que dada la similitud química que tiene con las aminas simpaticomiméticas, condicionaría una sobreexposición de los receptores a la estimulación alfa y beta adrenérgicas con la consiguiente hipercontracción de la fibra.
3. La relativamente frecuente presencia del reflejo de Bezold-Jarisch, durante la realización de ecocardiografía de estrés con dobutamina, hace pensar que también éste ocurra en otras situaciones de hiperadrenergia. Este reflejo genera una bradicardia importante que alarga el período diastólico con la consiguiente sobredistensión de la fibra, que por el mecanismo de Frank-Starling lleva a un inotropismo máximo a la fibra (dada la hiperadrenergia) y la consiguiente hipertensión a nivel de desmosomas-hemidesmosomas que no soportarían dicha tensión y presentarían disrupción de su arquitectura y el consiguiente balanceo apical. Esto también tiene sustento en que el Tako-Tsubo no se ve en pacientes que presenten disfunción sistólica previa del ventrículo izquierdo.

4. Las alteraciones en el EKG (QT prolongado, inversión de onda T) se explicarían por el compromiso de las uniones GAP que se encuentran vecinas a los desmosomas y hemidesmosomas presentes en el área compósita.

5. La recuperación *ad integrum*, que con el paso del tiempo se observa del área ventricular comprometida, habla claramente de un proceso de reparación descartándose la presencia de necrosis o cicatrización<sup>5,6,7</sup>.

Lo expuesto es una hipótesis no presente en la literatura y amerita un estudio clínico, con medición de productos de degradación o ruptura de uniones celulares en pacientes con Tako-Tsubo y su comparación con aquellos sin esta patología.

## Referencias

1. ANDERSON DP, WHITNEY DS, HANSON-SMITH V, WOZNICA A, CAMPODONICO-BURNETT W, VOLKMAN BF, KING N, et al. Evolution of an ancient protein function involved in organized multicellularity in animals. *Elife*. 2016 Jan 7;5:e10147. doi: 10.7554/eLife.10147. Erratum in: *Elife*. 2016 Jan 21;5:e14311.
2. ANDERSON JM, VAN ITALLIE CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009 Aug;1(2):a002584.
3. RIGATO I, BAUCE B, RAMPAZZO A, ZORZI A, PILICHOU K, MAZZOTTI E, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Dec;6(6):533-42.
4. 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(2):203-14. Japanese. PMID: 1841907.
5. "CARACTERIZACIÓN DEL RECEPTOR y de los mecanismos de señalización implicados en el efecto no genómico del 17beta-estradiol en el islote de Langerhans de ratón". 2001. <http://hdl.handle.net/10261/131169>.
6. AKASHI YJ, GOLDSTEIN DS, BARBARO G, UEYAMA T. TAKOTSUBO cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2754-62.
7. LYON AR, BOSSONE E, SCHNEIDER B, SECHTEM U, CI-TRO R, UNDERWOOD SR, 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 Jan;18(1):8-27.