

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Papel de los péptidos natriuréticos en la reversibilidad del daño miocárdico en el Síndrome de Takotsubo: una perspectiva fisiológica

Mariel Cecilia Paternina Álvarez

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá D.C, Colombia

2023

Papel de los péptidos natriuréticos en la reversibilidad del daño miocárdico en el Síndrome de Takotsubo: una perspectiva fisiológica

Mariel Cecilia Paternina Álvarez

Revisión narrativa presentado como requisito parcial para optar al título de:

Magíster en Fisiología. Línea de profundización.

Directora:

Profesora Ismena Vilte Ona Mockus Sivickas

Línea de profundización

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá D.C, Colombia

2023

A mis padres, por su amor incondicional

*A mis hermanas, por sus palabras de
afirmación en los momentos más oscuros*

*A mi amiga Coni Parra, a quien quiero y
admiro profundamente*

*A los amigos que me apoyaron y me
inspiraron a seguir siempre adelante*

Declaración de obra original

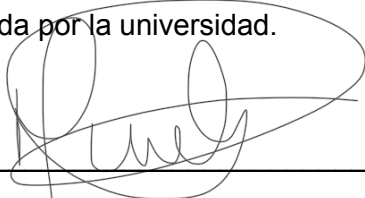
Yo Mariel Cecilia Paternina Álvarez declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Nombre Mariel Cecilia Paternina Álvarez

Fecha 21/11/2023

Agradecimientos

A Dios, el motor de mi vida, el que guía mi propósito. A mis padres, por enseñarme que hay más fortaleza en mí de la que creo que tengo. A mis hermanas, Luisa Fernanda Paternina Álvarez, quien me ha demostrado firmemente que la determinación te lleva a lugares que no creías alcanzar, y María Sara Paternina Álvarez, quien me rescató en múltiples oportunidades del abismo de las limitaciones que creí tener. A mi directora de tesis, la profesora Ismena Vilte Ona Mockus Sivickas, por disponer de su tiempo, dedicación y experiencia en el desarrollo y culminación de este proyecto. A la Universidad Nacional de Colombia por tener docentes admirables cuya vocación por la pedagogía me inspiraron durante toda la maestría.

Resumen

Papel de los péptidos natriuréticos en la reversibilidad del daño miocárdico en el Síndrome de Takotsubo: una perspectiva fisiológica

El Síndrome de Takotsubo (ST) es un síndrome de falla cardíaca aguda con características similares al síndrome coronario agudo, salvo la mayor elevación de péptidos natriuréticos (NP) en sangre en la fase aguda y la recuperación completa de la función miocárdica en días posteriores al evento inicial. Su aparición se asocia con efectos directos e indirectos de las catecolaminas sobre las células miocárdicas, desencadenando aturdimiento miocárdico transitorio. Dada las características diferenciales, especialmente el aumento tres veces mayor de los péptidos natriuréticos, el objetivo de esta revisión narrativa es determinar a través de la revisión de información actual si los péptidos natriuréticos podrían estar implicados en la reversibilidad del daño miocárdico en pacientes adultos con Síndrome de Takotsubo y dilucidar las posibles vías moleculares implicadas en su acción cardioprotectora. Los péptidos natriuréticos, especialmente ANP y BNP, ejercen funciones cardioprotectoras sobre el miocardio en respuesta a cambios hemodinámicos cardíacos, presencia de hipoxia, isquemia y exceso de catecolaminas. De hecho, los péptidos natriuréticos no solamente disminuyen la cantidad de catecolaminas liberadas en respuesta a la activación simpática, sino que su uso como agente farmacológico bloquea la aparición de aturdimiento miocárdico, disfunción miocárdica parecida a ST y arritmias ventriculares en respuesta a un estímulo estresante o presencia de agonistas adrenérgicos; además, disminuyen el tamaño del infarto en SCA, y bloquean la inducción de isquemia irreversible durante la reperfusión. Los estudios sugieren a la vía de ANP-BNP/NPR-A/cGMP/PKG como la principal implicada en los efectos protectores de los péptidos natriuréticos sobre el miocardio.

Palabras clave: Síndrome de Takotsubo, aturdimiento miocárdico, péptidos natriuréticos, cGMP.

Abstract

Role of natriuretic peptides in the reversibility of myocardial damage in Takotsubo Syndrome: a physiological perspective

The Takotsubo Syndrome (TS) is a syndrome of acute heart failure with characteristics similar to acute coronary syndrome, except for the higher elevation of natriuretic peptides (NP) in the blood during the acute phase and the complete recovery of myocardial function in the days following the initial event. Its onset is associated with direct and indirect effects of catecholamines on myocardial cells, triggering transient myocardial stunning. Given the differential characteristics, especially the threefold increase in natriuretic peptides, the aim of this narrative review is to determine through the examination of current information whether natriuretic peptides could be involved in the reversibility of myocardial damage in adult patients with Takotsubo Syndrome and to elucidate the possible molecular pathways involved in their cardioprotective action. Natriuretic peptides, especially ANP and BNP, exert cardioprotective functions on the myocardium in response to cardiac hemodynamic changes, hypoxia, ischemia, and excess catecholamines. In fact, natriuretic peptides not only reduce the amount of catecholamines released in response to sympathetic activation but also, when used as a pharmacological agent, block the occurrence of myocardial stunning, myocardial dysfunction similar to TS, and ventricular arrhythmias in response to a stressful stimulus or the presence of adrenergic agonists. Additionally, they reduce the infarct size in ACS and block the induction of irreversible ischemia during reperfusion. Studies suggest the ANP-BNP/NPR-A/cGMP/PKG pathway as the main player in the protective effects of natriuretic peptides on the myocardium.

Keywords: Takotsubo syndrome, myocardial stunning, natriuretic peptides, cGMP

Contenido

Pág.

Lista de figuras	
Lista de tablas	
Introducción	
Planteamiento del problema	
Justificación	
Objetivos	
Metodología	
Presentación de resultados	1
1. Capítulo 1	1
Generalidades del Síndrome de Takotsubo.....	1
1.1. Epidemiología y factores de riesgo del Síndrome de Takotsubo	1
1.1.1. Epidemiología.....	4
1.1.2. Factores de riesgo.....	6
1.2. Fisiopatología del Síndrome de Takotsubo	7
1.2.1. Isquemia miocárdica transitoria	8
1.2.2. Cardiotoxicidad inducida por catecolaminas.....	10
1.2.3. Hiperactivación del sistema nervioso simpático (SNS)	13
1.2.4. Aturdimiento miocárdico	14
1.2.5. Inflamación en el ST.....	16
1.2.6. Rol hormonal en ST.....	16
1.2.7. Alteración en el metabolismo celular en ST	17
1.3. Aspectos clínicos y criterios diagnóstico del ST	21
1.3.1 Criterios diagnóstico.....	22
1.3.2. Características electrocardiográficas	24
1.3.3. Biomarcadores cardíacos	26
1.3.4. Ecocardiografía transtorácica	27
1.3.5. Angiografía coronaria	29
1.3.6. Resonancia magnética cardíaca	31
1.4. Pronóstico y recurrencia del ST	32
1.4.1 Complicaciones del Síndrome de Takotsubo.....	32
1.4.2 Pronóstico	34
1.4.3. Recurrencia.....	34
2. Capítulo 2	35

Corazón y estrés	35
2.1 Tipos de estresores.....	38
2.1.1. Estresores psicológicos.....	38
2.1.2. Estresores físicos.....	42
2.2. Vías de respuesta al estrés.....	42
2.3. Sistema nervioso simpático cardíaco.....	46
2.4. Respuesta fisiológica al estrés.....	47
2.5. Respuesta patológica al estrés.....	51
3. Capítulo 3	55
Péptidos natriuréticos	55
3.1 Síntesis, metabolismo y liberación de péptidos natriuréticos.....	57
3.2. Estructura de los receptores de los péptidos natriuréticos.....	59
3.3. Vías de señalización de los péptidos natriuréticos.....	63
3.4. Funciones de los péptidos natriuréticos.....	67
4. Capítulo 4	76
Péptidos natriuréticos en el Síndrome de Takotsubo	76
5. Capítulo 5	83
Péptidos natriuréticos en enfermedades cardíacas isquémicas agudas	83
5.1. Péptidos natriuréticos en infarto agudo del miocardio.....	85
5.2. Péptidos natriuréticos en lesión por isquemia/reperfusión cardíaca.....	89
6. Capítulo 6	92
Vías moleculares de protección contra injuria miocárdica aguda y crónica de los péptidos natriuréticos en el Síndrome de Takotsubo	92
6.1. Vías de señalización implicadas en la contención de la respuesta inflamatoria observada en el Síndrome de Takotsubo.....	94
6.2. Vías de señalización implicadas en la disminución del aturdimiento miocárdico del ST.....	97
6.3. Vías de señalización implicadas en la disminución de la fuga de Ca ²⁺ citoplasmático y reducción de la producción de ROS.....	99
6.4. Vías de señalización implicadas en la prevención de la apertura del mPTP.....	111
7. Conclusiones	119
8. Limitaciones.....	122
8. Recomendaciones	123
9. Bibliografía	124

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Complicaciones intrahospitalarias del ST.....	
Figura 1-2: Imagen ilustrativa de la trampa para pescar pulpos (<i>Takotsubo</i>) y la imagen observada en el Síndrome de Takotsubo	2
Figura 1-3: Distribución por edad y sexo del Síndrome de Takotsubo.....	5
Figura 1-4: Mecanismos fisiopatológicos implicados en el ST.....	8
Figura 1-5: Mecanismo fisiopatológico implicado en la aparición del Síndrome de Takotsubo	10
Figura 1-6: Tráfico de estímulos en el ST.....	13
Figura 1-7: Hiperactivación del sistema nervioso simpático	14
Figura 1-8: Cambios metabólicos observados en pacientes con Síndrome de Takotsubo	19
Figura 1-9: Resumen de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la aparición de Síndrome de Takotsubo	21
Figura 1-10: Cambios electrocardiográficos encontrados en paciente con ST	24
Figura 1-11: Comparación de la fracción de eyección en pacientes con ST y SCA	28
Figura 1-12: Variantes anatómicas del Síndrome de Takotsubo, observados durante la fase de fin de diástole (ED) y fin de sístole (ES).....	30
Figura 1-13: Imágenes de RMC en el Síndrome de Takotsubo.....	31
Figura 2-1: Mecanismo de respuesta a estrés psicológico.	41
Figura 2-2: Eje cerebro- corazón.....	44
Figura 2-3: Vías periféricas de respuesta al estrés.....	45
Figura 2-4: Síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas.	49
Figura 2-5: Consecuencias de la exposición crónica a un estímulo estresor	52
Figura 2-6: Mecanismos de injuria miocárdica inducido por un exceso de catecolaminas.....	54
Figura 3-1: Síntesis, metabolismo y liberación de los péptidos natriuréticos.	58
Figura 3-2: Estructura de los receptores de péptidos natriuréticos.	60
Figura 3-3: Vía de señalización de los péptidos natriuréticos.	64

Figura 3-4: Vía NP/cGMP/PDEs.....	66
Figura 3-5: Disrupción genética de npr1 y fisiopatología de hipertensión arterial ...	71
Figura 3-6: Rol de los péptidos natriuréticos en los órganos que regulan la homeostasis energética.	74
Figura 4-1: Efecto del pretratamiento con sacubitril/valsartán y valsartán sobre la incidencia de aquinesia en modelos parecidos a ST inducidos por isoprenalina.	78
Figura 4-2: Representación esquemática del efecto de PDE2A en la regulación de BNP en la neurotransmisión cardíaca en condiciones normales y en condiciones patológicas.	80
Figura 4-3: Vía de señalización en modelos de deficiencia de péptidos natriuréticos en la aparición de arritmias ventriculares inducidas por estrés cardíaco agudo.	81
Figura 5-1: Mecanismos a través de los cuales los péptidos natriuréticos protegen al corazón de cambios maladaptativos.	84
Figura 5-2: Diseño experimental de estudio en corazones de conejos para evaluar si los péptidos natriuréticos están implicados en el tamaño del infarto.....	87
Figura 5-3: Efectos sobre el tamaño del infarto de diferentes moléculas implicadas en la señalización intracelular de ANP.	88
Figura 5-4: Efectos de BNP y cGMP en la viabilidad celular	91
Figura 6-1: Efectos de ANP en diferentes concentraciones sobre la liberación de IL-1 β inducida por LPS/ATP.	95
Figura 6-2: ANP y tiempo de retraso (milisegundos) del inicio del engrosamiento de la pared ventricular antes y después de la isquemia.	98
Figura 6-3: Efecto de ISO y/o ANP en la supervivencia celular en cardiomiocitos insuficientes.....	100
Figura 6-4: Mecanismo de cardioprotección de ANP en modelos de insuficiencia cardíaca inducida por ISO.....	101
Figura 6-5: Procesos del MCU en la respuesta contráctil cardíaca de lucha-huida posterior a la activación adrenérgica.	103
Figura 6-6: Función de los canales MCU en condiciones fisiológicas y patológicas.....	104
Figura 6-7: Efecto de BNP sobre el potencial de membrana mitocondrial y la generación de ROS.	106
Figura 6-8: Efectos de la reperfusión y de los diferentes tratamientos sobre la expresión de proteínas que inhiben o inducen la apoptosis.....	107
Figura 6-9: Incremento del índice <i>Bcl2/Bax</i> en pacientes con Síndrome de Takotsubo durante la fase de recuperación.	108
Figura 6-10: Participación de la vía PI3K en la regulación mediada por BNP de la expresión de Akt y Akt fosforilada durante la reperfusión (Western blot).	109
Figura 6-11: Activación de la vía PI3K/Akt en el Síndrome de Takotsubo.	110
Figura 6-12: Efectos de BNP sobre la fosforilación de Akt.	111
Figura 6-13: Efectos de diferentes concentraciones de ANP sobre la pérdida del potencial de membrana mitocondrial medido a través de la fluorescencia	

TMRE.	112
Figura 6-14: Efectos de diferentes concentraciones de ANP sobre la fosforilación de GSK-3 β	113
Figura 6-15: Efecto de ANP sobre la apertura de mPTP y la viabilidad celular en presencia de GSK-3 β -S9A.	114
Figura 6-16: Efectos de ANP sobre la fosforilación de GSK-3 β en presencia de inhibidor de PKG.	115
Figura 6-17: Vía de señalización por la que ANP previene la apertura de mPTP. .	116
Figura 6-18: Niveles de GSK-3, α y β durante la fase aguda y recuperación del ST	117
Figura 6-19: Vía de señalización de cardioprotección en el Síndrome de Takotsubo.	118

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1-1: Comparación de biomarcadores cardíacos en pacientes con ST y SCA. ...	
Tabla 1-2: Términos de búsqueda	
Tabla 1-3: Estrategias de búsqueda.....	
Tabla 1-4: Resultados de la búsqueda bibliográfica	
Tabla 1-5: Presupuesto	
Tabla 1-6: Clasificación del Síndrome de Takotsubo	3
Tabla 1-7: Score diagnóstico INTERTAK.....	23
Tabla 3-1: Efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos	75

Introducción

El Síndrome de Takotsubo, fue descrito por primera vez por Sato et al. en 1990, en un grupo de pacientes que ingresaron al *Hiroshima City Hospital* en el año 1983, con clínica de síndrome coronario agudo caracterizado por dolor torácico, elevación de biomarcadores cardíacos, cambios electrocardiográficos, con una imagen del ventrículo izquierdo con cuello corto y balonamiento apical resultado de la alteración de la contractilidad de la pared ventricular, un patrón morfológico característico que recuerda las vasijas japonesas utilizadas para pescar pulpos, de ahí su nombre “Takotsubo” (1,2), pero sin evidencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa (2). Desde los primeros reportes de casos, el interés clínico por esta patología ha ido en aumento, y con ella, el número de estudios experimentales que han permitido entender que, a pesar de la recuperación completa de la función cardíaca, no es una entidad benigna, y que está asociada a complicaciones intrahospitalarias y a una tasa de mortalidad similar a la del Síndrome Coronario Agudo (SCA).

Actualmente, la miocardiopatía de Takotsubo es definida como un tipo de síndrome de falla cardíaca aguda caracterizado por disfunción sistólica aguda y reversible del ventrículo izquierdo en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa, desencadenada en respuesta a un estrés físico o emocional (1). La incidencia del ST se ha estimado en aproximadamente 1-3% de los pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo, y alrededor de 5-6% de los SCA en mujeres (2). La mayor parte de la población está constituida por mujeres en edad posmenopáusica. Empero, se han reportado casos en población pediátrica y en población masculina, teniendo estos últimos una presentación clínica con peor pronóstico. Sobre la base de la evidencia actual, dos tercios de los casos están

asociados a factores desencadenantes, ya sea estrés físico y/o emocional. Los primeros están relacionados con descompensación de enfermedades de base como falla cardíaca aguda, así como durante procedimientos quirúrgicos, estatus epiléptico, traumatismo craneo encefálico, siendo estos más frecuentes en la población masculina. Los desencadenantes emocionales pueden ser eventos familiares traumáticos como fallecimiento de padres o familiar cercano, discusiones de pareja, rupturas amorosas, entre otras... Pese a esto, en un tercio de los casos no se han identificado eventos estresantes previos (2). Aunque la evidencia en materia de fisiopatología, complicaciones, pronóstico y mortalidad ha crecido desde la identificación y el reporte de los primeros casos, los mecanismos fisiopatológicos y las vías moleculares implicadas en su reversibilidad aún no se han dilucidado.

Los estudios actuales concuerdan en que la desregulación del sistema nervioso simpático y el exceso de catecolaminas podrían jugar un papel primordial en la injuria miocárdica local, en la alteración de contractilidad miocárdica y en general, en la disfunción miocárdica observada en estos pacientes, especialmente por los casos reportados en la literatura de Síndrome de Takotsubo precipitados por el uso de catecolaminas exógenas como adrenalina y/o noradrenalina, o en pacientes con tumores endocrinos productores de catecolaminas como el feocromocitoma (3). Si bien las características clínicas y electrocardiográficas no son muy diferentes a las del SCA, se presenta una diferencia marcada en los niveles de biomarcadores cardíacos. La troponina sérica es usualmente positiva, pero si se compara con SCA, los valores tienden a ser más bajos en ST. Resulta más relevante la medición de niveles séricos de la fracción N-terminal de pro- péptido natriurético cerebral (NT proBNP), siendo un común denominador en todos los estudios de biomarcadores en el ST el hallazgo de niveles 3 veces mayores de los péptidos natriuréticos (1), especialmente BNP y pro- péptido natriurético cerebral en las primeras 24 horas de inicio de síntomas, y de manera interesante, este incremento está relacionado con el grado de elevación de catecolaminas y extensión de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Un aspecto único e importante de esta patología es la completa recuperación de la función ventricular durante el seguimiento, aproximadamente 4-6 semanas posterior al evento clínico inicial (1), y la fase de recuperación concuerda con el periodo

de tiempo en el que se normalizan los péptidos natriuréticos en sangre. De ahí surge la importancia de estudiar si los péptidos natriuréticos desencadenan vías de señalización moleculares que podrían, de manera directa o indirecta, proteger al corazón y prevenir que los daños desencadenados por el exceso de catecolaminas conduzcan a daño miocárdico irreversible. Estudiar los péptidos natriuréticos en el ST constituye un aspecto importante en la bioquímica hormonal y, en general en la fisiología, puesto que podría aportar suficientes conocimientos sobre las potenciales vías de protección contra daño miocárdico permanente, principalmente en patologías como infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca, cardiopatías asociadas a estrés crónico, injuria por isquemia/reperfusión, así como podría contribuir a los conocimientos relacionados con medicina aeroespacial, ya que proporciona una explicación de los mecanismos que intervienen en la prevención de los cambios en la fisiología cardiovascular inducidos por el estrés del ambiente de baja gravedad, y así identificar potenciales dianas terapéuticas que reduzcan la mortalidad, que por mucho tiempo y, a pesar de los avances recientes, no se ha logrado disminuir.

El objetivo de este proyecto es recopilar evidencia científica que permita determinar el papel de los péptidos natriuréticos en la reversibilidad del daño miocárdico en el Síndrome de Takotsubo, e identificar las vías de señalización que están implicadas en su efecto cardioprotector. Para ello, se consultaron diferentes bases de datos como *Pubmed*, *Cochrane*, *Scopus*, utilizando términos de búsqueda que se describen a continuación: Síndrome de Takotsubo, péptidos natriuréticos, estrés oxidativo, disfunción ventricular, isquemia miocárdica, aturdimiento miocárdico, los cuales fueron traducidos a lenguaje controlado utilizando términos MeSH, DeCS. Se incluyeron artículos de investigación, revisiones sistemáticas, reviews, metaanálisis y estudios experimentales en inglés publicados entre 2003 y 2023.

Los estudios revisados en el presente trabajo permiten concluir que los péptidos natriuréticos podrían ejercer acciones protectoras en diferentes aspectos del Síndrome de Takotsubo. En primer lugar, en la regulación que ejercen sobre el sistema nervioso simpático cardíaco y la liberación de catecolaminas; en segundo lugar, en la protección contra procesos inflamatorios que involucran la activación de macrófagos/

monocitos; en tercer lugar, en la protección contra el aturdimiento miocárdico; en cuarto lugar, en la protección contra la isquemia y el daño miocárdico secundario a reperfusión; en quinto lugar, en la disminución de la producción de ROS; y en sexto lugar, en la modulación que ejercen sobre los canales mitocondriales que controlan los niveles de calcio mitocondrial y citosólico y cuya regulación evita la activación de procesos de apoptosis celular. Los péptidos natriuréticos activan principalmente la vía ANP-BNP/NPR/cGMP/PKG lo que resulta finalmente en la regulación de diversas proteínas como fosfolamban, GSK-3 β , PI3K/Akt, dando como resultado final una protección de la célula miocárdica.

La evidencia obtenida se presenta en este documento iniciando con una descripción detallada de las características del Síndrome de Takotsubo; posteriormente se describen los aspectos fisiológicos que constituyen la respuesta fisiológica y patológica al estrés; continuando con la revisión de la estructura, síntesis, liberación y funciones de los péptidos natriuréticos; adicionalmente, se detalla el papel de los péptidos natriuréticos en enfermedades isquémicas; y finalmente, se describen las vías moleculares activadas por los péptidos natriuréticos posiblemente implicadas en la reversibilidad del daño miocárdico en el Síndrome de Takotsubo.

Planteamiento del problema

En los últimos años se han logrado importantes avances científicos, clínicos y terapéuticos en el campo de las enfermedades cardíacas. Más específicamente, en los últimos 30 años, se han podido caracterizar muchos síndromes que hoy día se encuentran dentro del gran espectro de cardiomiopatías, como lo es el síndrome de Takotsubo, también llamado síndrome del corazón roto, cardiomiopatía inducida por estrés o síndrome de balonamiento apical transitorio. El síndrome de Takotsubo, fue descrito por primera vez por Sato et al en 1990, en un grupo de pacientes con síntomas similares a los observados en el Síndrome Coronario Agudo, como dolor torácico, presencia de elevación de biomarcadores cardíacos, hallazgos electrocardiográficos tales como elevación del Segmento ST, prolongación del QTc (1,2), entre otros; sin evidencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa y una apariencia del ventrículo izquierdo con cuello corto y balonamiento apical (2) como consecuencia de una alteración de la contractilidad de la pared ventricular. El interés en esta patología fue en aumento debido a la recuperación completa de la función ventricular a las semanas de seguimiento.

Actualmente, la miocardiopatía de Takotsubo (ST) es un tipo de síndrome de falla cardíaca aguda que se caracteriza por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo aguda y reversible desencadenado por un estresor físico o emocional (1) en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa que explique estos hallazgos. A partir de 2005, con el reporte de casos de Wittstein et al. en la *New England Journal of Medicine* (2), se logró reconocimiento del síndrome a nivel internacional, y con ello,

aumentó el número de reportes en muchos países que ha permitido tener una estimación epidemiológica del mismo.

La incidencia del ST se ha estimado en aproximadamente 1-3% de los pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo (SCA) (2), presentándose más frecuentemente en mujeres. Lo característico del síndrome es que dos tercios de los casos son desencadenados por estrés físico y emocional. De ahí, se han derivado estudios que han intentado dilucidar los mecanismos fisiopatológicos, y aún son materia de investigación. Pese a lo anterior, a nivel de Colombia, actualmente no existen estudios de prevalencia que permitan detallar las características clínicas, la tasa de complicaciones, recurrencia y tasas de mortalidad. Los estresores físicos son principalmente enfermedades crónicas descompensadas como falla cardíaca aguda, estatus epiléptico, o durante el transcurso de una hospitalización por otras enfermedades como traumatismo craneo encefálico, durante procedimientos quirúrgicos, entre otros. Los desencadenantes emocionales como eventos familiares traumáticos como fallecimiento de un familiar cercano o conflictos intrafamiliares. Pese a esto, en un tercio de los casos no se han identificado eventos estresantes (2).

A pesar del aumento de evidencia científica, actualmente los mecanismos fisiopatológicos son materia de estudio. Los estudios actuales han determinado el papel causal de la alteración del sistema nervioso simpático y el exceso de catecolaminas en la aparición del daño microvascular y miocárdico local, y en la disfunción miocárdica encontrada en estos pacientes. Incluso, han sido ampliamente reconocidos los casos de ST precipitados por el uso de catecolaminas exógenas como adrenalina y/o noradrenalina, así como en el contexto de tumores endocrinos productores de catecolaminas como el feocromocitoma (3).

Las características clínicas están dadas por dolor torácico, disnea, palpitaciones y en menor proporción síncope, clínica típica de infarto agudo de miocardio (IAM) (5,8). En una pequeña proporción de casos, se presentan arritmias

ventriculares y muerte súbita cardiaca. En el 43% de los casos se observa elevación del segmento ST (1), inversión de onda T y prolongación del intervalo QTc. En la ecocardiografía, se evidencian anomalías en la contractilidad de la pared ventricular, que típicamente se extiende más allá del territorio irrigado por un único vaso epicárdico (1). La troponina sérica es usualmente positiva, empero si se compara con IAM, los valores tienden a ser más bajos en ST. Por lo que varios estudios han establecido índices que permitan establecer diagnóstico diferencial como el índice troponina (TnT) / fracción MB de enzima creatina quinasa (CKMB).

Lo que resulta más relevante es que durante el curso de ST, los niveles séricos de la fracción N- terminal de pro- péptido natriurético cerebral (NT proBNP) están incrementados, así como pro-péptido natriurético cerebral (BNP), es un rango 3 veces mayor que durante IAM (1). Estudios concuerdan en que las concentraciones de NT-proBNP y BNP están elevadas e incrementan de manera significativa en las primeras 24 horas de inicio de síntomas, en una proporción mayor comparado con SCA. Y sorpresivamente, esta elevación está relacionada con el grado de elevación de catecolaminas y extensión de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (9), es decir a mayor grado de elevación de BNP mayor extensión de disfunción cardíaca. Lo más interesante de esta miocardiopatía es que a las 4-6 semanas (1) hay recuperación completa de la función miocárdica, que concuerda con la disminución de valores de BNP a niveles basales. De ahí, surge la necesidad de estudiar en detalle los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos de los péptidos natriuréticos en la reversibilidad de la isquemia miocárdica encontrada en el ST.

Se sabe que muchas de las cardiomiopatías, por no decir la mayoría, ocasionan cierto grado de morbilidad. Que haya patologías que comparten características clínicas, electrocardiográficas e incluso mortalidad a corto plazo similares, pero sin causar cambios importantes a largo plazo es, sin duda, extraordinario y constituye una fuente importante de futuros adelantos en materia científica

Este estudio tiene como finalidad recopilar información científica con miras a detallar y dilucidar qué mecanismos utilizan los péptidos natriuréticos que le permiten inducir cambios transitorios a nivel miocárdico, y/o contener cambios miocárdicos irreversibles, los cuales, en un futuro, pueden constituir dianas terapéuticas que disminuyan la morbilidad y mortalidad asociadas a patologías cardíacas. El hecho de que los péptidos natriuréticos estén relacionados con el grado de liberación local de catecolaminas, que hasta ahora son los principales implicados en la aparición de ST, la modulación del sistema nervioso simpático cardíaco y la severidad de la disfunción miocárdica impulsa investigar el papel de los péptidos natriuréticos más allá de ser simplemente marcadores de disfunción miocárdica.

Por lo tanto, el proyecto pretende responder a la pregunta de: ¿Están los péptidos natriuréticos implicados en la reversibilidad de la isquemia/disfunción miocárdica encontrada en el síndrome de Takotsubo?

Justificación

La miocardiopatía de Takotsubo (ST) ha surgido como una forma nueva de insuficiencia cardiaca que consiste en alteraciones reversible en la contracción del ventrículo izquierdo no mediada por obstrucción de la arterias coronarias, y que se presenta como dolor torácico típico de origen cardíaco (angina), disnea, palpitaciones debidas a taquicardia sinusal u otro tipo de arritmias y síncope, hasta, en casos más severos, taquiarritmias ventriculares, torsión de puntas, obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo y shock cardiogénico (1), simulando un Síndrome Coronario Agudo (SCA).

Aunque con características clínicas sobrepuestas con SCA, los mecanismos fisiopatológicos son diferentes, puesto que, en la mayoría de los casos, es desencadenado por un estresor identificable, que pueden ser factores emocionales como pérdida de un ser querido, una ruptura de parejas, discusiones intrafamiliares, así como también puede ocurrir en el contexto y durante el curso de una hospitalización por patologías médicas, quirúrgicas y/o durante la realización de un procedimiento médico. Si bien, la presentación clínica, los métodos diagnósticos, los cambios electrocardiográficos son similares, la reversibilidad de los cambios contráctiles miocárdicos constituye una diferencia fundamental que por un tiempo condicionó como era visto el síndrome en términos de importancia y reconocimiento desde el punto de vista clínico.

Por mucho tiempo se pensó, dada la naturaleza reversible de los cambios en la contractilidad miocárdica, que era un fenómeno completamente benigno. No obstante, con el aumento de reportes de casos clínicos y la recopilación de datos epidemiológicos, se pudo poner en evidencia las tasas de complicaciones intrahospitalarias relacionadas con el ST, así como las tasas de mortalidad a corto plazo, que resultaron ser comparables con las del SCA. Se ha estimado que el 21.8% de los pacientes desarrollan complicaciones severas intrahospitalarias, entre ellas, edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOTO), así como también, arritmias que amenazan la vida, como arritmias ventriculares y/o torsión de puntas (1). En términos de mortalidad, el registro InterTAK estimó una mortalidad a largo plazo similar entre ST y SCA. La mortalidad intrahospitalaria está en un 5%, siendo mayor en paciente con una presentación clínica inestable como paciente con arritmias letales o shock cardiogénico (5).

Actualmente, se reconoce el papel importante de los péptidos natriuréticos no solamente como marcadores de severidad de disfunción miocárdica, sino predictores de mortalidad, sobre todo en el contexto de insuficiencia cardiaca crónica. Los inhibidores de neprilisina, una endopeptidasa que tiene la función de la hidrólisis de péptidos natriuréticos, en conjunto con antagonistas de receptores de angiotensina II han impactado en mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Por tanto, esclarecer las vías moleculares por las que los péptidos natriuréticos pueden mediar la reversibilidad de la disfunción miocárdica constituye el punto de partida para futuros estudios experimentales que impacten en tasas de morbilidad y mortalidad a largo plazo.

Objetivos

Objetivo general

Dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que relacionan a los péptidos natriuréticos como las principales moléculas implicadas en la reversibilidad de la disfunción miocárdica encontrada en paciente adultos con síndrome de Takotsubo en respuesta al estrés agudo.

Objetivos específicos

- Describir las generalidades del síndrome de Takotsubo y sus características clínicas
- Detallar a partir de la evidencia científica actual los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición del síndrome de Takotsubo
- Determinar los mecanismos moleculares utilizados por las catecolaminas para inducir cambios isquémicos miocárdicos reversibles
- Detallar la estructura, tipos de receptores y funciones de los péptidos natriuréticos en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular
- Identificar las vías moleculares que desencadenan cambios isquémicos miocárdicos en respuesta a estrés agudo y crónico.
- Evaluar los diferentes mecanismos que hacen que los péptidos natriuréticos estén implicados en la aparición de la isquemia miocárdica transitoria

Marco teórico

El Síndrome de Takotsubo (ST) es una miocardiopatía transitoria identificada por primera vez en la población japonesa, caracterizada por una disfunción ventricular aguda y reversible desencadenada por un estímulo estresor, en ausencia de enfermedad coronaria oclusiva significativa que explique la alteración en la motilidad de la pared y cuyo hallazgo característico en la ventriculografía le da el nombre Takotsubo, dado que el ventrículo adopta una morfología inusual parecida a las vasijas japonesas utilizadas para pescar pulpos (1,2).

El Síndrome de Takotsubo es una patología transitoria, por lo que la función miocárdica se recupera de forma paulatina en un plazo de 4-6 semanas (1), sin una disfunción secundaria. Predomina en la población femenina, principalmente en la edad postmenopáusia; Se han reportado casos en población masculina, incluso en pacientes pediátricos. El ST es de etiología multifactorial; sin embargo, se resalta el papel que juegan las catecolaminas en la inducción de daños directos e indirectos sobre la función microvascular y miocárdica del ventrículo. Asimismo, se destaca el papel de la disfunción del Sistema Nervioso Simpático y Parasimpático. A nivel clínico, es difícil diferenciarlo del Síndrome Coronario Agudo (SCA), dado que comparte muchas características. Pese a ello, hay un aumento en el reconocimiento desde el primer contacto del paciente por el desarrollo de Score clínicos que determinan la probabilidad de diagnóstico, entre ellos, el score INTERTAK, y características como los niveles de elevación de biomarcadores cardíacos, hallazgos en la ecocardiografía y en el electrocardiograma (ECG).

Los pacientes con ST se presentan típicamente con síntomas y signos similares a los síntomas del SCA (12). La presentación clínica típica se da en mujeres

posmenopáusicas que se presentan al servicio de emergencias con dolor torácico agudo, disnea, palpitaciones, náuseas y síncope que es precedido de un desencadenante físico o emocional (12).

Las anomalías en el ECG están presentes en más de 95% de los pacientes con ST (1). Durante la fase aguda, los hallazgos electrocardiográficos usuales son elevación del segmento ST (usualmente en derivaciones anteriores), depresión del segmento ST, bloqueo de rama izquierda de aparición reciente, inversión de onda T, anomalías de la onda Q, prolongación del intervalo QTc y bloqueo AV completo con asistolia (12). Los biomarcadores que frecuentemente se elevan son la troponina y el péptido natriurético cerebral (BNP) (12). La troponina cardíaca está elevada en el 90% de los pacientes con ST; sin embargo, el grado de elevación no es proporcional al grado de extensión de la disfunción ventricular, por lo que usualmente está elevada a niveles más bajos que en pacientes con SCA (20). Durante la fase aguda del ST, los péptidos natriuréticos séricos están casi siempre elevados, frecuentemente a niveles más altos que en el SCA y que lo correlacionan con el grado de alteración de la movilidad de la pared ventricular (20). Por lo que recomiendan su medición en todos los pacientes en que exista sospecha diagnóstica. La tabla 1-1 muestra una comparación de los valores de los diferentes biomarcadores entre el ST y SCA. En el ámbito fisiológico, el sistema de péptidos natriuréticos es un sistema fisiológico que juega un rol fundamental en el mantenimiento de la homeostasis al regular los niveles de excreción de electrolitos y agua y de la presión arterial; por lo tanto, ejercen funciones sistémicas de vital importancia. En la mayor parte de los tejidos del cuerpo, ejercen funciones protectoras principalmente en el sistema cardiovascular, por lo que el estudio de su asociación con el Síndrome de Takotsubo podría explicar la reversibilidad de los cambios que ocurren en la función contráctil ventricular.

Tabla 1-1: Comparación de biomarcadores cardíacos en pacientes con ST y SCA.

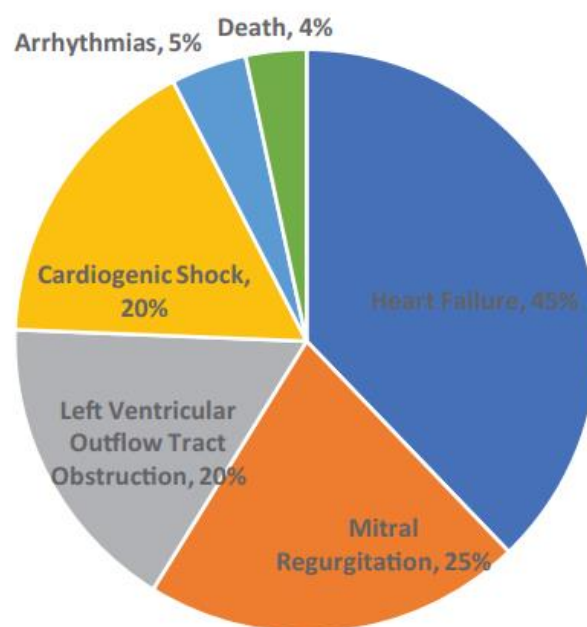
No.	Serial	Parámetro	TS (n =66)	STEMI (n =66)	Valor de P
1		NT-proBNP	4702 pg/ml	2138 pg/ml	
2		Troponina	2.1 ng/ml	19 ng/ml	
3		CKMB	9.5 ng/ml	73.3 ng/ml	
4		Índices			
	a)	NT-proBNP/troponina	223. 2	678.2	<0.001
	b)	NT-proBNP/CKMB	81.6	27.5	<0.001
	c)	NT-proBNP/EF	110. 4	39.4	
Ref. Budnik et al (TS - Síndrome de Takotsubo, STEMI- Infarto del miocardio con elevación del ST, NT-proBNP – Pro-Péptido natriurético cerebral N terminal, CK-Creatina quinasa, EF - fracción de eyección)					

Tomado de Gupta et al (1).

La realización de ecocardiograma es importante para evaluar la morfología y función del ventrículo izquierdo, la severidad del compromiso de la pared ventricular, identificar variantes anatómicas y detectar la presencia de complicaciones (5,7,20). Las características ecocardiográficas consisten en una extensa área de disfunción miocárdica que se extiende más allá del territorio de una arteria coronaria única y usualmente caracterizada por una anomalía regional simétrica que involucra segmentos medio ventriculares de la pared anterior, inferior y lateral (patrón circunferencial) (20). Si bien, tanto en el ST como SCA se lleva a cabo arteriografía coronaria con la finalidad de descartar la presencia de enfermedad coronaria oclusiva, y excluir SCA (20). En el ST, las arterias coronarias epicárdicas son típicamente normales y sin obstrucción. Sin embargo, es probable encontrar enfermedad coronaria obstructiva en el 10% de los casos de ST (20). La ventriculografía debe llevarse a cabo, excepto en los casos que presenten contraindicaciones.

El ST no es una patología benigna a pesar de la reversibilidad de la disfunción miocárdica, ya que se ha asociado a una mortalidad a corto plazo similar a la observada en el SCA, la cual se estima en alrededor del 5%. Además, el ST está asociado a la presencia de complicaciones, que ocurren frecuentemente antes de la recuperación de la función sistólica (5). Las principales complicaciones se detallan en la figura 1-1.

Figura 1-1: Complicaciones intrahospitalarias del ST



Tomado de *Stawiariski et al.*

La insuficiencia cardíaca aguda es la complicación más común en la fase aguda, presente en un 12% a 45% de los pacientes (5). En otros casos, se puede presentar obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOTO) y regurgitación mitral (5). Otras complicaciones que se pueden presentar son las arritmias cardíacas, que ocurren en un cuarto de los pacientes, siendo la fibrilación auricular la más frecuente, con una incidencia de 5-15% de los casos y está asociada a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más baja y una incidencia más alta de shock cardiogénico (5). Otras complicaciones menos frecuentes incluyen hemorragia y ruptura miocárdica.

Metodología

Tipo de estudio:

Revisión narrativa

Con el fin de investigar los mecanismos que utilizan los péptidos natriuréticos para inducir cambios reversibles a nivel miocárdico, se realizó una revisión narrativa del tema, dirigida a recopilar información actualizada que permite establecer una posible relación directa entre estos. Para ello, se realizaron las siguientes actividades:

1. El presente trabajo se llevó a cabo a partir de la información obtenida de la búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, Scopus, utilizando términos de búsqueda que se describen a continuación: Síndrome de Takotsubo, péptidos natriuréticos, estrés oxidativo, disfunción ventricular. Estos términos libres fueron traducidos a lenguaje controlado utilizando términos MeSH, DeCS (tabla 1-2).

Tabla 1-2: Términos de búsqueda

Lenguaje libre	MeSH	DeCS inglés
Síndrome de takotsubo	Takotsubo, syndrome Takotsubo, cardiomyopathy Apical ballooning syndrome	Broken Heart Syndrome Cardiomyopathy, Stress Cardiomyopathy, Takotsubo
Péptidos natriuréticos	Natriuretic peptides Natriuretic peptide, brain Receptors, Atrial Natriuretic Factor	Peptides, Natriuretic
Disfunción miocárdica	Ventricular, dysfunction	Left ventricular dysfunction Ventricular Dysfunction
Fisiopatología	Cardiovascular Physiological Phenomena Catecholamines Stress, oxidative Myocardial, ischemia Cyclic GMP Sympathetic Nervous System Signal transduction Ischemia reperfusion	Physiopathology/dysfunction Catecholamines Cyclic GMP

Se realizó la investigación haciendo uso de las siguientes estrategias de búsqueda:

Tabla 1-3: Estrategias de búsqueda

Estrategias de búsqueda	
1	"Takotsubo Cardiomyopathy"[Mesh]
2	("Sympathetic Nervous System"[Mesh]) AND "Takotsubo Cardiomyopathy"[Mesh]
3	((("Natriuretic Peptides"[Mesh]) OR "Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh]) AND "Takotsubo Cardiomyopathy"[Mesh])
4	("Takotsubo Cardiomyopathy"[Mesh]) AND "Cardiovascular Physiological Phenomena"[Mesh]
5	((("Natriuretic Peptides"[Mesh]) AND "Catecholamines"[Mesh]) AND "Myocardial Ischemia"[Mesh])
6	("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh]) AND "Oxidative Stress"[Mesh]
7	((("Natriuretic Peptides"[Mesh]) AND "Myocardial Ischemia"[Mesh]) AND "Cyclic GMP"[Mesh])
8	("Natriuretic Peptides"[Mesh]) AND "Signal Transduction"[Mesh]
9	("Natriuretic Peptides"[Mesh]) AND "Cell Survival"[Mesh]
10	((("Cyclic GMP"[Mesh]) AND "Natriuretic Peptides"[Mesh])

Criterios de inclusión

- Estudios en inglés publicados entre los años 2003 y 2023
- Artículos de investigación incluidos revisión sistemática, reviews, metaanálisis y estudios experimentales
- Estudios sobre síndrome de takotsubo y péptidos natriuréticos

Criterios de exclusión

- Estudios sobre Síndrome de Takotsubo en español
- Cartas al editor, reportes de casos y artículos de opinión
- Artículos a los que no se tiene acceso completo

Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se seleccionaron artículos inicialmente por título y resumen y luego se revisaron detalladamente el texto completo para determinar la inclusión final de la información obtenida en los capítulos del proyecto. La selección final de los artículos se describe en la tabla 1-4.

Tabla 1-4: Resultados de la búsqueda bibliográfica

Base de datos	Criterios	Artículos generados	Artículos seleccionados	Referencia
Pubmed	Takotsubo cardiomyopathy	4638	48	18
	Natriuretic peptides + oxidative stress	154	19	1
	Natriuretic peptides + signal transduction	875	22	4
	Takotsubo Cardiomyopathy + Cardiovascular Physiological Phenomena	685	63	6
	Natriuretic peptides + Myocardial ischemia + Cyclic GMP	25	13	2
	Takotsubo Cardiomyopathy + Natriuretic peptides	71	27	3
	Sympathetic Nervous System + Takotsubo Cardiomyopathy	59	25	5
Scopus	natriuretic peptide + cyclic GMP	1728	58	2
	natriuretic peptide + signal transduction	2921	42	22
	Cell survival + natriuretic peptide	1416	6	1
	Takotsubo syndrome + catecholamine	863	71	12
	natriuretic peptide + oxidative stress	2008	9	1
	Natriuretic peptide + takotsubo cardiomyopathy	465	25	5

- Una vez seleccionados los artículos a estudiar, se procedió a realizar una lectura crítica de los mismos, resaltando lo útil teniendo en cuenta el cumplimiento de los objetivos establecidos y posteriormente, se redactó el documento. La revisión narrativa resultante se presenta en los capítulos siguientes.

Software de referenciación

Se utilizó el software de referenciación de Mendeley. Al ser una revisión narrativa, los artículos utilizados serán citados en la bibliografía final.

Aspectos éticos

Dado que se trata de una revisión narrativa, este tipo de estudio no presenta riesgo alguno puesto que no se realiza ningún tipo de intervención o modificación de variables fisiológicas. En cuanto a derechos de autor, se citaron las respectivas bibliografías utilizadas.

Presupuesto

La realización del trabajo de investigación tuvo en cuenta el costo del personal científico enunciado en la Resolución 426 de 2014 de Colciencias (Resolución 426, 2014), la cual se enuncia en la tabla 1-5, a continuación:

Tabla 1-5: Presupuesto

Rubro	Descripción	Contrapartida	Financiado
Insumos	Computador Lenovo LAPTOP-SPTKL5T1	\$1.600.000	No
	Conexión a internet	\$1.200.000	No
Personal científico	Mariel Paternina (Estudiante con título profesional con experiencia 1-5 años) Tiempo: 10 horas semanales Duración: 12 meses	\$10.000.000	No
	Ismena Vilte Ona Mockus Sivickas (Directora de trabajo final de Maestría) Profesora titular Tiempo: 2 horas semanales Duración: 12 meses	\$13.247.040	No
	Valor total del proyecto	\$26.047.040	

Presentación de resultados

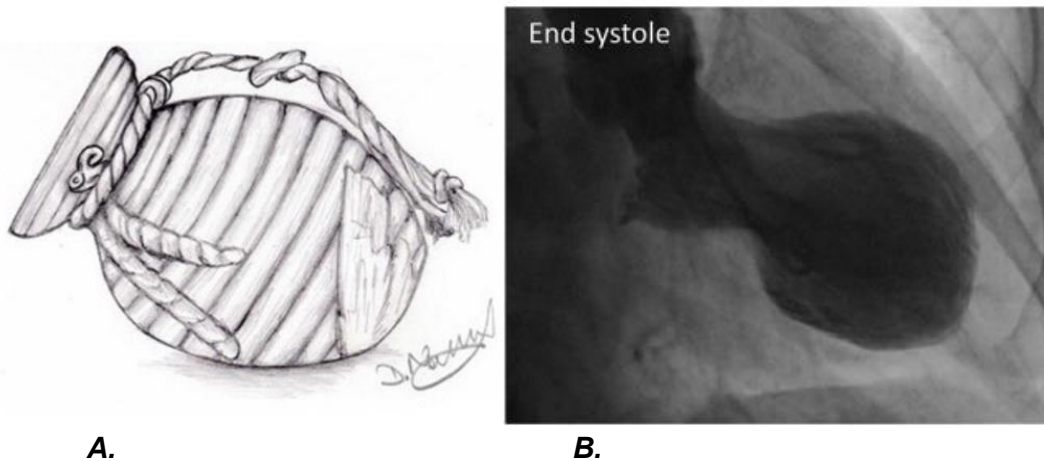
1. Capítulo 1

Generalidades del Síndrome de Takotsubo

1.1. Epidemiología y factores de riesgo del Síndrome de Takotsubo

El Síndrome de Takotsubo (ST), también conocido como miocardiopatía de Takotsubo, cardiomiopatía inducida por estrés o síndrome de balón apical, es un síndrome de falla cardíaca aguda que se caracteriza por una anomalía transitoria de la movilidad de la pared del ventrículo izquierdo en respuesta a un evento estresante (1). La presentación clínica del ST se asemeja a la del síndrome coronario agudo (SCA): similares síntomas, anomalías electrocardiográficas y elevación de biomarcadores (2), por lo que constituye un diagnóstico diferencial importante en pacientes con dolor torácico. Un hallazgo característico es la presencia de una anomalía regional de la movilidad de la pared del ventrículo izquierdo potencialmente reversible en ausencia de evidencia angiográfica de una oclusión coronaria (3). El término *Takotsubo* deriva de la imagen característica de la disquinesia apical del ventrículo izquierdo observada en la ventriculografía, que semeja una trampa japonesa para pescar pulpos, de ahí su nombre (4); a continuación, se ilustra en la figura 1-2.

Figura 1-2: Imagen ilustrativa de la trampa para pescar pulpos (*Takotsubo*) y la imagen observada en el Síndrome de Takotsubo



Tomado de *Dawson, Dana. B.*

El término Síndrome de Takotsubo fue introducido por primera vez con el reporte de 5 casos publicado por *Sato et al.* en 1990. El primero de ellos, una paciente femenina de 64 años de edad con dolor torácico agudo similar a un SCA, con cambios típicos electrocardiográficos, normalidad en las arterias coronarias y una apariencia inusual del ventrículo izquierdo con cuello estrecho y abombamiento de la pared apical durante la sístole, con evidencia de recuperación de la disfunción cardíaca después de 2 semanas (2), tratada en el hospital de la ciudad de Hiroshima en 1983. Desde entonces, han aumentado el número de reportes publicados.

Usualmente el inicio de los síntomas está precedido por estímulos estresantes como ira, frustración, problemas financieros, pérdida de una persona cercana o conflictos interpersonales y crisis de ansiedad o pánico (4). De los eventos emocionales, el más común es la muerte de un ser querido. También puede ocurrir en contexto de eventos agradables, como durante una fiesta de cumpleaños o al ganar un premio (2), por lo que también se denomina síndrome del corazón feliz (5). En un estudio publicado en 2022 por el Colegio Americano de Cardiología, se documentó que, de 2.482 pacientes registrados, 910 (36.7%) presentaron ST en respuesta a un estresor emocional (6). La incidencia de estresores físicos se estima entre el 42-43%

de los casos, que incluyen infecciones, insuficiencia respiratoria aguda, trastornos del sistema nervioso central (SNC) como hemorragia subaracnoidea, estatus epiléptico y/o traumatismo craneoencefálico (TCE) (4). Los desencadenantes físicos son más comunes que los estresores emocionales, observándose una mayor asociación de factores estresantes físicos en hombres, mientras que en mujeres el ST predominan los factores emocionales (2). Pese a ello, en una pequeña proporción de pacientes, aproximadamente un tercio, se presenta el ST sin evidencia de un evento estresante asociado (2).

El ST puede clasificarse de acuerdo con la forma inicial de presentación clínica, en dos tipos, como se detalla en la Tabla 1-6:

1. ST primario: los síntomas asociados al ST son el principal motivo por el que el paciente acude a la unidad de urgencias. Se presenta con síntomas cardíacos similares al SCA.
2. ST secundario: El diagnóstico ocurre en el ámbito intrahospitalario durante el curso y tratamiento de otra enfermedad, por ejemplo, falla cardíaca aguda, infecciones, sepsis, epilepsia, cirugía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, entre otros (5) ...

Tabla 1-6: Clasificación del Síndrome de Takotsubo.

ST PRIMARIO	ST SECUNDARIO
<p>A) Desencadenante emocional negativo (“síndrome de corazón roto”)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Duelo intenso debido a la muerte del cónyuge, padre, pariente cercano o amigo 2. Pérdida de propiedad, hogar, pérdida financiera, accidente automovilístico, etc... 3. Ansiedad y reacciones de pánico debidos a enfermedades agudas, accidentes, inundaciones, robos, asuntos judiciales, etc... 4. Conflictos interpersonales, depresión, intentos de suicidio 5. Enfermedad psiquiátrica mayor 6. Ira severa/frustración 7. Jubilaciones, deudas, derrotas o estrés laboral 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastornos endocrinos <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Feocromocitoma 1.2 Neoplasias endocrinas múltiples (NEM) 1.3 Síndrome poliendocrino autoinmune, 1.4 Síndrome de antidiuresis inapropiada (SIADH) 1.5 Trastornos tiroideos, etc...

<p>B) Desencadenante emocional positivo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiestas de cumpleaños 2. Boda 3. Reuniones felices con un amigo/pariente 4. Convertirse en abuela 5. Ganar la lotería, ganancias financieras inesperadas, ceremonias y otros eventos. 	<ol style="list-style-type: none"> 2. Trastornos neurológicos <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Hemorragia subaracnoidea (HSA) 2.2 Traumatismo craneoencefálico/medular agudo 2.3 Crisis neuromuscular aguda
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Trastornos respiratorios <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Falla ventilatoria aguda 3.2 EPOC exacerbado agudo 3.3 Crisis asmáticas
	<ol style="list-style-type: none"> 4. Emergencias obstétricas y cesáreas
	<ol style="list-style-type: none"> 5. Trastornos psiquiátricos <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Intento de suicidio /trastorno de pánico 5.2 Abuso de drogas /alcohol
	<ol style="list-style-type: none"> 6. Sepsis
	<ol style="list-style-type: none"> 7. Trastornos agudos del tracto gastrointestinal
	<ol style="list-style-type: none"> 8. Ecocardiografía con estrés (dobutamina)
	<ol style="list-style-type: none"> 9. Infusión excesiva de catecolaminas endovenosas
<ol style="list-style-type: none"> 10. Secundarias a anestesia general 	

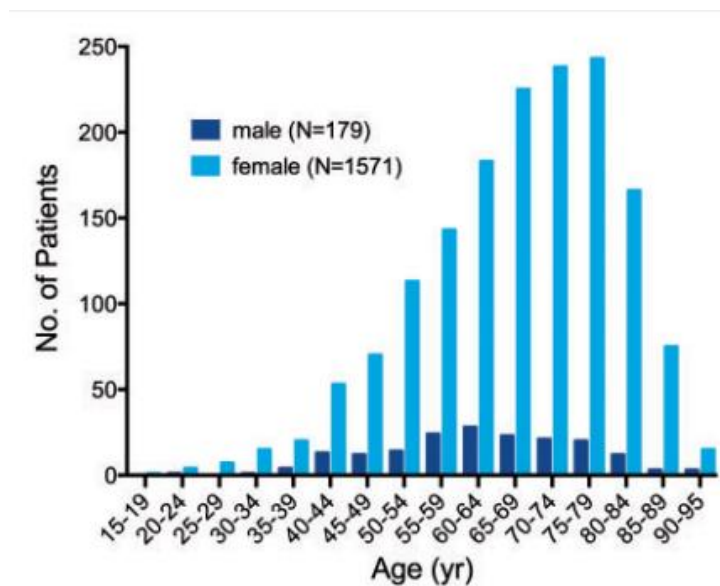
Nota: Se detallan los desencadenantes ya sean eventos familiares y/o patologías que están asociados a la aparición de la cardiomiopatía de Takotsubo.

1.1.1. Epidemiología

Inicialmente, la mayoría de la población afectada y de la que se tenía reporte era japonesa. Por lo que durante un tiempo se pensó que era una entidad que afectaba solamente a la población asiática. Sin embargo, a partir del año 2000, con el aumento de los reportes de casos, se pudo determinar la distribución universal de la enfermedad, encontrando casos en todos los continentes.

Aunque la incidencia aún sigue siendo desconocida, en 2 de los más grandes estudios de cohortes han estimado una incidencia de 15 a 30 casos por cada 100.000 personas en Estados Unidos, la incidencia podría ser más alta (5). El ST representa aproximadamente 2-3% de todos los pacientes con SCA y el 5-6% en población femenina (7), principalmente mujeres postmenopáusicas. En los últimos años, ha aumentado la incidencia de ST, especialmente por el aumento del reconocimiento de la entidad clínica. De todos los casos, el 90% ocurre en mujeres con una edad media entre 67 y 70 años (2,8) y alrededor del 80% son mayores de 50 años (2), se sugiere que esto es debido al incremento de la actividad simpática y disfunción endotelial, que las predispone a disfunción microvascular (5). En la figura 1-3, se ilustra la distribución por edad del Síndrome de Takotsubo. Se estima que las mujeres tienen hasta diez veces más riesgo de desarrollar ST que los hombres (2). Debido a la avanzada edad, los pacientes afectados con frecuencia tienen comorbilidades cardiovasculares asociadas como hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo, así como, enfermedades psiquiátricas que incluyen ansiedad, depresión y /o abuso de sustancias (9).

Figura 1-3: Distribución por edad y sexo del Síndrome de Takotsubo.



Tomado de Ghadri et al.

En un estudio español en el que se analizaron las características de los pacientes incluidos en el Registro Nacional Multicéntrico sobre Síndrome de Takotsubo (RETAKO) entre 2003 y 2015, se encontró que, de los 562 pacientes, 493 (87.7%) eran mujeres con un peor pronóstico en hombres con una tasa de mortalidad intrahospitalaria más alta, 4.4%, comparado con mujeres, 0.2%; una estancia hospitalaria prolongada y más alta frecuencia de falla cardíaca severa, 33.3% (10).

1.1.2. Factores de riesgo

Los estresores físicos y emocionales son universales y afectan a todos los individuos. Sin embargo, no todos desarrollan Síndrome de Takotsubo. Por lo tanto, existen factores de riesgo que hacen que algunas personas tengan cierta predisposición a desarrollar esta patología (2).

Debido a que la población más comúnmente afectada son las mujeres posmenopáusicas, se cree que existe una influencia hormonal (2). Las mujeres tienen hasta cinco veces más riesgo de desarrollar ST, por lo que se presume que los estrógenos influyen sobre el tono vasomotor a través del aumento de la actividad de la sintasa de óxido nítrico (NOS); pueden atenuar la vasoconstricción mediada por catecolaminas y disminuir la respuesta simpática a estrés emocional (2). Sin embargo, aún no se ha establecido una relación directa entre los niveles de estrógenos y el Síndrome de Takotsubo.

Por otro lado, se ha reportado una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos y neurológicos en pacientes con ST. Se ha observado que el 27% tienen asociados trastornos neurológicos agudos o crónicos y el 42% tienen un diagnóstico psiquiátrico de base, siendo la depresión uno de los principales, con una prevalencia de 78% (2). Los pacientes con depresión tienen una respuesta exagerada de noradrenalina (NE) al estrés emocional, con una mayor liberación y una menor recaptación de

catecolaminas (2). El ST también se ha documentado en pacientes con isquemia cerebral, hemorragia subaracnoidea y epilepsia (2).

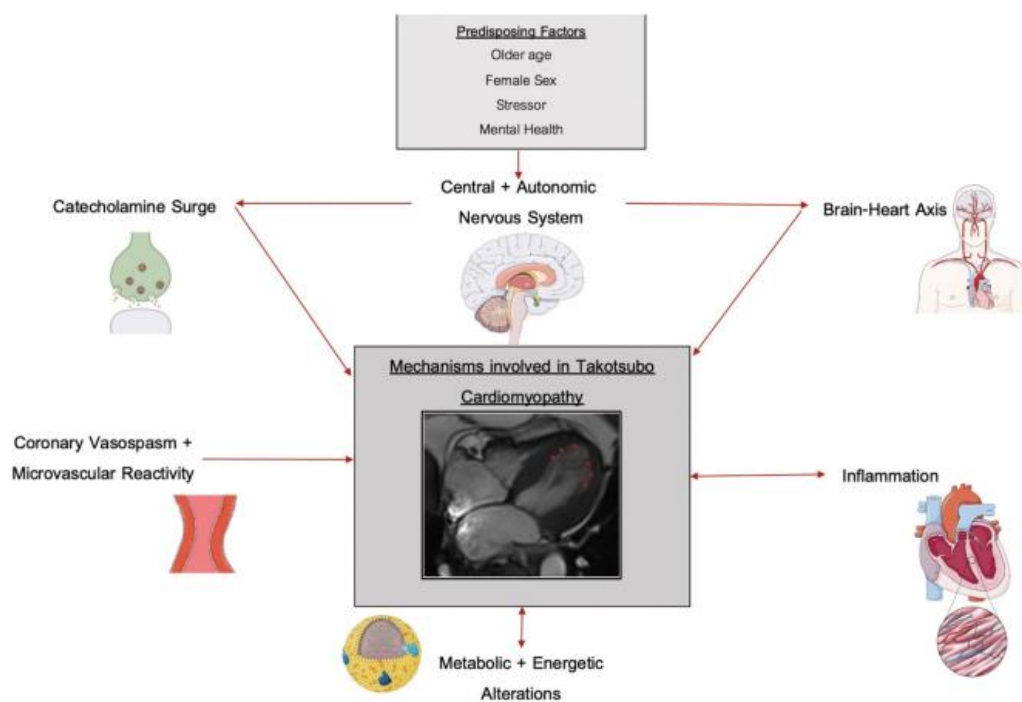
1.2. Fisiopatología del Síndrome de Takotsubo

La fisiopatología exacta del Síndrome de Takotsubo aún es materia de estudio. Sin embargo, se ha progresado en este campo en la última década con el incremento de publicaciones de estudios clínicos y de modelos experimentales (11). La fisiopatología del ST parece ser multifactorial, por lo cual es probable que muchos mecanismos fisiopatológicos puedan actuar, individual o sinérgicamente, para conllevar a ST (11).

Existen muchas razones para pensar que el rol central en la fisiopatología del ST lo desempeñan las catecolaminas. En primer lugar, los episodios de ST son desencadenados por un estímulo estresor no sospechado y súbito (ST primario) o por una enfermedad física mayor o trauma (ST secundario), por lo que los pacientes describen la sensación de una intensa descarga de adrenalina al inicio del episodio (11). En segundo lugar, los niveles plasmáticos de catecolaminas están sustancialmente elevados, hasta 3 veces más altos que en pacientes con SCA y en insuficiencia cardíaca postinfarto (11). En tercer lugar, el ST se ha reportado en pacientes con feocromocitoma, así como en pacientes con hemorragia subaracnoidea (11). En cuarto lugar, existen muchos casos reportados de ST desencadenados por la administración exógena de catecolaminas (adrenalina, dobutamina) y agonistas adrenérgicos (salbutamol). En quinto lugar, los hallazgos histopatológicos del corazón de ST, ya sea por biopsia o postmortem, son similares a los encontrados en pacientes con condiciones asociadas a exceso de catecolaminas (hemorragia subaracnoidea o feocromocitoma), siendo característico el hallazgo de *necrosis en banda de contracción*. Por último, la administración de dosis altas de catecolaminas en modelos preclínicos simula las características de ST con hipoquinesia apical y medioventricular y en otros, variantes basales o invertidas (11).

Para dilucidar la fisiopatología del ST, los estudios lo han dividido en 3 categorías: 1. Isquemia miocárdica; 2. Cardiotoxicidad directa por catecolaminas; 3. Aumento en la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) (12). Otros estudios, adicionan a las categorías anteriormente mencionadas: 4. Rol de la inflamación en el ST; 5. Rol hormonal; 6. Alteración en el metabolismo miocárdico. Las hipótesis asociadas a la fisiopatología del ST se resumen en la figura 1-4, a continuación.

Figura 1-4: Mecanismos fisiopatológicos implicados en el ST.



Tomado de Singh et al.

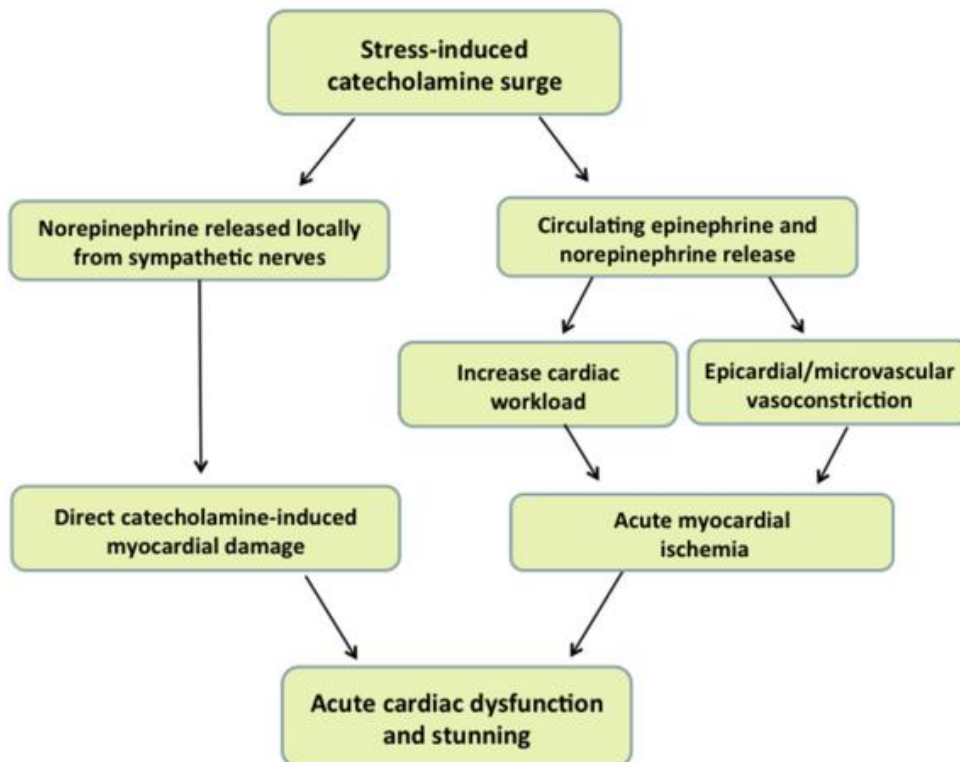
1.2.1. Isquemia miocárdica transitoria

En los primeros casos reportados en 1990, el espasmo de la arteria coronaria epicárdica y/o vasoconstricción coronaria difusa han sido documentados en pacientes japoneses, por lo que podrían estar implicados en la fisiopatología del ST (13). Empero, parece ser poco probable que sea la causa principal del ST, dado que el espasmo

coronario espontáneo ha sido reportado en sólo el 2% de los pacientes con cardiomiopatía por estrés (14). Además, el área implicada en la anomalía en la movilidad de la pared ventricular se extiende más allá del área de perfusión normal de una única arteria coronaria (14).

Las catecolaminas y la endotelina ejercen efectos vasoconstrictores principalmente en la microvasculatura coronaria donde predominan los receptores α_1 y receptor de endotelina tipo A, lo cual podría sugerir un rol de la disfunción microcirculatoria aguda en el ST (2). En la fase aguda, la administración endovenosa de adenosina ha demostrado una mejora transitoria de la perfusión miocárdica, el índice de movilidad de la pared y la fracción de eyección, lo que probablemente sugiere un rol de constricción microvascular en la fisiopatología del ST (2). Incluso, los hallazgos observados en biopsias endomiocárdicas en paciente con ST han revelado apoptosis de células endoteliales microvasculares (2). La disfunción microvascular en la fase aguda del ST es transitoria y su recuperación coincide con la mejoría de la función miocárdica (2). Pese a ello, si la disfunción microvascular coronaria es el mecanismo primario en la patogénesis del ST o si es simplemente un fenómeno secundario, aún no está claro (14). El rol de la disfunción microvascular se ilustra en la figura 1-5.

Figura 1-5: Mecanismo fisiopatológico implicado en la aparición del Síndrome de Takotsubo



Tomado de Dias et al (13).

1.2.2. Cardiotoxicidad inducida por catecolaminas

La disfunción ventricular transitoria observada en ST podría ser resultado de efectos directos de catecolaminas en los cardiomiocitos (2), como se visualiza en la figura 1-5. Tanto la adrenalina como la noradrenalina circulante producidas por la médula adrenal, y la noradrenalina liberada localmente desde las terminaciones nerviosas simpáticas, se incrementan en la fase aguda del ST (13). La liberación excesiva de catecolaminas conlleva, a través de múltiples mecanismos, a daño miocárdico y en última instancia, a la disfunción miocárdica (13). Aunque no todos los estudios reportados han demostrado una elevación plasmática de catecolaminas y sus metabolitos, no se excluye el exceso de catecolaminas como el principal mecanismo fisiopatológico en el ST, ya que hay evidencia de un aumento local de catecolaminas

a nivel miocárdico en la fase aguda. Kume et al., demostraron un incremento en la liberación de catecolaminas en el seno coronario en una serie de pacientes, por lo que se cree que las principales fuentes de catecolaminas que inducen ST provienen de las terminales nerviosas cardiacas (13). Desde el *locus coeruleus*, los impulsos nerviosos descienden al hipotálamo posterior y desencadenan la liberación de noradrenalina en terminales nerviosas simpáticas en el miocardio y la circulación coronaria, por lo que el incremento en la producción local demuestra la importancia de la hiperactividad simpática miocárdica en la fisiopatología del ST (7).

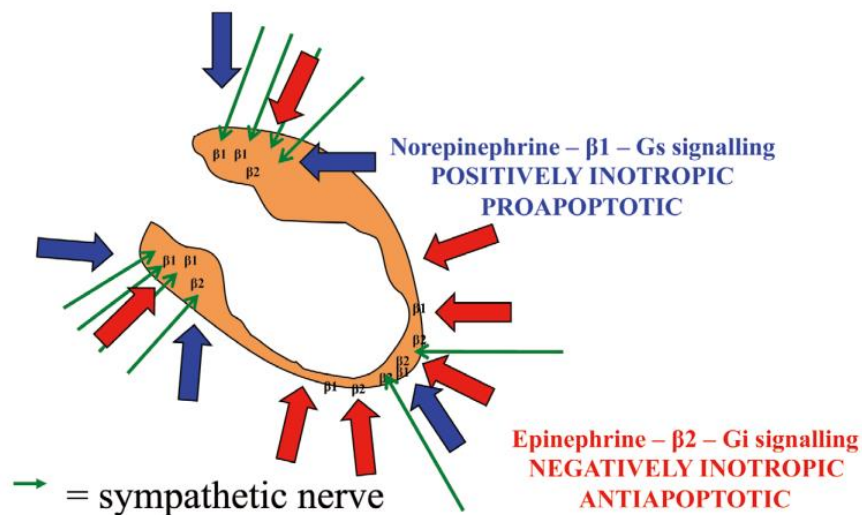
La sobrecarga de catecolaminas conlleva a una variedad de respuestas celulares (14) entre ellas, la acumulación extracelular de cadenas de colágeno α -1(I) y un índice de cadenas de colágeno α -1 (I) / colágeno α -1 (III) que aumentan la fibrosis (14), los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y mediadores pro fibróticos, activando el factor de crecimiento transformante β , el factor de crecimiento del tejido conectivo y la osteopontina, lo que a su vez, aumenta las proteínas de matriz extracelular y puede generar disfunción miocárdica (14).

También, la liberación excesiva de noradrenalina desde las fibras nerviosas simpáticas cardiacas induce una alteración en el sistema de regulación del calcio, por sobreestimulación de receptores β - adrenérgicos, que alteran la expresión de genes que codifican para las proteínas reguladoras de calcio (14), causando una sobrecarga de calcio, y en última instancia, *necrosis en banda de contracción*, un hallazgo patognomónico del ST (13). *La necrosis en banda de contracción* está caracterizada por la presencia de hipercontracción de sarcómeros, bandas transversas eosinofílicas densas e inflamación intersticial mononuclear (2). Las catecolaminas inducen una disminución de la viabilidad del cardiomiocito a través de una sobrecarga de Ca^{2+} mediada por monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Por otro lado, la expresión del gen que codifica la ATPasa 2a de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA 2a) está disminuida mientras que fosfolamban se encuentra en estado desfosforilado (2), por lo que el índice fosfolamban /SERCA2a en estos pacientes conlleva a disminución de la entrada de calcio al retículo sarcoplásmico y a una disfunción contráctil secundaria (2). Otros hallazgos sugieren que la estimulación de adrenorreceptores pueden generar un

desequilibrio en la entrega y demanda de oxígeno, generando hipoxia miocelular, cambios metabólicos y desbalance de electrolitos, alterando la permeabilidad de la membrana y generando toxicidad miocárdica (7).

En concentraciones fisiológicas de adrenalina, ésta se une a receptores β_2 adrenérgicos y activa a la proteína quinasa A (PKA), desencadenando una respuesta inotrópica positiva. Sin embargo, en concentraciones suprafisiológicas, la adrenalina tiene un efecto inotrópico negativo sobre la contracción del cardiomiocito (14). Esto se explica a través de las diferencias regionales en la densidad de los distintos tipos de receptores adrenérgicos (13). En el ventrículo izquierdo de mamíferos sanos, la densidad de receptores adrenérgicos β_1 (β_1AR) y β_2 (β_2AR) es más alta en el ápice cardíaco, mientras que la inervación simpática es mayor en el segmento basal del miocardio del ventrículo izquierdo (11), lo que sugiere que el miocardio del ápice cardíaco es más sensible a las catecolaminas liberadas por la médula adrenal (principalmente adrenalina) (11) como se detalla en la figura 1-6. Una respuesta inotrópica positiva ocurre a concentraciones bajas de adrenalina, sin embargo, a niveles elevados, la adrenalina exhibe el efecto contrario (11). Este cambio en la respuesta puede conducir a alteraciones en la unión del receptor adrenérgico β_2 , pasando de la señalización de una proteína G estimuladora a la señalización de una proteína G inhibidora, la cual tiene mayor efecto sobre la zona apical del miocardio, explicando el patrón típico observado en ST (14).

Figura 1-6: Tráfico de estímulos en el ST.



Tomado de Omevoric et al.

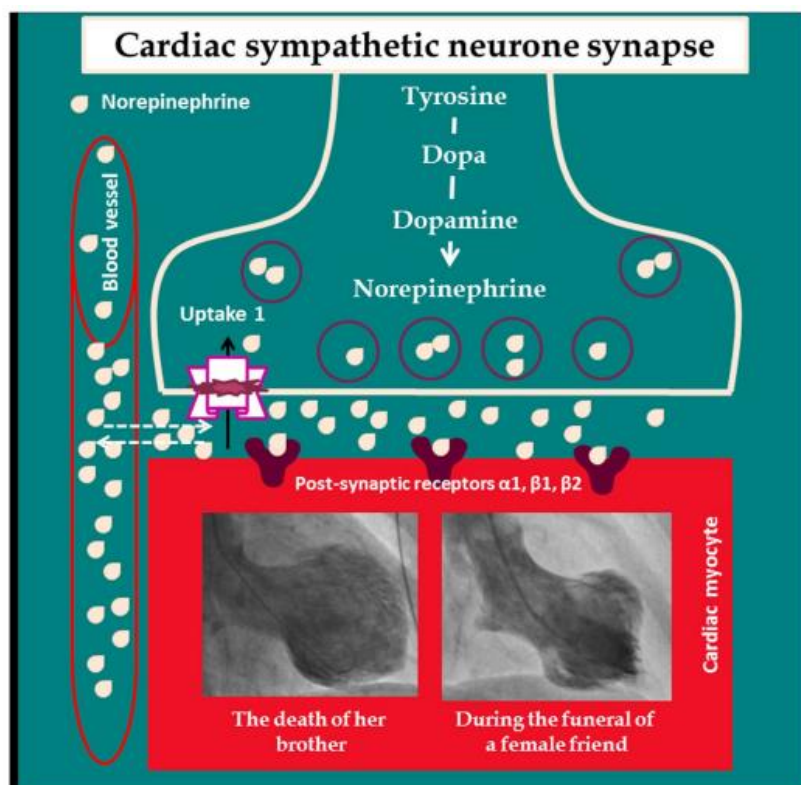
1.2.3. Hiperactivación del sistema nervioso simpático (SNS)

Varios investigadores han encontrado evidencia de las implicaciones del sistema nervioso simpático (SNS) en la fisiopatología del ST, que incluyen una disrupción e hiperactivación de las terminaciones nerviosas simpáticas cardíacas locales con la consecuente liberación de NE en el miocardio (15).

Se ha analizado la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) en pacientes con ST durante la fase aguda y el seguimiento. Los índices de HRV disminuyen en las primeras 48 horas desde la admisión al hospital y al cabo de 3 meses de seguimiento se normalizan (15). Vaccaro et al, reportaron que los pacientes con ST en la fase subaguda exhiben una actividad elevada del sistema nervioso simpático asociada a una disminución en el control barorreflejo espontáneo de la actividad simpática (15), por lo que se ha encontrado además de la hiperactividad del SNS, una significativa disminución de la actividad parasimpática en las fases iniciales del ST (2). Estos

hallazgos se observan en la figura 1-7. Bajo condiciones normales, cuando las terminaciones nerviosas simpáticas cardíacas son estimuladas, la NE almacenada en gránulos en los terminales presinápticos es liberada en la hendidura sináptica. La NE estimula adrenorreceptores postsinápticos en el miocito cardíaco activando vías corrientes abajo. En el ST, la sobreactivación simpática cardíaca resulta en un exceso de catecolaminas liberadas causando aturdimiento miocárdico. El exceso de catecolaminas inhibe la región de captación -1, por lo que disminuye la recaptación de NE (15).

Figura 1-7: Hiperactivación del sistema nervioso simpático.



Nombre de la fuente: *Tomado de Y-Hassan et al (15).*

1.2.4. Aturdimiento miocárdico

La definición clásica de aturdimiento miocárdico es una disfunción cardíaca mecánica seguida de una recuperación completa del flujo sanguíneo coronario, en otras palabras, la presencia de isquemia miocárdica transitoria, cuya recuperación funcional ocurre dentro de pocas horas hasta varios días (16). Los principales mecanismos involucrados en la patogenia del aturdimiento miocárdico están relacionados con alteraciones en el metabolismo del calcio. La regulación de los niveles de calcio entre el citoplasma y el retículo sarcoplásmico es fundamental para un adecuado acoplamiento, contracción y excitación, la cual depende principalmente de la actividad de la SERCA, del fosfolamban (PLB) y del receptor de rianodina (RyR2) (16). En la etapa aguda del ST se ha encontrado que los procesos de contracción y relajación de los cardiomiocitos son lentos y están asociados a valores picos más bajos de las corrientes de calcio y a una lenta entrada de calcio al retículo sarcoplásmico, lo que explica el aturdimiento miocárdico transitorio observado en estos pacientes (16).

La SERCA bombea activamente calcio hacia el retículo sarcoplásmico. Fosfolamban (PLB) es una fosfoproteína que consta de 52 residuos de aminoácidos, se encuentra unida a la membrana del retículo sarcoplásmico e interactúa con SERCA, de forma que en estado desfosforilado es un regulador negativo de esta última mientras que en estado fosforilado, PLB pierde su efecto inhibitorio sobre SERCA2a (16). Esto es importante porque en pacientes con ST, la *sarcolipina*, proteína que disminuye la actividad de SERCA, se encontró altamente expresada en cardiomiocitos del ventrículo izquierdo (16) y fosfolamban en estado desfosforilado, dando como resultado un aumento de las concentraciones de calcio citoplasmático. Por otra parte, la estimulación con isoproterenol en células stems pluripotentes de pacientes con ST induce una elevación de los niveles de cAMP, con la subsecuente fosforilación de la serina 2808 del receptor de rianodina, incrementando la fuga de calcio desde el retículo sarcoplásmico, y produciendo, de esta manera desacoplamiento excitación-contracción y conllevando al aturdimiento miocárdico (16). Otra parte importante involucrada en la fisiopatología del aturdimiento miocárdico está constituida por alteraciones en el metabolismo celular, las cuales comentarán más adelante.

1.2.5. Inflamación en el ST

La inflamación miocárdica presente en la fase aguda del ST podría considerarse como causa y consecuencia de la disfunción miocárdica (7). En el estudio multicéntrico TERRIFIC, los pacientes con ST presentaron una gran retención de partículas superparamagnéticas ultrapequeñas de óxido de hierro durante la fase aguda (7); estas partículas generalmente son fagocitadas por macrófagos tisulares residentes, por lo que se cree que estos son las principales células inflamatorias involucradas en la respuesta a los estresores presentes durante la fase aguda del ST, mientras que en pacientes con miocarditis aguda, por ejemplo, los cambios observados están mediados principalmente por linfocitos (7). El ST se caracteriza por infiltrados inflamatorios de macrófagos cardíacos, cambios en la distribución de monocitos y un incremento de citoquinas proinflamatorias, los cuales pueden persistir 5 meses, demostrando la presencia de un estado inflamatorio crónico leve (7).

Varios estudios han identificado infiltraciones de macrófagos y monocitos en el miocardio de pacientes con ST (7). De hecho, en corazones humanos postmortem, se ha detectado que los macrófagos que predominan en la fase aguda son de tipo M1 (proinflamatorios) en oposición a macrófagos tipo M2 (reparadores) (7). La presencia de macrófagos M1 y la persistencia de monocitos intermedios (CD14, CD16) durante los 5 meses de seguimiento son indicativos más de un estado proinflamatorio que de un estado reparador (7). Sin embargo, los estudios reportados en la literatura no concluyen si la inflamación es causa o consecuencia del Síndrome de Takotsubo.

1.2.6. Rol hormonal en ST

El Síndrome de Takotsubo se presenta predominantemente en mujeres postmenopáusicas. A partir de este hecho, se ha planteado la hipótesis de la deficiencia de estrógenos como posible mecanismo desencadenante del ST (17). La

disminución de los niveles de estrógenos está asociado a un daño en la función coronaria microvascular a través de mecanismos dependientes e independientes del endotelio (18). Asimismo, está asociada a un aumento en la conducción simpática y a un incremento en los niveles de endotelinas, que contribuye a la disfunción microvascular (18). El modelo de ST de inmovilización de ratas, reportó el desarrollo de balonamiento apical del ventrículo izquierdo reversible en respuesta a estrés emocional. Estos cambios en la función cardíaca se previnieron con el uso de bloqueadores β y α adrenérgicos (18). En ratas ooforectomizadas, la magnitud de disfunción cardíaca disminuyó en animales que recibieron suplemento de estrógenos (18).

1.2.7. Alteración en el metabolismo celular en ST

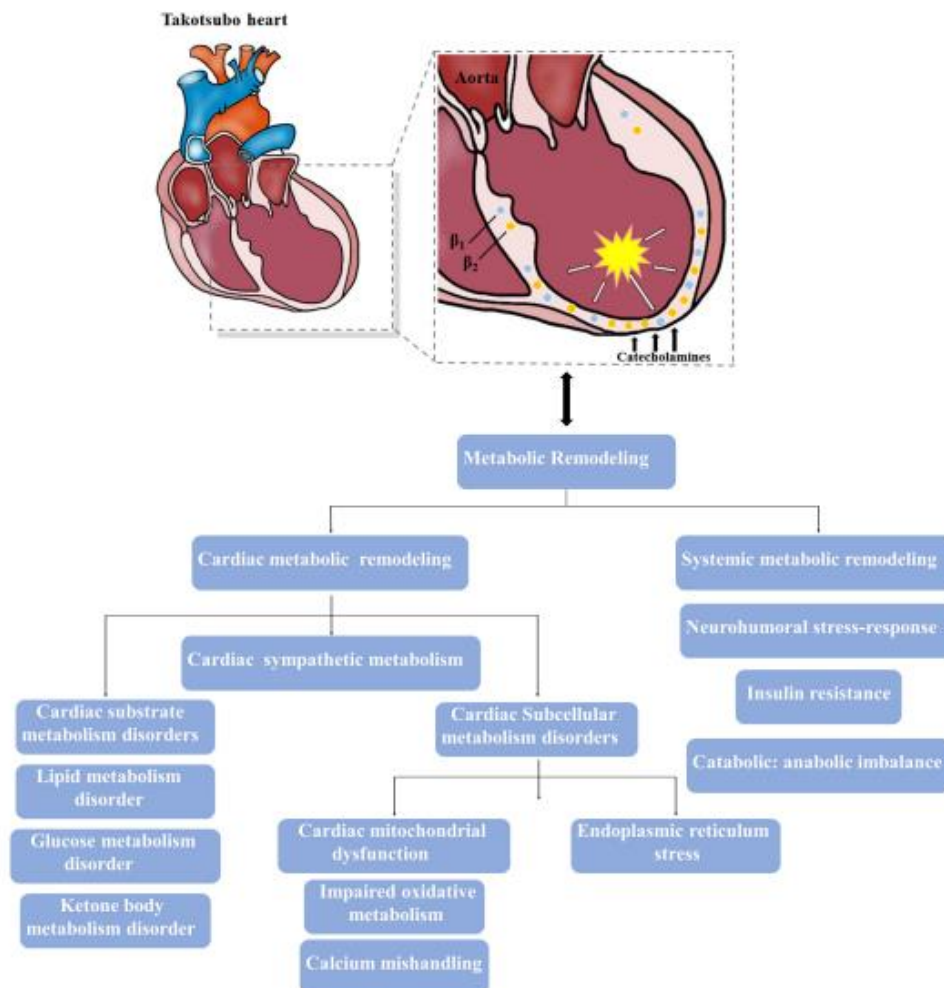
La función cardíaca depende de una constante suplencia de energía para mantener la capacidad contráctil de sus cavidades y la homeostasis iónica debido a la baja capacidad del corazón de reservar energía, así el 95% de la energía resulta una actividad eficiente que converge en el metabolismo oxidativo mitocondrial (19). La energía se produce principalmente en forma de adenosin trifosfato (ATP), que se obtiene de procesos de metabolismo de diferentes sustratos energéticos como ácidos grasos (FA), glucosa, lactato, cetonas y aminoácidos (19). En condiciones normales, el 70-90% del ATP deriva de la oxidación de ácidos grasos mientras que el restante, 10-30%, proviene del metabolismo de glucosa, lactato y en menor medida de cuerpos cetónicos y aminoácidos (19).

Se han reportado alteraciones en el metabolismo del miocardio en segmentos apicales durante la fase aguda del ST (11), consecuencia de los efectos directos de la activación adrenérgica sobre el metabolismo lipídico en el miocardio, que acelera la absorción y la oxidación de lípidos (19). Los modelos animales proveen evidencia de una acumulación significativa de gotas de lípidos en los cardiomiocitos durante la fase aguda de la sobreestimulación de catecolaminas, que es consistente con un daño en

el metabolismo miocárdico de ácidos grasos, incrementando la acumulación de lípidos intramiocárdicos y produciendo infiltración grasa en el endomiocardio, como se ha observado en biopsias de corazones de pacientes con ST (19). Esta acumulación de lípidos está acompañada de un daño concomitante en la absorción de FA (19). Imágenes de tomografía computarizada por emisión de protones proveen evidencia de una disminución de la habilidad de las áreas acinéticas de captar FA de cadena larga, así como una reducción de la absorción de FA 3–5 días después del evento inicial (19). Estos cambios observados en el ST están relacionados con la disminución en el metabolismo mitocondrial, que incluye reducción del consumo de FA, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y decline en la producción de ATP. Lo anterior conlleva a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), crea intermedios lipotóxicos y agrava la disfunción cardíaca (19).

El exceso de lípidos, de ROS y sus intermediarios son sustratos para la peroxidación de lípidos, alterando los procesos de transporte iónico por daño en proteínas intracelulares y la integridad de las membranas (19). La disminución regional en la utilización de ácidos grasos libres y en el transporte de glucosa extracelular afecta principalmente al segmento apical, sin afectar al segmento basal (11). Esto aunado a la presencia de isquemia miocárdica inducida por catecolaminas, conlleva al aturdimiento metabólico agudo (11). Lo anterior se resume en la figura 1-8.

Figura 1-8: Cambios metabólicos observados en pacientes con Síndrome de Takotsubo.



Tomado de Wang et al (15).

El Síndrome de Takotsubo se caracteriza por una disminución global en la absorción de glucosa miocárdica y en el índice glucolítico en las áreas hipo contráctiles durante la fase aguda; estas alteraciones persisten a pesar de la restauración del flujo (19), dado que están asociadas a una disminución de la actividad de enzimas claves en la regulación de la vía de la glucólisis (19)

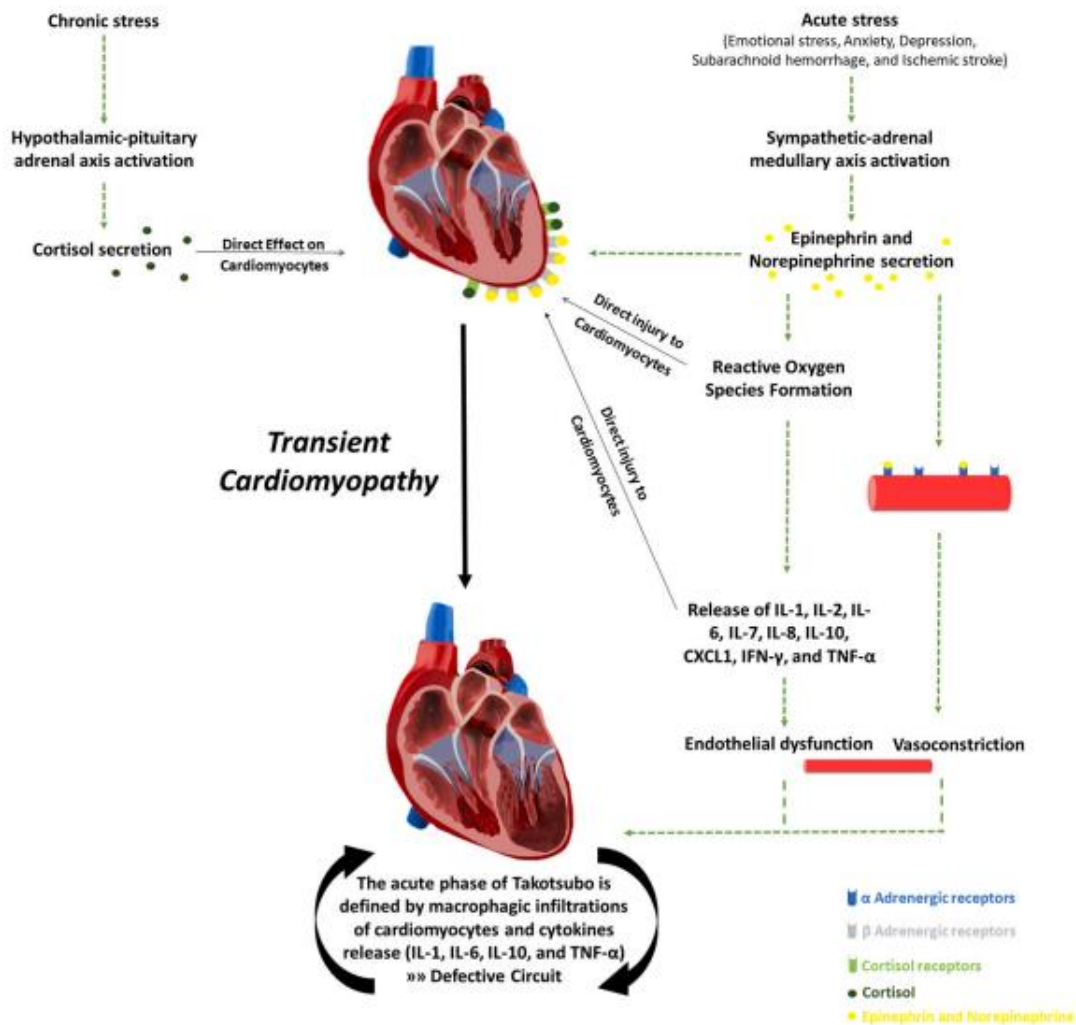
1.2.7.1. Estrés mitocondrial (daño en el metabolismo oxidativo)

El Síndrome de Takotsubo se acompaña de un daño en la oxidación mitocondrial, principalmente con alteración en la producción de ATP y aumento en la producción de ROS (19). Una alteración en la capacidad oxidativa mitocondrial implica una inhibición en el acoplamiento entre el sistema de cadena de transporte de electrones (ETC) y reacciones de fosforilación, que conduce a una disminución en el contenido de ATP (19). La evidencia sugiere que existe una relación causal entre el incremento de ROS, la progresión y los resultados cardiovasculares en estos pacientes (19). Igualmente, Net et al. han demostrado en estudio de biopsias endomiocárdicas durante en la fase aguda que el ST está asociado a un aumento en la producción de superóxido (19).

El estado redox mitocondrial es fundamental para el adecuado flujo de iones Ca^{2+} , cuya importancia se vio en el apartado anterior. De hecho, el hallazgo histológico característico de pacientes con ST es la *necrosis en banda de contracción*, que es consecuencia de los efectos directos de las catecolaminas sobre la viabilidad de los cardiomiocitos, al inducir una sobrecarga de Ca^{2+} mediada por cAMP, induciendo procesos de apoptosis y necrosis celular (19). La producción de ROS está asociada con un aumento de mediadores inflamatorios, que estimulan peroxidación lipídica, daño en el ADN mitocondrial, depleción de antioxidantes, reduciendo aún más la síntesis de ATP (19).

Los mecanismos fisiopatológicos previamente descritos se muestran en la figura 1-9:

Figura 1-9: Resumen de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la aparición de Síndrome de Takotsubo



Tomado de Al Houri et al (12).

1.3. Aspectos clínicos y criterios diagnósticos del Síndrome de Takotsubo

Los pacientes con Síndrome de Takotsubo se presentan clásicamente con dolor torácico agudo, disnea (50%) y cambios electrocardiográficos en asociación con un evento estresante agudo (5, 7), por lo que inicialmente son manejados como SCA. En otro contexto, se pueden presentar como falla cardíaca aguda, shock cardiogénico y arritmias con descompensación hemodinámica. El dolor torácico usualmente tiene

características típicas de angina (75%) (5), palpitations debido a taquicardia sinusal o arritmias, en casos más severos presíncope y síncope debido a taquiarritmias supraventriculares y obstrucción severa del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOTO) (20). En algunos casos poco frecuentes, puede ser diagnosticado incidentalmente por cambios en el ECG o alteraciones en imágenes diagnósticas (21), elevación súbita de biomarcadores cardíacos (2) o por manifestaciones clínicas de sus complicaciones, como falla cardíaca descompensada, edema pulmonar, enfermedad cerebrovascular (ECV), shock cardiogénico o paro cardíaco (20). En pacientes con ST secundario, la manifestación clínica está dominada por la agudización de la enfermedad de base, por ejemplo, deterioro del estado de conciencia, complicaciones neurológicas, deterioro hemodinámico, mientras que los pacientes con ST primario presentan más frecuentemente dolor torácico agudo y palpitations (2).

1.3.1. Criterios diagnósticos

Debido a la gran semejanza en términos de presentación clínica con SCA, ha surgido la importancia de caracterizar esta entidad facilitando su reconocimiento en el primer contacto con el paciente, por lo que se han propuesto criterios diagnósticos específicos, uno de los más aceptados por la comunidad científica son los establecidos por la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (2):

1. Anomalías transitorias del movimiento regional de la pared del ventrículo izquierdo o derecho que, con frecuencia, pero no siempre, están precedidas de un desencadenante estresante (emocional o físico).

2. Las anomalías regionales del movimiento de la pared generalmente se extienden más allá de una única distribución vascular epicárdica y, a menudo, dan como resultado disfunción circunferencial de los segmentos ventriculares implicados.

3. Ausencia de enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, incluida la ruptura aguda de la placa, la formación de trombos y disección coronaria u otras condiciones patológicas que expliquen el patrón de disfunción temporal del ventrículo izquierdo observada.

4. Anomalías electrocardiográficas nuevas y reversibles (elevación del segmento ST, depresión del ST, bloqueo completo de rama izquierda, inversión de onda T y/o prolongación del QTc) durante la fase aguda (3 meses).

5. Péptido natriurético significativamente elevado (BNP o NT pro-BNP) durante la fase aguda.

6. Elevación relativamente pequeña de la troponina cardiaca medida con un ensayo convencional (es decir, disparidad entre el nivel de troponina y la cantidad de miocardio disfuncional presente).

7. Recuperación de la función sistólica ventricular en imágenes cardíacas en el seguimiento (3 a 6 meses).

Así mismo, se han desarrollado test que permiten evaluar la probabilidad de diagnóstico más fácil y rápido. Así, el Grupo Internacional de Registro Intertak desarrolló un sistema de puntuación simple (21), que tiene en cuenta 7 variables, 5 de ellas variables clínicas y 2 variables electrocardiográficas: Sexo femenino, desencadenante emocional y/o físico, antecedente de trastorno psiquiátrico y/o neurológico, prolongación del intervalo QT y ausencia de depresión del segmento ST en el ECG. Con base a lo anterior, se establece una puntuación, la cual determina la probabilidad de Síndrome de Takotsubo (21). El Score diagnóstico INTERTAK se detalla en la tabla 1-7.

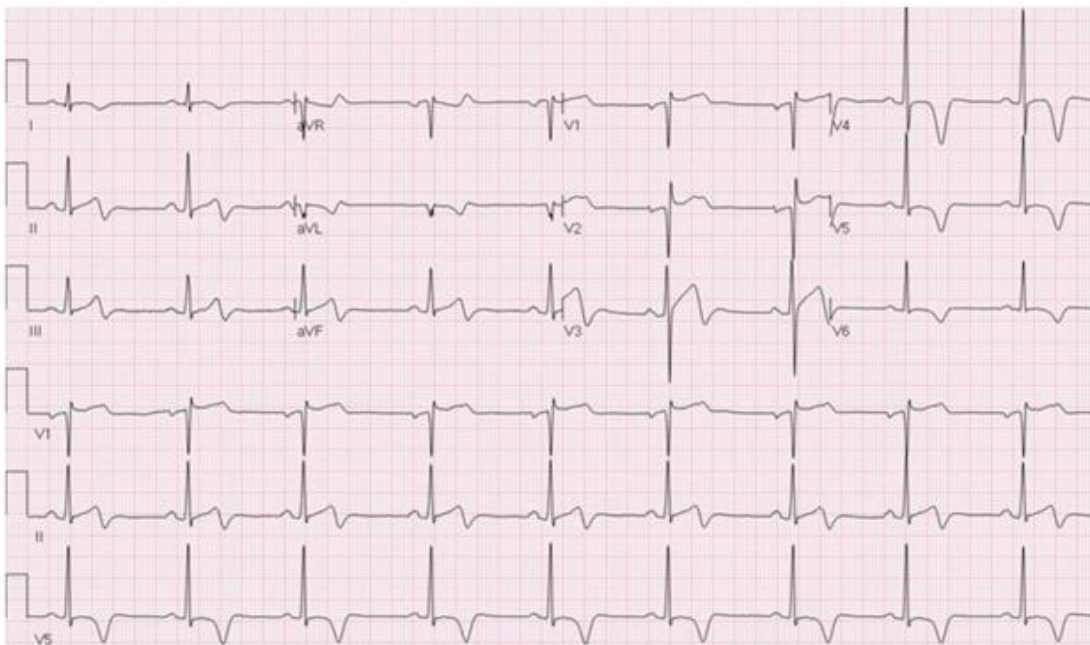
Tabla 1-7: Score diagnóstico INTERTAK

Score diagnóstico INTERTAK	
Sexo femenino	25 puntos
Estrés emocional	24 puntos
Estrés físico	13 puntos
Trastorno neurológico	9 puntos
Trastorno psiquiátrico	11 puntos
No depresión del segmento ST	12 puntos
Prolongación del QTc	6 puntos

1.3.2. Características electrocardiográficas

Los cambios electrocardiográficos están presentes en >95% de los pacientes con ST durante la fase aguda (20). Son similares en hombres y en mujeres. Los más comunes son: Elevación del segmento ST en derivaciones precordiales, inversión de la onda T; menos comunes son depresión del segmento ST (22); siendo la elevación del segmento ST, lo más frecuentemente encontrado en 40-90% de los casos durante las primeras 12 horas de iniciados los síntomas (23). También se ha reportado, prolongación del intervalo QT, en las 24-48 horas y ondas Q patológicas (24). Usualmente estos hallazgos se resuelven dentro de días o semanas posteriores al evento clínico (25). La prolongación del intervalo QT usualmente es pronunciada (>500 ms) y predispone a torsión de puntas y fibrilación ventricular (20). Una gran minoría (2%), tienen un electrocardiograma normal (20,26). En la figura 1-10, se observa elevación del segmento ST en derivaciones V1, V2, V3 con inversión de onda T en derivaciones V4, V5, V6, en paciente femenina de 53 años con ST (25).

Figura 1-10: Cambios electrocardiográficos encontrados en paciente con ST.



Tomado de Peters et al (25).

La incidencia de fibrilación auricular ha sido reportada alrededor de 4.7% mientras que la incidencia de fibrilación ventricular, 1.8% (22). Se han documentado cambios electrocardiográficos de acuerdo con la evolución clínica temporal del ST. Así, se describen 4 etapas diferentes: etapa 1: Elevación del segmento ST (inmediatamente al inicio de los síntomas); etapa 2: normalización del segmento ST con una inversión profunda de onda T precordial; etapa 3: Resolución de la inversión de onda T, ocurre entre el día 2 y 6 de inicio de síntomas; etapa 4: Persistencias de anomalías de repolarización dentro de semanas a meses o normalización de los cambios electrocardiográficos (22).

Por lo anterior, los cambios en el electrocardiograma son indistinguibles del SCA en el primer contacto con el paciente. Por este motivo, se han propuesto algunos criterios electrocardiográficos que permiten establecer una probabilidad diagnóstica. Empero, estos criterios *per se* no permiten un diagnóstico certero.

En el Síndrome de Takotsubo, la elevación del segmento ST está principalmente localizada en derivaciones V2-V5 y en DII y AVR, mientras que en SCA, en derivaciones V1-V4 y en DI y AVL. Otro hallazgo característico en el Síndrome de Takotsubo es la ausencia de cambios recíprocos y de elevación del segmento ST en derivaciones inferiores (22). La depresión del segmento ST ocurre en el 10% del Síndrome de Takotsubo comparado con un 30% en el SCA. La elevación del segmento ST en AVR, combinada con elevación del ST en derivaciones anteroseptales, es 100% específico para Síndrome de Takotsubo, con un valor predictivo positivo (VPP) del 100%, valor predictivo negativo (VPN) de 52% y una sensibilidad del 12% (5). A pesar de las diferencias electrocardiográficas entre estas dos entidades clínicas, en la mayoría de los pacientes se realiza angiografía coronaria y la ventriculografía para confirmar el diagnóstico.

1.3.3. Biomarcadores cardíacos

En el ST se observa elevación de biomarcadores cardíacos de mionecrosis (9), entre ellos, la troponina cardíaca, la cual se encuentra elevada en el 87% de los pacientes con ST (24), algunos estudios la han descrito en más de 90% (20, 26). Su patrón de elevación difiere considerablemente del observado en el SCA (27). La elevación de troponina sérica y de la creatinina kinasa es desproporcionadamente baja en relación con la disfunción cardíaca observada en el ST (20). Se presenta un pico de troponina generalmente inferior a 1ng/ml y menor de 3 veces al valor normal de troponinas (26). De hecho, niveles muy elevados de troponinas llevan a considerar otros diagnósticos, como SCA o miocarditis (26).

Los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) y pro-BNP N terminal (NT-proBNP) se encuentran elevados (media >600 pg/mL y >4000 pg/ml, respectivamente), con concentraciones 3-4 veces mayores de las observadas en SCA, con un pico a las 48 horas desde del inicio de la clínica, y que persisten aumentadas hasta después de 3 meses (26). Si bien estos marcadores se encuentran elevados en insuficiencia cardíaca crónica, y en respuesta a la congestión pulmonar y al aumento de presión capilar pulmonar, su incremento también se ha asociado, al aumento de la producción de catecolaminas (27).

El ST está asociado con disfunción severa del ventrículo izquierdo y consecuentemente, los niveles de péptidos natriuréticos, especialmente BNP se elevan pocas horas después del inicio de los síntomas, en respuesta al estiramiento de la pared ventricular (13). Los niveles de NT proBNP están correlacionados con las catecolaminas plasmáticas, así como con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el índice de movilidad de la pared ventricular, por lo que los niveles de BNP son más altos en variantes típicas de ST (13).

En otros estudios, se han determinado índices que pueden ayudar a distinguir ST del SCA, entre ellos NT-proBNP/TnI (NT-proBNP/troponinas) y NT-proBNP/CKMB (NT-proBNP/Creatinina quinasa MB). NT-proBNP/TnI y NT-proBNP/CKMB están considerablemente más elevadas en pacientes con ST que en pacientes con SCA. Incluso, es más alto el índice NT-proBNP/EF (NT-proBNP/ fracción de eyección), por lo que se debe sospechar ST en todo paciente con disfunción del ventrículo izquierdo severo, aunque el incremento de biomarcadores cardíacos, troponinas y CKMB, no sea significativo (28).

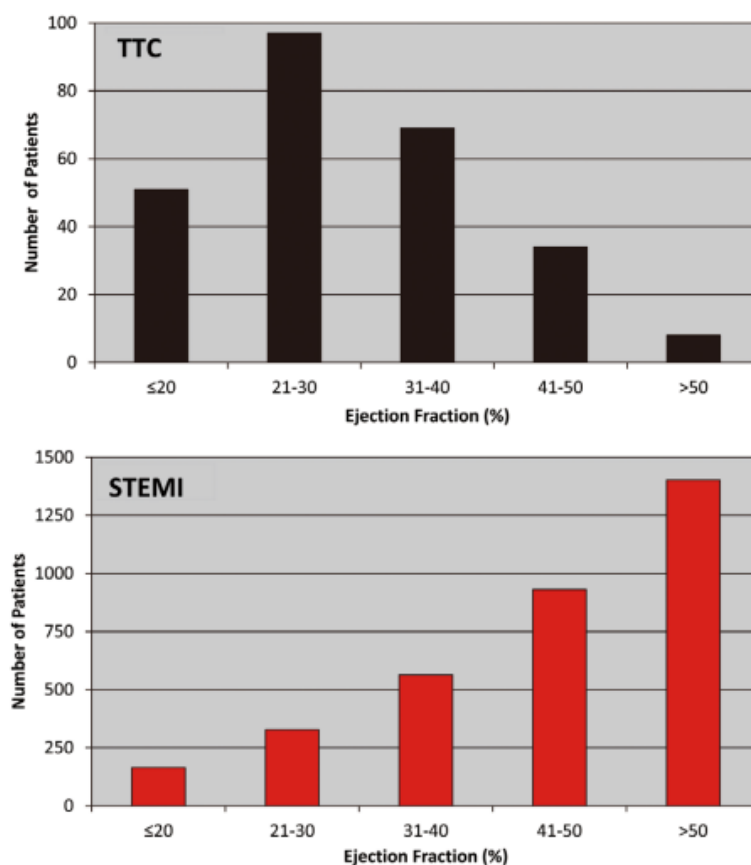
Además de ser un biomarcador diagnóstico, los péptidos natriuréticos constituyen un factor de riesgo independiente de pronóstico en pacientes con ST, tanto de complicaciones durante la fase aguda de ST (edema pulmonar, shock cardiogénico y mortalidad a 30 días) como de pronóstico a largo plazo. Varios estudios sugieren que los pacientes que tienen NT- proBNP >5000 pg/mL durante la admisión tienen mayor riesgo de eventos cardíacos mayores (MACE) a corto plazo y un índice de mortalidad más elevado si NT proBNP es mayor de 8000 pg/mL (29). Algunas citoquinas proinflamatorias como interleucina 2 (IL-2), 4 (IL-4), 8 (IL-8), interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) están elevadas durante la presentación clínica de ST y continúan elevadas durante meses (7).

1.3.4. Ecocardiografía transtorácica

La ecocardiografía transtorácica es útil para evaluar la morfología y función del ventrículo izquierdo, identificar variantes anatómicas, detectar complicaciones potenciales como LVOTO, regurgitación mitral, compromiso del ventrículo derecho, formación de trombos y ruptura cardíaca (20). Durante la fase aguda de ST, se observa una gran área de disfunción miocárdica que se extiende más allá del territorio de una única arteria coronaria, usualmente está caracterizado por anomalías regionales simétricas, que involucran segmentos medioventriculares de la pared anterior, inferior y lateral (patrón circunferencial) (20). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el aturdimiento miocárdico genera la disfunción miocárdica ventricular encontrada en pacientes con ST (24).

Otro hallazgo importante que aporta la ecocardiografía transtorácica es la fracción de eyección. La fracción de eyección está agudamente reducida hasta 30-40%, mucho más baja que lo observado en pacientes con SCA, probablemente debido a una mayor masa de miocardio acinético (27), como se observa en la figura 1-11. Esta figura muestra que la fracción de eyección en ST es más baja en el momento de la admisión que lo observado en pacientes con SCA ($32\pm 11\%$ vs. $47\pm 14\%$, respectivamente $P < 0.001$).

Figura 1-11: Comparación de la fracción de eyección en pacientes con ST y SCA.



Tomado de Sharkey et al (27).

El trabajo sistólico del ventrículo izquierdo es 50% del normal, con un aumento del volumen telesistólico, que refleja un deterioro importante en la función de bomba del ventrículo izquierdo, conduciendo a disminución del volumen sistólico y con ello, del gasto cardíaco (27). En estas circunstancias, los pacientes pueden presentar inestabilidad hemodinámica clínicamente importante, incluida hipotensión profunda,

edema pulmonar y shock cardiogénico (27). Otros estudios, han reportado que el 86.5% de los pacientes con ST tienen una fracción de eyección reducida durante la admisión, mientras que en pacientes con SCA es del 54.2% (24).

1.3.5. Angiografía coronaria

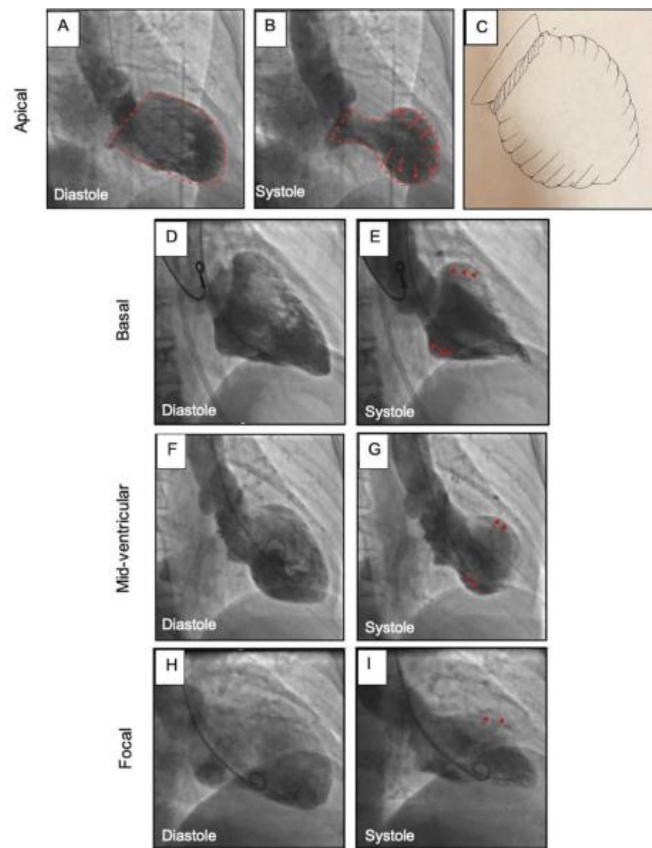
En la fase aguda, una presentación de dolor torácico típico asociado a una elevación del segmento ST en el ECG es interpretado en la mayoría de las ocasiones como SCA, por lo que gran parte de los pacientes son llevados a angiografía coronaria. En ST, las arterias coronarias epicárdicas son típicamente normales y no están obstruidas (20).

Los estudios de ultrasonido intravascular han demostrado que la ruptura de placas o trombosis coronaria no están presentes en ST (20). Una vez que estas condiciones son excluidas, la ventriculografía usualmente confirma el diagnóstico de ST. Sin embargo, en una minoría de pacientes con ST, especialmente en personas de edad avanzada, se han encontrado enfermedad arterial coronaria obstructiva >75% y estenosis coronaria en el 10% de los pacientes (27). Se han reportado casos en los que coexisten enfermedad coronaria obstructiva y ST, por lo que la presencia *per se* de enfermedad oclusiva no descarta el diagnóstico de ST (5).

En la ventriculografía se pueden observar cuatro patrones de anormalidad de la pared, también denominadas variantes anatómicas, según el segmento de la pared ventricular alterado. En la figura 1-12 se pueden distinguir las características de las diferentes variantes anatómicas, las cuales se describen a continuación: 1. Variante típica: Caracterizada por una disquinesia o hipoquinesia apical con una hipercontractilidad basal (30). Está presente en el 75%-80% de los casos (27); 2. Variante medioventricular: Disquinesia o hipoquinesia del segmento medioventricular, con una contracción apical y basal normales, la cual se observa en el 15-20% de los

pacientes (13, 27); 3. Variante basal o invertida: Caracterizada por una hipoquinesia basal o medioventricular con una contractilidad conservada o hipercontractilidad del segmento apical (13). Este fenotipo es raro, presente en el 2-5% de los pacientes (13), y aparece principalmente en pacientes con hemorragia subaracnoidea, ST inducida por adrenalina o feocromocitoma (27); Variante focal: Consiste en una aquinesia o hipoquinesia del segmento anterolateral, está presente en 1.5% de los pacientes (13). Existen otras variantes atípicas, como disfunción apical biventricular, afectación del ventrículo derecho o la variante global (13).

Figura 1-12: Variantes anatómicas del Síndrome de Takotsubo, observados durante fase de fin de diástole (ED) y fin de sístole (ES).

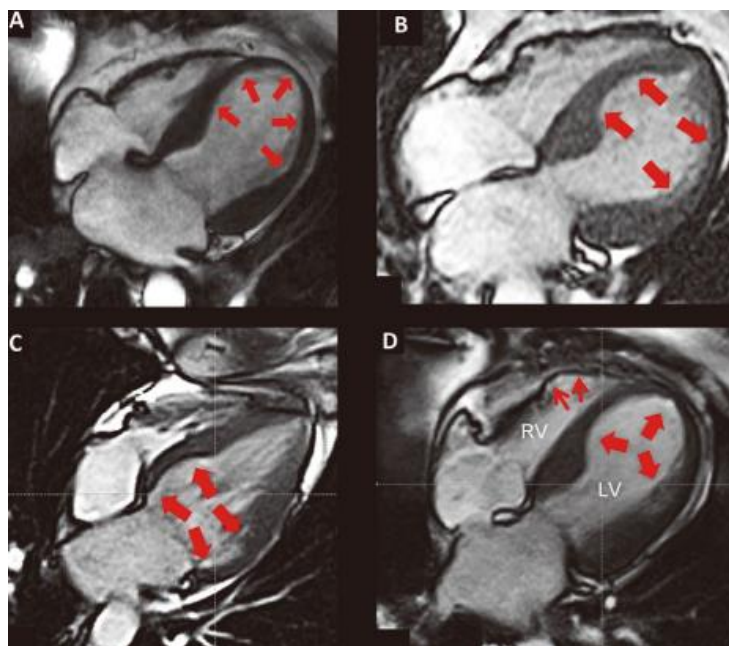


Tomado de Singh et al (7).

1.3.6. Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (RMC) con administración de gadolinio permite distinguir entre Síndrome de Takotsubo, SCA y miocarditis (7). También proporciona una evaluación confiable del ventrículo derecho, permite la identificación de trombos en ventrículo izquierdo y derecho, y a menudo permite detectar la presencia de un pequeño derrame pericárdico (7). La RMC permite visualizar el edema, inflamación y cicatrización miocárdicas. Durante la fase aguda de ST, el área de edema miocárdico coincide con el área de anomalías del movimiento de la pared, diferente a lo observado en SCA (5). En la figura 1-13 se observan imágenes de RMC en un paciente con ST. La figura 1-13A muestra balonamiento apical con aquinesia del segmento apical y medio ventricular (flechas). La figura 1-13B ilustra un balonamiento medioventricular con aquinesia en segmentos medios del ventrículo izquierdo (flechas). En la figura 1-13C, se observa balonamiento basal con aquinesia de los segmentos basales del ventrículo izquierdo (flechas). La figura 1-13D muestra disquinesia apical del ventrículo derecho (flechas delgadas) asociada con el balonamiento apical del ventrículo izquierdo (flechas) (27).

Figura 1-13: Imágenes de RMC en el Síndrome de Takotsubo



Tomado de Sharkey et al (27).

1.4. Pronóstico y recurrencia del Síndrome de Takotsubo

1.4.1. Complicaciones del Síndrome de Takotsubo

La creencia de que el ST es una enfermedad benigna se debe en parte a su naturaleza reversible. Sin embargo, los reportes de los últimos años han revelado que ST tiene un índice similar de complicaciones intrahospitalarias que el SCA (21), las cuales pueden ocurrir antes de la recuperación de la función sistólica (5). Entre las complicaciones del ST se encuentran: Insuficiencia cardíaca descompensada, shock cardiogénico, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, arritmias cardíacas, tromboembolismo sistémico y ruptura miocárdica, entre otras (5) ...

1.4.1.1. Shock cardiogénico

La insuficiencia cardíaca sistólica es una complicación común en la fase aguda, presentándose en un 12 a 45% de los pacientes. Se han descrito factores predictores como edad avanzada, fracción de eyección deprimida, niveles elevados de troponina durante la admisión, presencia de patrón medioventricular y afectación del ventrículo derecho (5). El shock cardiogénico ocurre entre 4 a 20% de los pacientes con ST y puede estar exacerbado por afectación del ventrículo derecho, LVOTO o regurgitación mitral (20). La mortalidad es alta, alrededor del 17-30% (20).

1.4.1.2. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOTO)

En la variante clásica, en el 14-25% de los pacientes, la hipercontractilidad del segmento basal y la movilidad anterior sistólica de la válvula mitral pueden desencadenar obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOTO) y

regurgitación mitral (5). Es importante determinar la presencia del LVOTO dado que los agentes inotrópicos pueden empeorar la obstrucción y el shock cardiogénico (5).

1.4.1.3. Arritmias cardíacas

Las arritmias que amenazan la vida ocurren en el 2% de los pacientes e incluyen taquicardia ventricular, torsión de puntas, actividad eléctrica sin pulso e incluso, asistolia (27). La fibrilación auricular se ha reportado entre el 5 y 15% de los pacientes, y está asociada a la presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida y más alta incidencia de shock cardiogénico (5). Las arritmias ventriculares ocurren en el 4 a 9% de los pacientes durante la fase aguda, causando paro cardíaco en el 4.6% de los casos (20).

La torsión de puntas ocurre principalmente en pacientes que presentan prolongación del intervalo QT, típicamente >500 ms (27). El sexo masculino, la presencia de bradicardia, bloqueo cardíaco y fibrilación auricular aumentan la susceptibilidad (27).

1.4.1.4. Tromboembolismo sistémico

La incidencia de formación de trombos ventriculares varía entre 2.5 y 8% (31). Los segmentos aquinéticos en el ventrículo izquierdo y derecho proveen el sustrato para la formación de trombos endocárdicos (27). Entre los predictores de eventos trombóticos se encuentran, las formas apicales, afectación del ventrículo derecho y elevación de troponinas (31).

1.4.1.5. Ruptura cardíaca

Las complicaciones mecánicas severas incluyen ruptura de la pared ventricular o perforación septal interventricular, por lo general son raras, presentándose en el 1% de los pacientes y ocurren entre 2 a 8 días después del inicio de los síntomas (20). Generalmente son diagnosticadas post mortem. Entre los factores de riesgo asociados

con ruptura cardíaca están: edad avanzada, hipertensión arterial y elevación del segmento ST persistente (5).

1.4.2. Pronóstico

La cardiomiopatía inducida por estrés tiene una mortalidad del 5% (5), especialmente en pacientes con una presentación inestable, paro cardíaco o shock cardiogénico (5). En 2007, Elesber et al reportaron que la mortalidad a largo plazo no difiere entre pacientes con ST y la población general. Incluso el Registro de Angioplastia y Angiografía Sueca (SCAAR) de 2009 a 2013, comparó datos de pacientes con y sin enfermedad coronaria obstructiva (CAD) y demostró que el índice de mortalidad para ST es mayor que en pacientes sin CAD y comparable con pacientes con CAD (21). Así mismo, un estudio prospectivo SWEDEHEART, encontró que la mortalidad a 3 años fue similar a la del SCA con y sin elevación del segmento ST y estos resultados fueron también confirmados por el Registro INTER-TAK (20). El mayor índice de mortalidad ocurre en los primeros 4 años después del diagnóstico y está relacionado tanto con enfermedades no cardíacas como con enfermedades malignas (20).

1.4.3. Recurrencia

La disfunción ventricular se recupera gradualmente alrededor de 1 a 2 semanas, este proceso puede ser muy rápido dentro de 48 horas o muy lento hasta 6 semanas después (5). Sin embargo, la recurrencia es común, 2 a 4% por año y más de 20% a los 10 años. Incluso después de la recuperación de la función ventricular, los pacientes pueden experimentar síntomas como fatiga (74%), disnea (43%), dolor torácico (8%), palpitaciones (8%) e intolerancia al ejercicio en comparación con personas sin historia previa de ST (5).

2. Capítulo 2

Corazón y estrés

Muchas características del Síndrome de Takotsubo determinan el punto de inicio para lograr dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que están implicados en su aparición. De hecho, estudiando la literatura, se han encontrado y confirmado casos en pacientes que presentan daño neurológico agudo, con hiperestimulación adrenérgica como hemorragia subaracnoidea, estatus epiléptico, trauma craneoencefálico severo; el hecho que esté, en la mayoría de los casos, 70%, relacionado con un factor desencadenante, tipo estrés físico y /o emocional; reportes de casos de Síndrome de Takotsubo iatrogénico posterior a inyección de adrenalina y/o administración de simpaticomiméticos, no solamente a dosis supra terapéuticas, sino también a dosis estándar; además de la reproducción en modelos animales de cardiomiopatía parecida a Takotsubo a través de infusión de catecolaminas; características histopatológicas, en donde se observa necrosis en banda de contracción, con hipercontracción de sarcómeros y bandas densas eosinofílicas, observadas también en estado que involucran altos niveles de catecolaminas. Lo anterior aporta suficientes argumentos a favor de una relación causal entre el sistema nervioso simpático, las catecolaminas y el Síndrome de Takotsubo.

Una posible explicación de cómo una respuesta hormonal a un estímulo estresor desencadena una alteración en la función contráctil miocárdica radica en la función del eje cerebro- corazón (32). El estrés emocional causa activación de regiones cerebrales que incrementan la liberación y biodisponibilidad de cortisol y

catecolaminas como adrenalina y noradrenalina, cuyos altos niveles producen aturdimiento miocárdico (32). En un estudio realizado por Suzuki et al., en el que midieron el flujo sanguíneo regional en el cerebro de pacientes en la fase aguda de ST, mostró un incremento significativo de flujo sanguíneo en el hipocampo, tronco encefálico y ganglios basales, con una disminución simultánea en la corteza prefrontal (32). De hecho, basando los resultados de imágenes de resonancia magnética cerebral en sujetos normales y en sujetos con historia de ST, se hallaron diferencias en las regiones responsables de la actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS), regiones relacionadas con la respuesta a emociones y en la integración del sistema límbico con el sistema autónomo (32). El análisis estructural de estas regiones confirmó una reducción en las conexiones en el sistema límbico, específicamente, reducción en la región de la amígdala izquierda, en ambos hipocampos, giro parahipocampal y en el putamen derecho (32). Estas diferencias anatómicas encontradas en la estructura del sistema límbico son cruciales en el control menos efectivo de las emociones, función cognitiva y sistema nervioso autónomo en pacientes con ST.

Por lo tanto, estudiar detalladamente el Síndrome de Takotsubo implica describir: 1. La respuesta aferente desencadenada por la presencia de un estímulo estresor, es decir, las vías que inducen cambios estructurales y funcionales de regiones cerebrales encargadas de producir una respuesta de lucha-huída y 2. La respuesta eferente, es decir, los cambios desencadenados en órganos efectores que producen una respuesta adaptativa en la función cardiovascular, muscular esquelética y pulmonar, que le permite al organismo protegerse contra cambios ambientales hostiles.

El estrés es una respuesta sistémica del organismo ante la presencia de cualquier tipo de amenaza externa (física, química, biológica, psicológica, etc..) con la finalidad de permitir la supervivencia del organismo. Esta respuesta fisiológica a cambios en el medio interno está mediada por el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso simpático (SNS) (33). El sistema límbico, neocorteza, médula espinal, formación reticular y tronco encefálico son estructuras anatómicas fundamentales en la respuesta al estrés, cuya activación produce entre otras cosas, una intensa

excitación en el eje *locus coeruleus* adrenomedulina y eje hipotálamo- hipófisis-adrenocortical (HPA) (33).

El sistema nervioso central está organizado de tal manera que forma un entramado interconectado y complejo conformado por regiones corticales y subcorticales como la corteza insular, la corteza cingulada medial y anterior, amígdala, corteza prefrontal ventral medial, formación hipocampal y el hipotálamo (34). A través de sus proyecciones con las estructuras límbicas y centros medulares responsables de las vías aferentes y eferentes del sistema nervioso periférico, esas regiones son capaces de integrar las funciones cerebrales superiores y emocionales (34).

La corteza insular es el principal regulador de la respuesta autonómica cortical (34), y a través de sus proyecciones a la amígdala, corteza cingulada anterior y el hipocampo, modulan la respuesta cardíaca (34).

El locus coeruleus es una estructura que se sitúa en el área posterior de protuberancia anular en el piso del cuarto ventrículo y es el principal sitio donde se encuentran las neuronas noradrenérgicas en el tronco encefálico (33), recibe señales aferentes desde la amígdala, hipotálamo y giro cingulado, y está relacionado con las emociones y el estado de alerta durante el estrés (33). La activación del locus coeruleus induce la secreción de noradrenalina por las células cromafines de la médula adrenal (33).

Por lo tanto, se podría pensar que la disfunción del sistema límbico puede estar involucrada en la hiperactivación del sistema nervioso simpático, y que en el contexto del Síndrome de Takotsubo, se podría deducir que las regiones cerebrales responsables en la integración y procesamiento de la respuesta autonómica y límbica estarían implicadas en su fisiopatología. En un estudio realizado por la *European Heart*

Journal en 2019, en el que estudiaron las conexiones funcionales en pacientes con ST y en pacientes sanos, a través de imágenes de RMN cerebral (35), demostró que los pacientes con ST tienen una disminución en la conectividad funcional de las redes parasimpáticas y simpáticas en comparación con los controles (35).

2.1. Tipos de estresores

Los estresores son cambios en el medio interno que desencadenan una respuesta adaptativa. Estos pueden ser físicos o psicológicos. Los estresores físicos son aquellos que desencadenan cambios fisiológicos como hemorragias, infecciones, mientras que los estresores psicológicos son estímulos que se perciben bajo condiciones anticipatorias. Cuando la situación es percibida como amenazante, el cerebro activa varios circuitos neuronales que mantienen la integridad fisiológica a pesar de la exposición a condiciones adversas. Como los estresores pueden ser de naturaleza diferentes, físicos y/o psicológicos, los circuitos neuronales activados también son diferentes, dado que son activados por distintas redes neuronales.

2.1.1. Estresores psicológicos

Es importante distinguir entre los tipos de estresores que desencadenan una respuesta anormal del sistema nervioso simpático y del sistema nervioso simpático cardíaco y con ello, disfunción miocárdica. Específicamente en el ST, se ha reconocido la relación entre eventos emocionales con la patogénesis de la enfermedad, distinguiendo el ST causado por emociones negativas (síndrome de corazón roto) como la muerte de un ser querido, recibir malas noticias (diagnóstico de una enfermedad grave, cáncer, divorcio de hijos o familiares cercanos), relaciones conflictivas, hablar en público, problemas financieros o presenciar accidentes) y emociones positivas (síndrome de corazón feliz), como fiestas sorpresas, ganarse la lotería, entre otros... De ahí, que se reconozca la presencia de las enfermedades neuropsiquiátricas como factores predisponentes del Síndrome de Takotsubo como lo son trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y depresión y el trastorno de estrés postraumático.

Los estudios por imágenes de Resonancia Magnética funcional (fMRI) durante estrés psicológico han mostrado que el SNC responde a emociones negativas a través de diferentes niveles de activación cerebral: Cambios en la actividad local de regiones cerebrales, cambios en la comunicación entre regiones cerebrales y una red de áreas anatómicas y funcionalmente interconectadas de acuerdo con contexto y a la percepción individual de estrés (36).

Las conexiones cerebrales incluyen el tronco encefálico y regiones subcorticales, como la amígdala, hipotálamo, hipocampo, tálamo, la corteza prefrontal, especialmente corteza prefrontal medial, corteza cingulada (ACC) y la ínsula (corteza insular) (36). Las estructuras como la amígdala, hipotálamo e hipocampo son consideradas como parte del sistema límbico, donde ocurre la evaluación de las emociones (36). Este sistema está estrictamente conectado con la corteza prefrontal, formando un circuito cortico-límbico, asociado con la conciencia inicial de estresores psicológicos y participa en la regulación de la respuesta cardiovascular autónoma (36). Las emociones se inician, moldean y almacenan en estas regiones cerebrales corticales y subcorticales. Los estímulos ambientales son procesados por el tálamo que tiene conexiones funcionales con regiones corticales y límbicas (36).

2.1.1.1. La amígdala

La amígdala es la principal estructura cerebral involucrada en la interpretación de estímulos ambientales relevantes e integración de la información emocional con otras regiones cerebrales (36). Se encarga de extraer memoria de largo plazo desde experiencias pasadas a través de proyecciones al hipocampo y ACC, modelando así las emociones, y permitiendo evaluar el significado de un estímulo ambiental para desarrollar una respuesta apropiada al estrés (36). De igual manera, regula la actividad del sistema nervioso autónomo y el eje HPA a través de proyecciones eferentes a áreas cortico-límbicas (36). Las proyecciones de la corteza prefrontal sobre la amígdala establecen un control inhibitorio, que ocurre en condiciones fisiológicas. Sin embargo,

en trastornos relacionados con el estrés, la corteza prefrontal ejerce un efecto contrario (excitatorio) sobre la amígdala, es decir, la retroalimentación negativa que ejerce la corteza prefrontal desaparece (36)

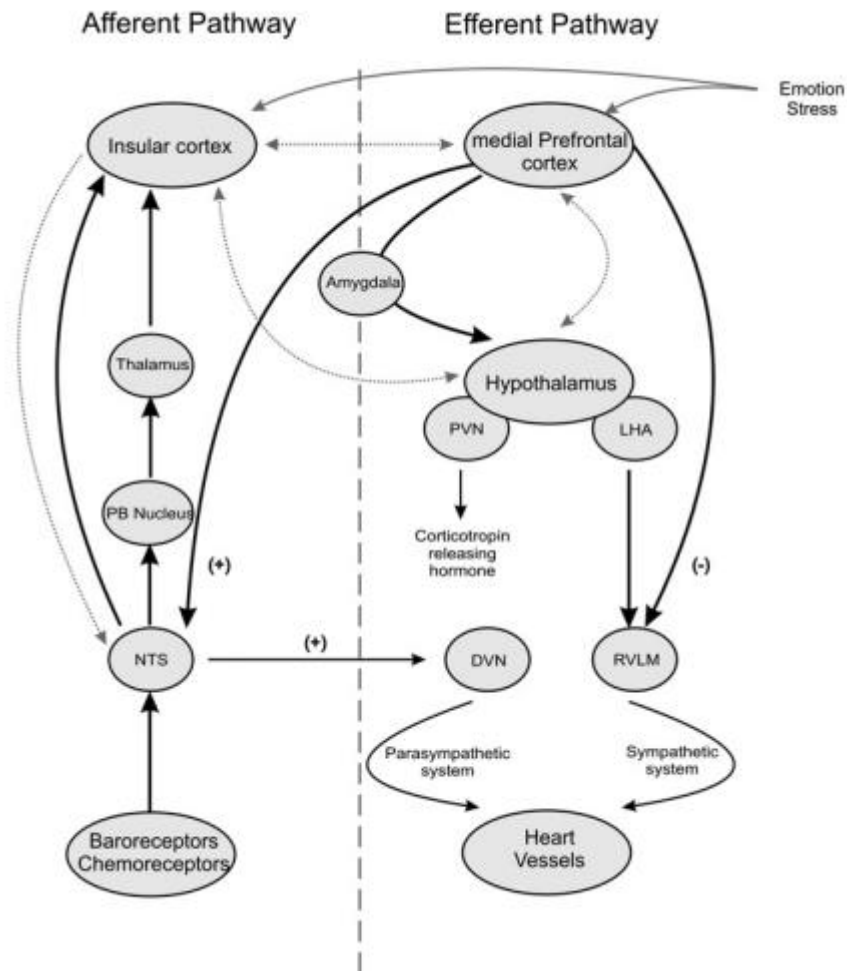
2.1.1.2. El hipotálamo

El hipotálamo integra señales aferentes autonómicas desde el tronco encefálico con influencias de áreas límbicas corticales y subcorticales relacionadas con la evaluación y la memoria (36). En la respuesta autonómica al estrés emocional está involucrado el hipotálamo, a través del núcleo paraventricular, el cual es el principal efector de la respuesta al estrés endocrino, induciendo la secreción de hormona liberadora de corticotropina y activando, así, al eje HPA (36). Las regiones corticales como corteza prefrontal (PFC) y ACC juegan un rol importante en la evaluación cognitiva apropiada de emociones negativas, percepción individual, habilidad de cambiar entre estrategias alternativas de control emocional, así como respuesta simpática y parasimpática a estímulos ambientales (36).

2.1.1.3. La ínsula

La ínsula es una estructura que integra el sistema autonómico y el límbico (36), por lo que está involucrada en la función de retroalimentación visceral-sensorial, inflamatoria y neuroendocrina (36). También, regula la función cardíaca, siendo la subregión ventral posterior la que ejerce un control simpático, mientras que la región dorsal anterior e izquierda proporciona control parasimpático (36). El estrés emocional agudo induce cambios en el control autónomo del sistema nervioso, de modo que la liberación de catecolaminas plasmática conduce a un aumento en el riesgo de arritmias (36). En la figura 2-1 se detallan las principales estructuras cerebrales encargadas de desencadenar una respuesta al estrés psicológico.

Figura 2-1: Mecanismo de respuesta a estrés psicológico.



NTS: núcleo del tracto solitario; núcleo PB (parabraquial); PVN: núcleo paraventricular; LHA: área hipotalámica lateral; DVN: núcleo vagal dorsal; RVLM: médula lateral rostroventral.

2.1.2. Estresores físicos

Los estresores físicos están relacionados con actividades físicas (como deportes), condiciones médicas como falla respiratoria aguda (asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada (EPOC), pancreatitis, colecistitis, neumotórax, sepsis, traumatismos, quimioterapia y radioterapia; procedimientos quirúrgicos como cesárea, hipotermia, abuso de cocaína, alcohol u opioides (2), condiciones del sistema nervioso central como traumatismo craneoencefálico, ictus,

migraña, hemorragia intracerebral o epilepsia (2), el uso de fármacos como catecolaminas o simpaticomiméticos, por ejemplo, durante test electrofisiológicos (isoproterenol o adrenalina), test de estrés con dobutamina, o β agonistas para uso en pacientes con crisis asmática o EPOC (2).

Los estresores físicos desencadenan una respuesta al estrés que regula las funciones vitales a través de la activación del hipotálamo y tronco encefálico. Cuando se da el proceso inicial de reconocimiento de condiciones físicas estresantes por el tronco encefálico como dolor, inflamación o cambios en condiciones de temperatura, las neuronas preganglionares y posganglionares autonómicas del núcleo paraventricular son activadas, además del núcleo del tracto solitario (NTS) y el hipotálamo dorsomedial (DMH) desencadenando respuestas en los sistemas efectores, SNS y HPA.

2.2. Vías de respuesta al estrés

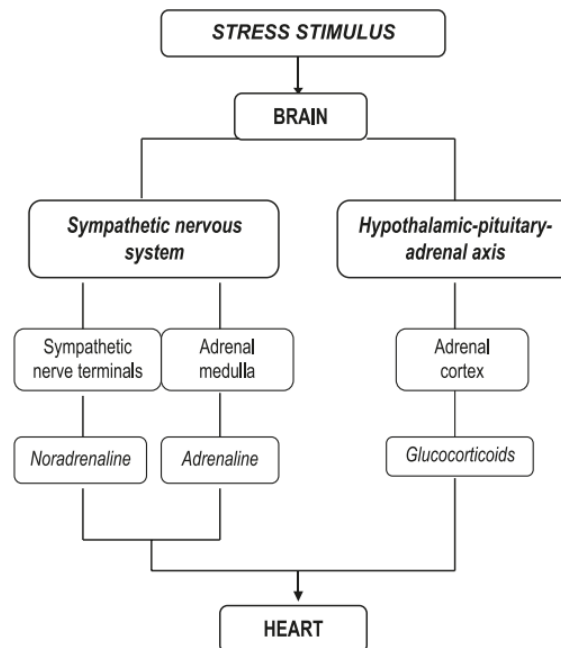
Los estímulos físicos o psicológicos que amenazan la vida o que son percibidos como tal (estresores) inducen una respuesta sistémica al estrés, que es una respuesta adaptativa central, integrada y controlada, que permite el mantenimiento de la homeostasis (37). Se conocen 2 estructuras fundamentales en la ejecución de la respuesta fisiológica al estrés: 1. Eje hipotálamo hipófisis adrenal (HPA); 2. El sistema nervioso simpático (SNS). El sistema renina angiotensina aldosterona está involucrado, unido a la regulación del volumen sanguíneo y de la presión arterial (37).

Para que el organismo genere una respuesta a un estímulo estresor el primer paso del proceso es la identificación del estresor, para ello actúa el núcleo paraventricular, que es una estructura que se encuentra en el hipotálamo y promueve la activación de HPA y SNS. La liberación de noradrenalina desde nervios periféricos

y adrenalina desde médula adrenal está acoplada con una disminución de la actividad del sistema nervioso parasimpático, lo cual podría contribuir a un desbalance autonómico, en condiciones patológicas (37).

La primera vía de respuesta activada por estructuras del SNC son los nervios simpáticos, que descienden a través de la médula espinal craneal y sacra (33). Las neuronas simpáticas preganglionares se encuentran ubicadas en la columna lateral entre T1 y L2. Estas neuronas forman sinapsis con neuronas posganglionares, que inervan el miocardio y la circulación coronaria a lo largo de los vasos epicárdicos (33). Estas terminaciones nerviosas simpáticas cardíacas activan los receptores α y β adrenérgicos permitiendo la liberación de noradrenalina al espacio sináptico (33). En la figura 2-2 se detalla las principales vías efectoras que desencadenan la respuesta al estrés.

Figura 2-2: Eje cerebro- corazón.



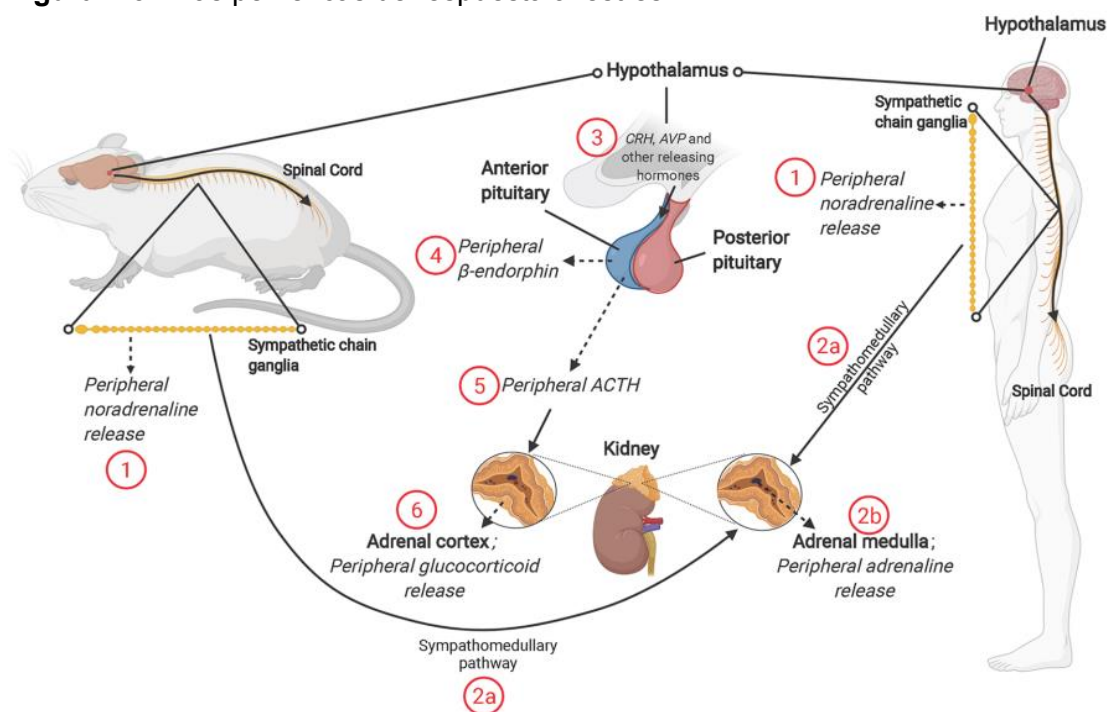
Tomado de Adameova et al.

El estrés también está regulado por el eje hipotálamo hipófisis adrenal (HPA), el cual comprende el hipotálamo, la hipófisis y la corteza adrenal (33), y cuya respuesta final involucra la síntesis y liberación de cortisol. El cortisol, es la principal hormona del estrés, puede actuar en múltiples tejidos, incluyendo el cerebro, y sus funciones combinadas con el SNS, promueven la síntesis y secreción de adrenalina y noradrenalina en la médula adrenal.

El sistema de respuesta al estrés está estrechamente controlado. El estrés crónico y prolongado lleva a la estimulación crónica de HPA, que estimula regiones cerebrales adicionales incluida la amígdala y bulbo raquídeo y conduce a una hiperestimulación del núcleo paraventricular (PVN) (35). Las neuronas hipotalámicas son estimuladas para sintetizar la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina (AVP). En la unidad hipotálamo- hipófisis del eje, la hormona liberadora

de corticotropina se libera en el sistema porta hipofisario, con la consecuente secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El aumento de ACTH estimula a las células de la corteza suprarrenal para liberar glucocorticoides y andrógenos suprarrenales (37), los cuales dependen de la especie, siendo el cortisol el liberado en humanos y corticosterona en roedores (37). En la figura 2-3 se detalla la activación de las diferentes vías periféricas de respuesta al estrés, las cuales se explican a continuación (37): La exposición a un estresor desencadena la respuesta del SNS y el eje HPA. El SNS libera noradrenalina desde los nervios espláncnicos (1) y adrenalina desde la médula suprarrenal a través de la vía simpático medular (2a). La activación del eje HPA induce la liberación de CRH y otras hormonas como AVP (3), que actúan sobre la hipófisis anterior, provocando la liberación de β -endorfina (4) y ACTH (5), que actuando sobre la corteza suprarrenal promueven la síntesis y liberación de glucocorticoides (6).

Figura 2-3: Vías periféricas de respuesta al estrés.



Tomado de Helman et al (37).

2.3. Sistema nervioso simpático cardíaco

2.3.1. Receptores adrenérgicos

La adrenalina y la noradrenalina ejercen sus acciones a través de su interacción con la familia de receptores α y β adrenérgicos, que son receptores acoplados a proteína G con 7 dominios transmembrana, un dominio extracelular N-terminal y un dominio intracelular C-terminal (38). Se han identificado 9 subtipos de adrenoreceptores: α_{1a} , α_{1b} , α_{1d} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} y β_1 - β_3 . Estos receptores se localizan en el músculo liso, músculo cardíaco y en glándulas dianas de efectores autonómicos (38).

La mayoría de los adrenorreceptores α_1 están acoplados a la proteína G_q/G_{11} , que activan la fosfolipasa C, permitiendo la formación de inositol 1,4,5 trifosfato (IP3), y diacilglicerol (DAG), que movilizan las reservas de calcio intracelular y activan la proteína quinasa C (PKC) por lo que, en muchas sinapsis, la activación de receptores α_1 adrenérgicos desencadena una respuesta excitatoria en la neurona postsináptica (38). En contraste, los receptores α_2 adrenérgicos activan la proteína G_i/G_o que inhibe la adenilato ciclasa y estimulan la actividad de la fosfolipasa A2, disminuyendo los niveles de cAMP (38). Todos los receptores β adrenérgicos actúan por medio de proteínas G_s , activando la adenilato ciclasa y, en consecuencia, aumentando los niveles de cAMP (38). Los receptores α_1 adrenérgicos son ubicuos, mientras los receptores α_2 predominan en el músculo liso del tracto gastrointestinal, en vasos sanguíneos y en terminaciones nerviosas autónomas. Los receptores β_1 adrenérgicos se localizan principalmente en el corazón, las células yuxttaglomerulares renales mientras los β_2 se encuentran en el epitelio ciliar, en el músculo liso bronquial, en el músculo liso de la vasculatura y en el músculo esquelético (38).

2.4. Respuesta fisiológica al estrés

2.4.1. Rol del sistema nervioso simpático

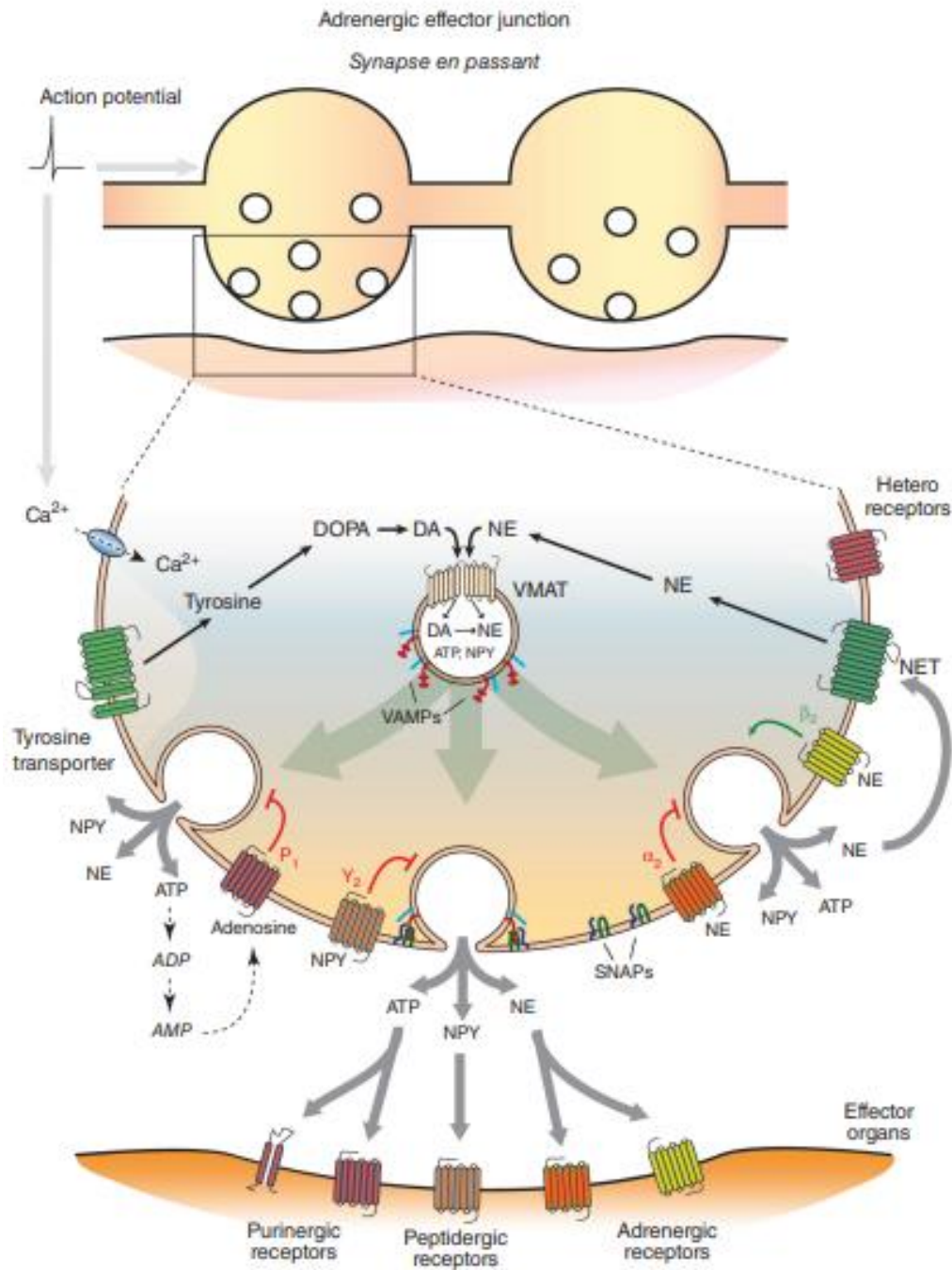
Las señales de salida cortico-límbicas en respuesta a exposición a estrés convergen en áreas subcorticales, principalmente NTS de la médula y el hipotálamo, las cuales establecen conexiones sinápticas directas con neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. El NTS recibe aferencias desde hipotálamo y de barorreceptores y quimiorreceptores periféricos, modulando las inervaciones simpáticas y parasimpáticas, permitiendo que fibras eferentes autonómicas preganglionares establezcan sinapsis con fibras posganglionares del corazón y la vasculatura (36).

El sistema nervioso simpático directamente inerva el miocardio, las arterias coronarias y sistema de conducción. El corazón está bajo el control dual, a través de terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas, regulando, de esta manera, el tono arterial, y actuando directamente sobre la célula muscular vascular e interviniendo en la liberación de NO desde el endotelio (36). Los nervios simpáticos estimulan los receptores β_1 adrenérgicos que ejercen efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, y receptores α_1 adrenérgicos, que inducen vasoconstricción y un incremento en la presión sanguínea (36). La exposición a un estresor produce un incremento inmediato de la actividad del sistema nervioso simpático, con liberación de catecolaminas, adrenalina, noradrenalina a la circulación y una reducción en el control parasimpático (36).

Las catecolaminas desencadenan respuestas en todos los tejidos, y por lo tanto, regulan múltiples procesos fisiológicos. Son sintetizadas desde un aminoácido precursor, la tirosina (39), cuyas fuentes principales son la dieta y la hidroxilación del aminoácido fenilalanina en el hígado (39). La tirosina, una vez en las células cromafines y terminaciones nerviosas simpáticas es convertida a dihidroxifenilalanina

(DOPA) por una enzima citoplasmática soluble hidroxilasa de tirosina (TH) (39). DOPA es convertido a dopamina (DA) por una enzima no específica, L aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD); una vez formada, la DA es transportada desde citoplasma hasta las vesículas sinápticas por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT), donde es almacenada y convertida en noradrenalina (NA) por la enzima β - dopamina hidroxilasa (DBH), que se encuentra en sus formas soluble o unida a la membrana (39). La NA es convertida a adrenalina (ADR) por la enzima citoplasmática feniletanolamina N metiltransferasa (PNMT) (39), y luego es transportada a otras vesículas sinápticas donde es almacenada hasta su liberación por exocitosis (38). En la figura 2-4, se detalla gráficamente el mecanismo de síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas.

Figura 2-4: Síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas.



Tomado de Wehrwein et al (38).

Las catecolaminas son almacenadas en vesículas en las neuronas catecolaminérgicas. Los axones de neuronas posganglionares simpáticas tienen múltiples sitios que contienen grandes cantidades de esas vesículas sinápticas, y cada uno de ellos son sitios en los cuales la NE puede ser liberada por excitación (38). Una

vez ocurre el potencial de acción en terminaciones nerviosas, hay flujo de entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, desencadenando la fusión de las vesículas con la membrana y la liberación de NE y otras catecolaminas; una vez liberadas, interaccionan con los receptores adrenérgicos en la membrana de las neuronas postsinápticas, y son recicladas a través de endocitosis (38).

La eliminación de la NE de la hendidura sináptica puede ocurrir ya sea a través de la unión con adrenorreceptores postsinápticos para ejercer funciones en tejidos y órganos diana, a través de la unión de adrenorreceptores presinápticos para modular la liberación del neurotransmisor, por medio de la recaptación hacia neuronas presinápticas o la degradación enzimática (38). Una vez ocurre la exocitosis, la NE difunde a través del transportador de NE (NET) a las terminaciones nerviosas presinápticas en contra de un gradiente de concentración, que está mediado por cotransporte de Na^+ y Cl^- , siendo el gradiente de Na^+ regulado por la ATPasa Na^+/K^+ (38). La degradación enzimática de NE se lleva a cabo a través de 2 enzimas clave: monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), las cuales se encuentran distribuidas en el hígado, riñones y músculo liso (38)

2.4.2. Eje hipotálamo- hipófisis- adrenal (HPA)

El eje hipotálamo- hipófisis- adrenal es generalmente considerado uno de los principales efectores del sistema de respuesta al estrés a través de la liberación de glucocorticoides, cortisol en humanos y corticosterona en roedores (40), que contribuye a restaurar homeostasis, y promueve el afrontamiento de un estímulo inicial a través de una serie de acciones del SNC y sistema nervioso periférico (SNP), aumentando la gluconeogénesis, la utilización de sustratos energéticos que permiten el ejercicio, el tono cardiovascular y disminuyendo la alimentación y el apetito, mientras optimiza la función cognitiva a través del incremento de la perfusión cerebral y utilización cerebral de glucosa (40).

El núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) sintetiza oxitocina, vasopresina y hormona liberadora de corticotropina (CRH). La hipófisis posterior almacena oxitocina y vasopresina (41). Cuando la CRH alcanza la hipófisis anterior por medio sistema portal hipofisario, estimula las células corticotropas para sintetizar y liberar hormona adrenocorticotropica (ACTH) (41), la cual actúa en la corteza de la glándula adrenal, donde es responsable de la síntesis y secreción de glucocorticoides (41), promoviendo la movilización de los depósitos de energía (36). En condiciones normales, la liberación de cortisol es pulsátil, mientras que, durante estados de estrés, la frecuencia y amplitud de secreción aumentan considerablemente (36).

Los glucocorticoides son moléculas que atraviesan fácilmente la membrana celular y son liberadas al torrente sanguíneo para ejercer sus funciones en múltiples células. Aunque actúan en muchas células, los glucocorticoides ejercen sus efectos principalmente a nivel cerebral a través de su unión con 2 tipos de receptores: los receptores de glucocorticoides (GR) y los receptores de mineralocorticoides (MR), induciendo efectos genómicos y no genómicos (41).

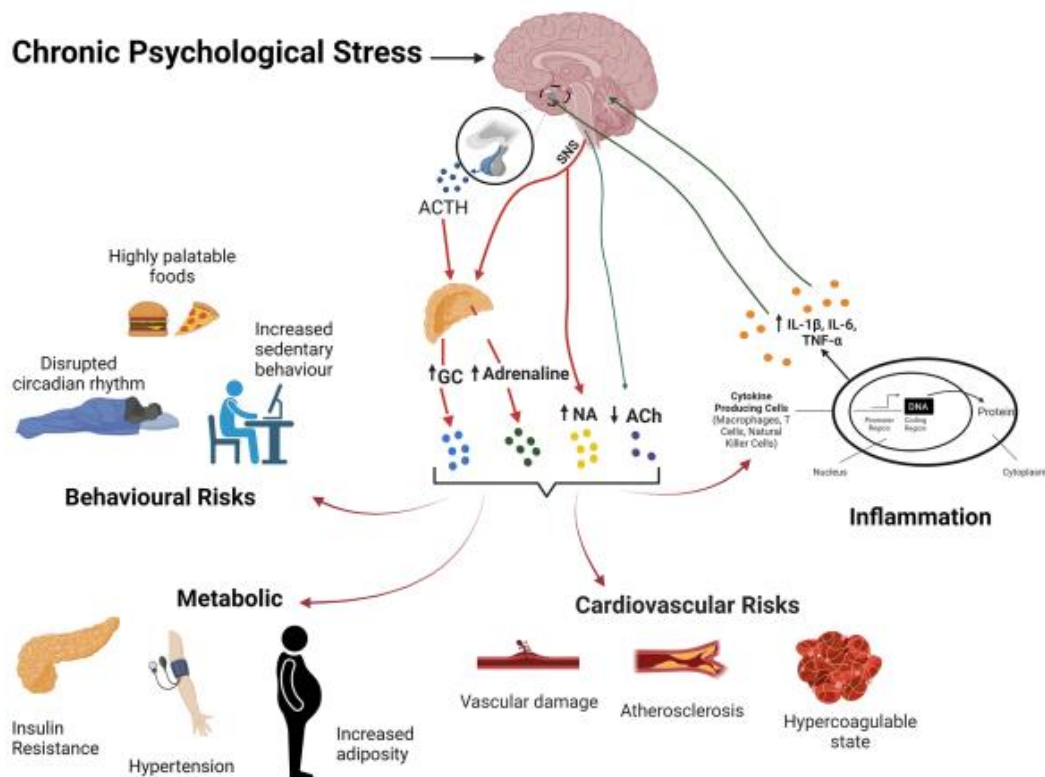
Después de la activación del eje HPA, los mediadores de estrés operan en un circuito de retroalimentación y regulan diferentes estructuras cerebrales para restaurar la homeostasis (41).

2.5. Respuesta patológica al estrés

La complejidad del sistema de respuesta al estrés no se debe solo a la neuroanatomía y a las moléculas mediadoras, sino a su estricto mecanismo de regulación, ya que, si el tiempo de respuesta al estrés es inapropiado, la actividad aberrante del eje HPA conlleva a estados patológicos (41). Después de horas a días de exposición a un estímulo estresor, es posible observar cambios estructurales de áreas límbicas corticales, que están relacionados con el desarrollo de ansiedad

probablemente, por hipertrofia de amígdala, déficit de aprendizaje por daño en estructura de corteza prefrontal e hipocampo (41).

Figura 2-5: Consecuencias de la exposición crónica a un estímulo estresor



Tomado de Helman et al (37).

Como se observa en la figura 2-5, en el estrés crónico, el eje HPA y la actividad de SNS incrementan la entrega de oxígeno a través de procesos catabólicos, liberando sustratos de energía como glucosa, aminoácidos, glicerol y ácidos grasos. Sin embargo, la actividad prolongada puede conllevar a obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y síndrome metabólico (37). El estrés psicosocial es un factor de riesgo significativo para la obesidad asociado con un incremento de adiposidad, redistribución de tejido graso y acumulación de grasa abdominal (37). Un incremento marcado en los niveles de glucocorticoides induce acumulación de grasa visceral por incremento en la recaptación de grasa en la dieta e hidrólisis de triglicéridos en la circulación; estimulan

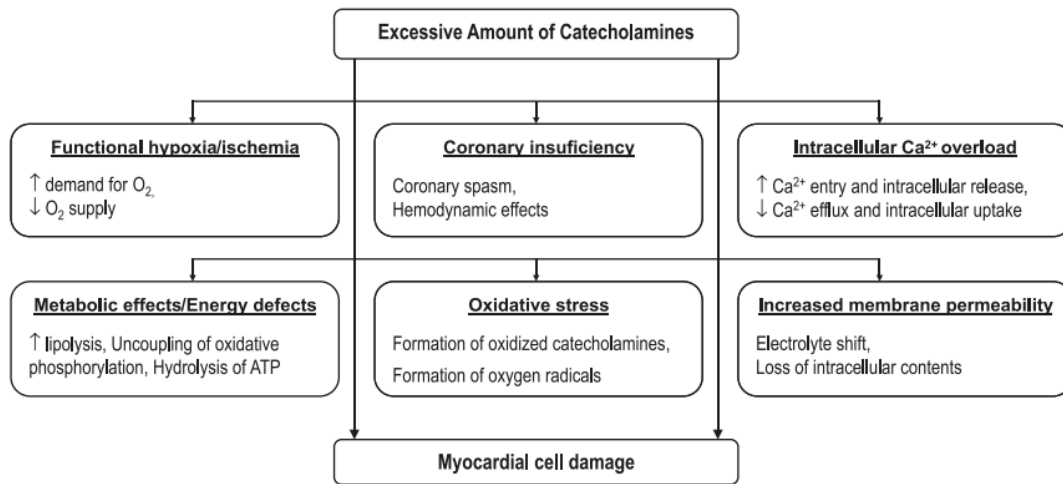
la gluconeogénesis, favoreciendo la resistencia a la insulina (37). De igual manera, la vasoconstricción mediada por el sistema nervioso simpático puede antagonizar el control glucémico dependiente de insulina dado que provoca la reducción de flujo sanguíneo tisular, contribuyendo al desarrollo de resistencia a la insulina (37).

Ocurre también disfunción endotelial y remodelado vascular anormal, efectos que incrementan la resistencia vascular y un desbalance entre la entrega y demanda de oxígeno local, hipertensión arterial, aterosclerosis y desarrollo de eventos coronarios agudos (37). Por otro lado, ocurre activación excesiva del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), que incrementa la sensibilidad arterial a la angiotensina, promoviendo estados de inflamación y disfunción endotelial (37). El RAAS, a su vez, también es influenciado por la actividad simpática aumentando la disfunción endotelial, inflamación y estrés oxidativo (37).

La respuesta patológica al estrés no solamente está determinada por el tiempo de duración de la exposición al estresor, sino también por la hiperreactividad del sistema nervioso simpático, es decir, la presencia de un estresor agudo ya sea físico o psicológico, podría desencadenar una respuesta excesiva en sujetos con cierta predisposición, que conduce a la liberación excesiva de catecolaminas. En la figura 2-6 se describen los diferentes mecanismos inducidos por un exceso de catecolaminas que desencadenan daño miocárdico. Las catecolaminas aumentan la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción miocárdica, y, consecuentemente, el trabajo cardíaco, aumentando la demanda de oxígeno (42). Por otro lado, desencadena espasmo coronario que resulta en una disminución del flujo sanguíneo coronario (42). Estos factores conllevan a un aumento en la demanda y una disminución de la suplencia de oxígeno, que produce hipoxia e isquemia (42). Igualmente, ocurren alteraciones metabólicas principalmente alteraciones en la movilización de grasa y acumulación de ácidos grasos libres, que induce desacoplamiento mitocondrial, dado la capacidad de los ácidos grasos libres de alterar la fosforilación oxidativa, incrementando el consumo de oxígeno y disminuyendo las reservas de alta energía, produciendo así estrés oxidativo (42). La disminución en las reservas de energía se ha asociado con un aumento en la recaptación de Ca^{2+} y una sobrecarga en el contenido

de Ca^{2+} citoplasmático, que ocasiona daño en la fosforilación oxidativa mitocondrial, induce anomalías mecánicas y eléctricas, y activa mecanismos de muerte celular (42).

Figura 2-6: Mecanismos de injuria miocárdica inducido por un exceso de catecolaminas



Tomado de Adameova et al (42).

3. Capítulo 3

Péptidos natriuréticos

Los estudios realizados en las últimas décadas han apoyado la hipótesis de que el corazón, no solamente ejerce una función mecánica, sino que también tiene una función endocrina, es decir, que además de ser una bomba mecánica, sintetiza hormonas, generando cambios en otros órganos (función endocrina) y/o efectos locales (efectos paracrinosa/autocrinosa), así participando en procesos de homeostasis y metabolismo cardiovascular (43). Se denominan cardiocinas a las proteínas sintetizadas por los cardiomiocitos, fibroblastos cardíacos, células endoteliales y células musculares lisas, y, específicamente, cardiomiocinas, a los péptidos derivados de cardiomiocitos.

Dada la diversidad bioquímica de las hormonas cardíacas, se puede afirmar que todas cumplen las siguientes características: 1. Son sustancias sintetizadas y secretadas desde las células cardíacas y liberadas al sistema circulatorio; 2. Su síntesis, secreción y niveles circulantes son altamente reguladas en respuesta a la demanda cardíaca externa o a la alteración de la función cardíaca; 3. Actúan a través de receptores específicos y activan mecanismos de señalización que inducen funciones biológicas distintas y dependiente de los tejidos diana donde actúan (44).

Comparada con el tejido adiposo, hígado, y músculo, la función endocrina del corazón es menos entendida, con una cantidad pequeña de hormonas identificadas y estudiadas (44). Las hormonas sintetizadas por el corazón mejor estudiadas son los péptidos natriuréticos, principalmente péptido natriurético auricular (ANP) y péptido natriurético cerebral (BNP), identificados hace aproximadamente 40 años (44), que desempeñan un papel importante en la regulación de presión arterial y natriuresis. Se han identificado otras moléculas como adrenomedulina, endotelina 1, cromogranina A y osteocrina (43).

La familia de péptidos natriuréticos (NPs) consta de un grupo de hormonas que son fundamentales en el control de la homeostasis vascular, renal, endocrina y cardiovascular (45). Se han descubierto 3 miembros principales: Péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP) y péptido natriurético tipo C (CNP). Cada miembro de la familia de NPs deriva de un gen distinto (45).

El ANP, péptido natriurético auricular, fue el primer miembro identificado, el cual fue descubierto entre 1983 y 1984 (46). Se le atribuyó actividad diurética y natriurética, por las observaciones de los extractos de tejido auricular (46). Pocos años después, se identificó el péptido natriurético cerebral, (BNP), aislado inicialmente en tejidos cerebrales de cerdo, en 1988; y el péptido natriurético tipo C, (CNP), también aislado del cerebro de cerdo (46). Actualmente se sabe, que ANP y BNP son producidos principalmente por el tejido cardíaco mientras que CNP es sintetizado en el sistema nervioso central (46), condrocitos y sistema cardiovascular (células endoteliales, cardiomiocitos y fibroblastos cardíacos) (43).

Asimismo, se ha identificado un cuarto miembro de familia de NPs, urodilatina, que es sintetizado y secretado por el túbulo distal de nefronas (43) y se encuentra distribuido únicamente en el sistema urinario. La urodilatina interactúa a través de vías paracrinas, con los canales de sodio sensibles a amilorida, promoviendo diuresis y natriuresis y participando en la regulación hidroelectrolítica (43).

3.1. Síntesis, metabolismo y liberación de péptidos natriuréticos

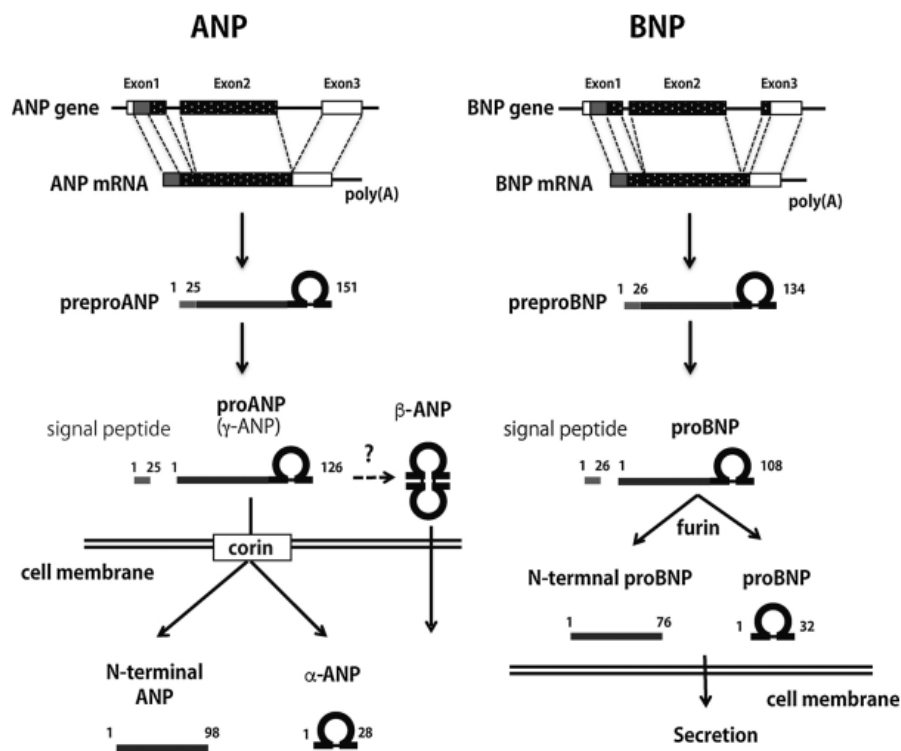
Los péptidos natriuréticos son sintetizados en forma de pro-hormonas, producidas principalmente por el tejido cardiovascular, renal y cerebral (43). Se caracterizan por una estructura en forma de anillo de 17 aminoácidos cerrada por un enlace disulfuro entre 2 cisteínas, conformación esencial para su actividad biológica (43), dado que en estudios en los que existe una alteración de esta estructura en anillo elimina completamente la actividad biológica de la molécula (45). El ANP y BNP son codificados por diferentes genes localizados en el mismo cromosoma, *nppa* y *nppb*, respectivamente (43).

El gen que codifica ANP contiene 3 exones, cuyo transcrito es traducido a un precursor de 151 aminoácidos, pre-proANP (46). Este pre-propéptido contiene una secuencia de péptidos señal de 25 aminoácidos, que luego es removida, dejando una molécula de 126 aminoácidos, proANP (γ -ANP) (46). β -ANP es un dímero antiparalelo de α -ANP que se ha aislado en pacientes con insuficiencia cardíaca, y cuyos mecanismos de regulación aún no han sido dilucidados (46). Estos proANP son clivados proteolíticamente y convertidos a ANP por una enzima transmembrana denominada corina durante su secreción, produciendo α -ANP, y la porción N- terminal de proANP, que son las principales formas detectables en plasma (47). Otro miembro importante en la cascada metabólica de los NPs es proproteína convertasa subtilisina/Kexina tipo 6 (PCSK6), que cliva y activa a la enzima corina (47). En estudios experimentales con ratones *corina* Knockout (KO) y *PCSK6* KO mostraron niveles bajos de ANP y desarrollaron hipertensión arterial, ya que se inhibe todo el procesamiento de ANP (47). La figura 3-1, ilustra el proceso de síntesis, metabolismo y liberación tanto de ANP como de BNP.

El BNP fue identificado por primera vez en 1988 a partir de tejidos cerebrales de cerdo, en donde mostró acciones natriuréticas, diuréticas e hipotensoras, luego se

identificó su secreción en el corazón humano (46). Las formas circulantes en el cerdo, rata y en humanos son péptidos de 26, 45 y 32 aminoácidos respectivamente (46), por lo que se reconoce que la secuencia de aminoácidos es diversa entre especies.

Figura 3-1: Síntesis, metabolismo y liberación de los péptidos natriuréticos.



Tomado de Nakagawa et al (46).

El gen que codifica BNP contiene 3 exones, como se muestra en la figura 3-1, cuyo transcrito es traducido a una secuencia de péptidos de 134 aminoácidos, pre proBNP, que luego es procesado a través de clivaje de la secuencia de péptidos señal de 26 aminoácidos para formar una molécula proBNP de 108 aminoácidos (45, 46). Más tarde, el proBNP es clivado a una molécula biológicamente activa de 32 aminoácidos, BNP y una porción N- terminal proBNP, que contiene 72 aminoácidos y es biológicamente inactiva, a través de la acción directa de una proteína convertasa localizada principalmente en la red trans-Golgi, la furina (46).

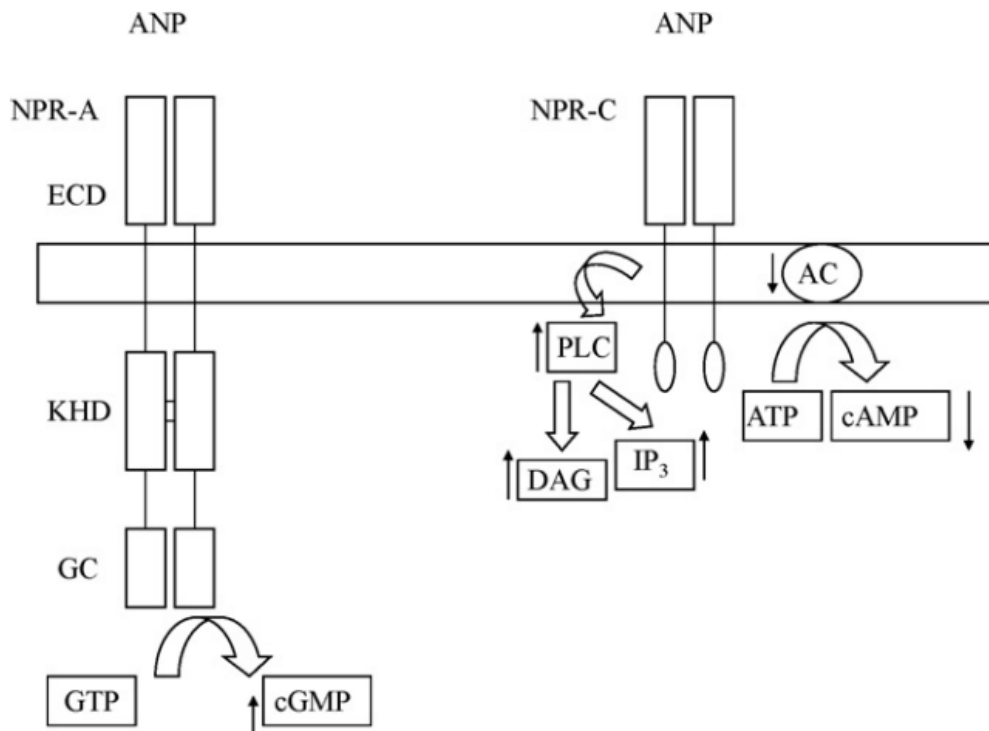
El CNP es sintetizado como una preprohormona, preproCNP de 103 aminoácidos y es clivada para formar un péptido de 53 aminoácidos a través de la acción de la proteasa furina; su procesamiento posterior da lugar a un péptido biológicamente activo de 22 aminoácidos (45).

3.2. Estructura de los receptores de péptidos natriuréticos

La acción de los péptidos natriuréticos depende de la expresión e interacción con receptores de unión a péptidos natriuréticos denominados por las siglas NPR. Se han identificado 3 tipos de receptores que interactúan con NPs: receptor de péptido natriurético A (NPR-A o guanilil ciclasa -A, GC-A), NPR-B (GC-B) y NPR-C, este último también denominado receptor de aclaramiento. Estos receptores presentan variabilidad en la especificidad de la unión al ligando, actividad guanilato ciclasa y en los mecanismos de transducción de señales (45). Así, ANP y BNP interactúan con NPR-A mientras que CNP se une principalmente a NPR-B (45). Los 3 NPs se unen a NPR-C, el cual no tiene dominio catalítico GC, por lo que no presenta actividad guanilato ciclasa. Por lo tanto, la unión potencial de NPs a los tres receptores sería: NPR-A= ANP>BNP>CNP; NPR-B= CNP>ANP>BNP; NPR-C= ANP>CNP>BNP (43).

Los receptores NPR-A y NPR-B están compuestos por 4 dominios: un segmento extracelular de aproximadamente 450 aminoácidos, que cumple la función de reconocimiento y unión del ligando, los NPs; un segmento transmembrana pequeño y una región intracelular de 570 aminoácidos compuesto por un dominio quinasa homólogo o pseudo quinasa (KHD), un dominio dímero y un dominio de actividad guanilil ciclasa que es carboxilo terminal, responsable de la síntesis de GMP cíclico, el segundo mensajero de los péptidos natriuréticos (43, 45). En la figura 3-2, se ilustra la estructura de los receptores de péptidos natriuréticos y sus respectivos dominios.

Figura 3-2: Estructura de los receptores de péptidos natriuréticos.



ECD: segmento extracelular. KHD: Dominio quinasa homólogo. GC: dominio guanilil ciclasa.
Tomado de De Vito et al.

El receptor NPR-C está presente en los riñones a nivel vascular y glomerular, en la pared vascular, en la corteza suprarrenal, corazón, placenta, pulmones y cerebro (43). El dominio extracelular es un 30% similar al de NPR-A y NPR-B pero este receptor contiene únicamente 37 aminoácidos intracelulares sin dominio GC, pero con una potencial función de señalización (43).

Basado en modelos cristalográficos, dos cadenas de polipéptidos de NPR-A son necesarias para activar el receptor (45). A su vez, la porción transmembrana de los receptores NPR funcionan como homodímeros y la dimerización de la región del NPR-A localizada entre la proteína-KHD y el dominio catalítico GC, forma una

estructura en hélice alfa anfipática (45). Una vez el ligando se une a la porción extracelular del receptor, ambos tanto NPR-A como NPR-C, son internalizados y distribuidos a compartimentos subcelulares (45).

Existen dos mecanismos principales involucrados en la eliminación de los péptidos natriuréticos: 1. un mecanismo celular de internalización del complejo ligando-receptor con la hidrólisis del NP y el reciclaje del receptor a la superficie celular y 2. Mecanismo enzimático a través del clivaje de los NPs por acción de una enzima proteolítica, la neprilisina (NEP) (43). Estudios recientes sugieren que existen otras proteasas que aclaran los péptidos natriuréticos, como meprina A, que actúa sobre la porción N terminal de BNP y que podría ejercer acciones en conjunto con NEP para degradar BNP (43).

La endocitosis y el secuestro intracelular del NPR-A involucran una serie de pasos secuenciales a través de los cuales el complejo ligando-receptor es eventualmente internalizado, secuestrado, redistribuido y degradado en los lisosomas (45). Sin embargo, no todos son degradados, algunos de estos complejos son reciclados de vuelta hacia la membrana plasmática y el ligando es liberado al exterior de la célula mientras el receptor queda anclado a la superficie celular (45).

El ANP muestra un índice de aclaramiento rápido en la circulación, observándose una vida media en estudios con animales experimentales entre 0.5 a 3.5 minutos y en humanos entre 2 y 2.5 minutos (45), que es comparable con la vida media de otras hormonas vasoactivas como la angiotensina II y vasopresina (47). BNP es el péptido natriurético que tiene la vida media más larga, alrededor de 23 minutos, mientras que CNP tiene una vida media de 2 a 3 minutos (45, 47).

A nivel celular, el estiramiento de la pared miocárdica es el estímulo predominante de la liberación de BNP en las aurículas y ventrículos, ya sea por acción directa o a través de factores paracrinos locales como la endotelina-1, NO y la angiotensina II (48).

El ANP es liberado por incremento en la presión auricular transmural mientras que la liberación de BNP está modulada por la sobrecarga de volumen y de presión (48). Además, la inducción genética de ANP es lenta (días), permitiendo que una vez formado, el ANP pueda ser almacenado lentamente en gránulos y periódicamente liberado. Cuando se compara con BNP, la transcripción genética de BNP ocurre más rápidamente (horas) después del incremento en el estiramiento de la pared miocárdica, por lo que una vez formado, BNP no es almacenado, sino que es liberado en ráfagas (48). Entonces, ¿Cómo una señal mecánica es traducida en una señal hormonal que induce la síntesis y liberación de estos péptidos? El mecanismo se describe a continuación:

La hipótesis de que la liberación de los péptidos natriuréticos es consecuencia de un estiramiento de la pared miocárdica fue considerada después de estudios in vitro e in vivo, como el de Lang et al, el cual mostró que ANP es secretado en corazones de rata aislados en respuesta a cambios en la presión auricular (49); otros estudios sugirieron que ANP es regulado por la distensión auricular y que la inervación cardiaca no es necesaria para la secreción de NPs (49).

El proceso de secreción de ANP involucra una serie de 4 pasos definidos, desde la interpretación de un estímulo mecánico hasta la síntesis de segundos mensajeros que generan una respuesta fisiológica: 1. Transducción de la señal mecánica por la membrana celular 2. Integración de mensajeros intracelulares, 3. Proceso de almacenamiento, tráfico y liberación de péptidos y 4. Transporte en el líquido extracelular (49).

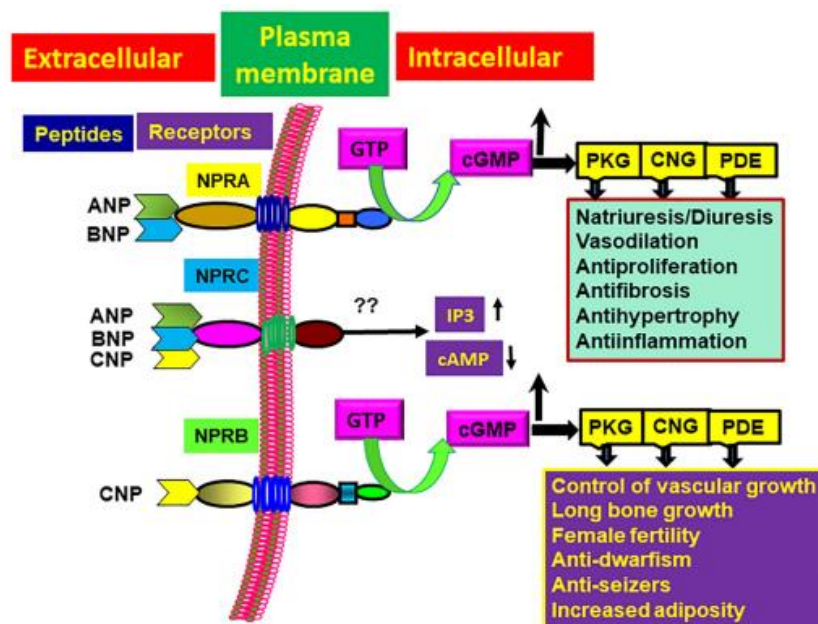
A nivel de la membrana celular, se encuentran canales catiónicos no selectivos (SACs), que son canales activados por cambios conformacionales inducidos por estiramiento de la célula, y una vez activados, permiten la entrada de iones Na^+ y Ca^{2+} , aumentando las corrientes de Ca^{2+} . A su vez, la liberación de factores autocrinos y paracrinos como la angiotensina II y la endotelina-1, causan estiramiento de la pared cardíaca, activando vías adicionales (50). La endotelina -1 a través de su acción sobre el receptor de endotelina A (ETA), un receptor acoplado a proteína G, activa la proteína quinasa C (PKC), que fosforila subsecuentemente al intercambiador de Na^+/H^+ , acumulándose Na^+ en el citoplasma (50). La sobrecarga de Na^+ intracelular induce una actividad reversa del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, de modo que permite la salida de Na^+ de la célula y la entrada de Ca^{2+} (50), compensando el aumento de las concentraciones intracitoplasmáticas de Na^+ . El Na^+ actúa como una señal para la activación de proteínas de la membrana del gránulo auricular para la adhesión a la membrana celular y liberación de los péptidos natriuréticos a la circulación.

3.3. Vías de señalización de los péptidos natriuréticos

La unión de agonistas a NPR-A y NPR-B produce cambios conformacionales que remueven la inhibición ejercida por el dominio pseudo quinasa en el sitio enzimático, permitiendo la síntesis intracelular de cGMP a partir de trifosfato de guanosina, y como consecuencia de estos cambios, se produce un aumento en los niveles de cGMP (43). El cGMP intracelular produce respuestas celulares y fisiológicas al interactuar con moléculas dianas (51), las cuales son: protein kinasas G dependientes de cGMP tipo I y tipo II (PKG- I y PKG-II), canales activados por nucleótidos cíclicos (CNGC) y fosfodiesterasas específicas (PDEs), que directamente controlan los niveles de nucleótidos cíclicos, en particular, los de cGMP (43). Se ha demostrado la elevación de las concentraciones de cGMP intracelular en todos los tipos celulares que expresan NPR-A o NPR-B seguido de la exposición a péptidos natriuréticos (52), por lo tanto, las acciones propias de los péptidos natriuréticos dependen de las moléculas activadas por cGMP corriente abajo y el grado de degradación del cGMP (52). La figura 3-3 ilustra las moléculas activadas corriente

abajo en respuesta a la presencia de NP y la consecuente activación de NPR, las características de dichas moléculas son detalladas a continuación.

Figura 3-3: Vía de señalización de los péptidos natriuréticos.



Tomado de Pandey et al (45).

3.3.1. Protein kinasas G tipo I y II

Las PKG representan el principal mediador intracelular de cGMP (52). La elevación de cGMP intracelular inducida por péptidos natriuréticos causa la unión y la activación de PKG, e induce la transferencia catalítica de fosfato del ATP a un residuo de serina o treonina de proteínas dianas, que una vez fosforiladas permiten la traducción de estímulos extracelulares a funciones biológicas específicas (52).

El efecto vasodilatador del NPs en el músculo liso vascular está mediado por PKG-I, abundante en cardiomiocitos y el sistema vascular (43), el cual disminuye las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} mediante varias acciones: por incremento en la salida del Ca^{2+} celular, disminución en la entrada de Ca^{2+} , secuestro de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico y una disminución en la movilización de Ca^{2+} (43). Estas acciones disminuyen la sensibilidad de los elementos contráctiles al Ca^{2+} y promueven la relajación muscular (43). La función vasodilatadora se lleva a cabo a través de la fosforilación de canales de calcio dependientes de voltaje, canales dependientes de $\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$, la bomba ATPasa/ Ca^{2+} transmembrana, y el receptor inositol trifosfato (IP3R) y el fosfolamban localizados en la membrana del retículo sarcoplásmico (43).

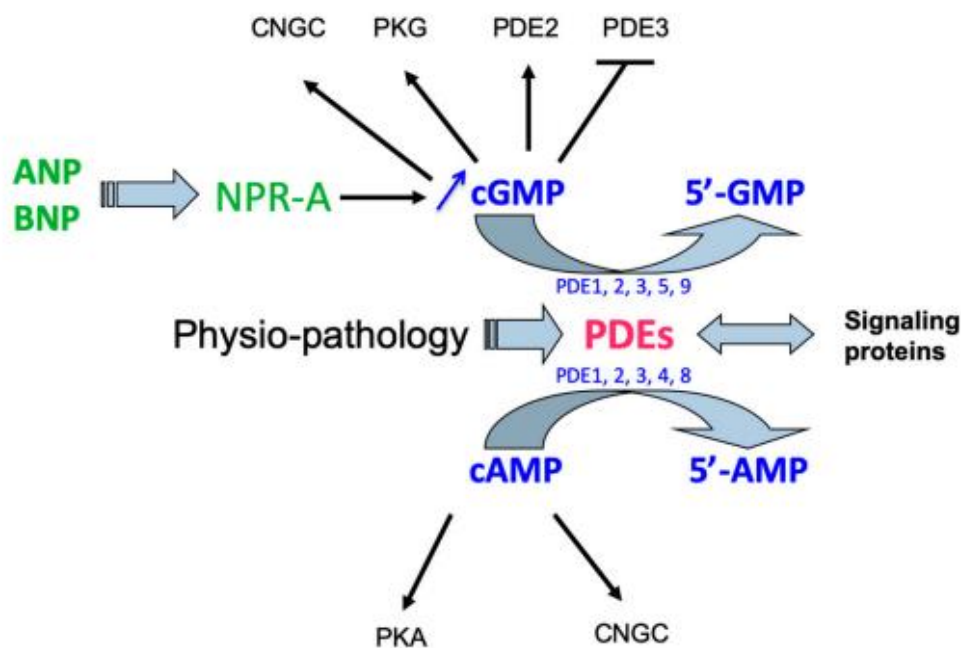
Existen dos genes diferentes que codifican PKG en mamíferos (52), uno de los genes codifica PKG-I, que tiene dos isoformas, α e β . PKG- α es detectada principalmente en miocitos cardíacos, sistema vascular, pulmones, cerebro, riñón, glándulas suprarrenales, mientras que PKG- β está presente solo en el útero (52). PKG-II es un homodímero unido a la membrana expresado en el cerebro, intestino, pulmones, riñones y huesos, no se encuentra en el sistema cardiovascular (52), y ejerce acciones en el túbulo proximal al inhibir la reabsorción de Na^+ por el intercambiador Na^+/H^+ (NH_3) y en las células yuxtaglomerulares al inhibir la secreción de renina, la síntesis de angiotensina II y aldosterona, resultando en una disminución de la reabsorción de Na^+ y H_2O distal (43).

Aunque se consideraba que el receptor NPR-C no tiene actividad guanilil ciclasa (receptor de aclaramiento), se conoce actualmente que este receptor presenta actividad biológica, que se ha asociado con la inhibición de la actividad adenilato ciclasa y, que por tanto, puede disminuir los niveles de 3',5' monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), modulando la actividad de fosfolipasa C (PLC), de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK 1/2) y de la protein kinasa B (AKT) (43).

3.3.2. Fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDEs)

La actividad de las fosfodiesterasas reguladas por cGMP es indispensable para la señalización celular dado que estas modulan el metabolismo de los nucleótidos cíclicos, modificando sus concentraciones intracelulares y afectando las respuestas celulares (52). Las diferentes fosfodiesterasas y su afinidad por los nucleótidos cíclicos se ilustran en la figura 3-4.

Figura 3-4: Vía NP/cGMP/PDEs.



Tomado de Lugnier et al. (43)

Estas fosfodiesterasas representan una superfamilia de enzimas, constituidas por 11 familias (PDE1 a PDE11), se encuentran principalmente en forma de dímeros (43). Cada una de las PDEs actúa en respuesta a un nucleótido cíclico, ya sea cAMP o cGMP, las cuales se describen a continuación:

- PDE1: presente en el corazón y músculo liso vascular. Ambas isoformas, PDE1A y PDE1B, preferiblemente hidrolizan cGMP, mientras que PDE1C hidroliza tanto cAMP como cGMP (43).
- PDE2: está presente en el corazón, en las células endoteliales y está ausente en el músculo liso vascular, hidroliza ambos, cAMP y cGMP, desempeñando un papel importante en la retroalimentación de cGMP y cAMP, en respuesta a incrementos de cGMP (43).
- PDE3: tiene más alta afinidad por cGMP que por cAMP (43). PDE3A está presente en el corazón, en células endoteliales y en el músculo liso vascular (43).
- PDE4: hidroliza cAMP. Está presente en el músculo liso vascular, en las células endoteliales y del corazón (43).
- PDE5: se encuentra en el corazón, músculo liso vascular y en el endotelio (43).
- PDE8: hidroliza cAMP y participa en el control de la función cardíaca, a nivel del acoplamiento excitación-contracción de cardiomiocitos en el ventrículo (43)
- PDE9: hidroliza cGMP (43).

3.4. Funciones de los péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos tienen una distribución muy amplia, por lo que sus acciones y efectos fisiológicos son numerosos. Las acciones de ANP y BNP son similares y están mediadas por NPR-A, las cuales incluyen diuresis, natriuresis, vasodilatación e inhibición de la síntesis de aldosterona y secreción de renina, afectando la excreción de agua y electrolitos a nivel renal (46). A su vez, tiene acciones sobre el músculo liso vascular, de modo que afecta la permeabilidad endotelial vascular; previene el crecimiento del músculo liso vascular y suprime la hipertrofia y fibrosis cardíaca (46). A continuación, se describirán los efectos fisiológicos en cada uno de los sistemas del organismo.

3.4.1. Efectos renales

Los péptidos natriuréticos, a nivel renal, ejercen sus efectos principalmente en el glomérulo y en el conducto colector (48). En general, los efectos renales incluyen el incremento del coeficiente de ultrafiltración debido a la relajación de las células mesangiales, inhibición del transporte de solutos en el túbulo proximal y reducción de la reabsorción de Na⁺ en el túbulo colector (53). En el glomérulo, causa dilatación arteriolar aferente y vasoconstricción arteriolar eferente, por lo que incrementa la tasa de filtración glomerular (TFG) (43, 48), aumenta la presión hidrostática capilar glomerular (43), la ultrafiltración y contribuye a reducir la reabsorción de agua (43). Además, el sistema de péptidos natriuréticos inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), reduciendo el transporte de sodio y de agua inducido por angiotensina II en el túbulo proximal, la secreción de renina por las células granulares yuxtglomerulares y la síntesis de aldosterona por la corteza adrenal (43).

3.4.2. Efectos cardiovasculares

El BNP tiene efectos lusitrópicos al promover la relajación miocárdica y llenado ventricular (43). Los péptidos natriuréticos producen vasodilatación a través de mecanismos directos e indirectos (53). Los *mecanismos indirectos* incluyen inhibición del sistema hormonal vasoconstrictor, como el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y la endotelina (53). En condiciones fisiológicas, no siempre la infusión de NPs induce una disminución de la resistencia vascular sistémica en organismos sanos. De hecho, dependiendo de las condiciones experimentales se puede producir también una vasoconstricción refleja. Las condiciones de infusión prolongada demuestran que los NPs tienen efectos vasodilatadores directos, que son observados en condiciones de aumento del tono vascular, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca (HF), en donde disminuyen la resistencia vascular sistémica y las presiones de llenado, especialmente a nivel coronario (53).

Igualmente, se ha encontrado a nivel vascular, dos mecanismos principales por los cuales ANP y BNP ejercen acciones: 1. Relajación del tono del músculo liso vascular y la resistencia periférica por estimulación de la síntesis de Óxido Nítrico (NO) e inhibición de RAAS, y 2. Incremento en la permeabilidad capilar que conlleva a un aumento en el hematocrito (43). Por lo anterior, se sabe que los péptidos natriuréticos contribuyen a la homeostasis de la presión arterial (53). En modelos experimentales, la disrupción genética en ratones de *ANP* o *NPR-A* induce hipertensión crónica severa, hipertrofia cardíaca y aumento del riesgo de muerte súbita (53). En contraste, la sobreexpresión de *ANP* o *NPR-A* provoca una disminución de la presión arterial que es dependiente de la concentración (54).

3.4.3. Papel de los péptidos en la regulación de la presión arterial

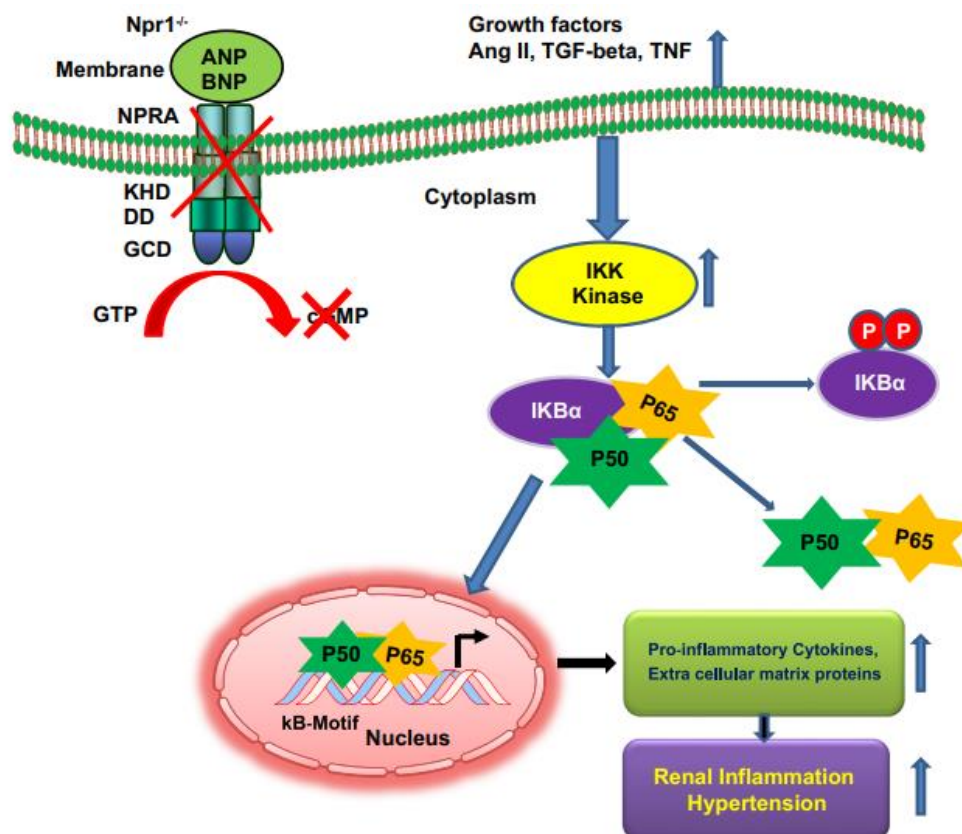
El sistema de péptidos natriuréticos cardíacos está constituido por factores involucrados en la regulación de la presión arterial. Se ha encontrado que la hipertensión puede ser resultado de una deficiencia de péptidos natriuréticos activos (55). Un aumento de 8 veces de los niveles plasmáticos de ANP son capaces de producir una disminución de 30 mmHg en la presión arterial (56). Los péptidos natriuréticos controlan la presión arterial a través de un efecto combinado sobre el volumen (diuresis/natriuresis) y la regulación de la vasodilatación (56).

En modelos de animales genéticamente modificados, los péptidos natriuréticos ejercen un efecto protector sobre la estructura renal y cardíaca tanto en función como en supervivencia (55), observándose una disminución en la susceptibilidad a la hipertensión arterial (55). La ausencia completa de *NPR-A* causa hipertensión en ratones y conlleva a niveles alterados de renina y angiotensina II, hipertrofia cardíaca y eventos vasculares letales, similares a los vistos en pacientes con hipertensión arterial no tratada (57). Los hallazgos demuestran que la vía ANP/*NPR-A* es la principal responsable de mediar la hemodinamia renal y la excreción de sodio y modula la

expansión del volumen sanguíneo. Adicionalmente, esta vía inhibe la síntesis de aldosterona (57).

El incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias es la principal característica de la fibrosis progresiva y del crecimiento hipertrófico del riñón y de otros órganos. Entre las citoquinas inflamatorias involucradas en la amplificación de la respuesta inflamatoria y fibrótica en ratones sin *NPR1* se incluyen interferón γ (IFN- γ), interleucinas 1, 2, 6 y 17 (IL1, IL2, IL6, IL-17), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factor de crecimiento transformante β (TGF- β 1) (58). Lo anterior se detalla en la figura 3-5. NF- κ B es un mediador crítico en la fisiopatología de la hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares (58). La síntesis de proteína quimiotáctica de monocito -1 es inducida por macrófagos renales en enfermedades hipertensivas, la cual ejerce una función de reclutamiento de monocitos durante la inflamación (58).

Figura 3-5: Disrupción genética de npr1 y fisiopatología de hipertensión arterial.



Tomado de Pandey et al (57).

En ausencia de la cascada de señalización de ANP/NPR-A/cGMP, la expresión de citoquinas profibróticas y proinflamatorias está significativamente aumentada y conduce a la fibrosis renal (58). La activación de la kinasa kappa inhibitoria (IKK) induce fosforilación de IKBa, que luego es degradada enzimáticamente (58). La reducción de IKBa citosólica favorece la activación de NF-kB, que se trasloca al núcleo y activa la transcripción de más citoquinas proinflamatorias. Estos cambios moleculares conllevan a un incremento en la respuesta inflamatoria y a una presión arterial elevada (58).

Aún no está claro si la vía ANP/NPR-A juega un rol en la fisiopatología de la hipertensión arterial, puesto que aunque la expresión de ANP y BNP está marcadamente incrementada en paciente con falla cardiaca o hipertrofia cardíaca, no es claro si el sistema de péptidos natriuréticos está activo para proteger de los efectos

dañinos de una presión arterial elevada, inhibiendo RAAS o si, simplemente es consecuencia de los cambios hipertróficos que ocurren en el corazón (57).

3.4.4. Efectos sobre la contracción miocárdica

A través de su segundo mensajero, cGMP, los péptidos natriuréticos tienen un efecto favorable sobre la velocidad de relajación miocárdica (efecto lusitrópico positivo) en estudios in vitro e in vivo (53). En estudios in vivo, en perros sanos y en perros con insuficiencia cardíaca, la infusión intracoronaria y sistémica de BNP aumentó la velocidad y la extensión de la relajación ventricular, lo cual sugiere que la activación endógena del sistema de péptidos natriuréticos ayuda a mantener la función diastólica (53).

3.4.5. Efectos en el sistema neurohormonal

El ANP modula la actividad del sistema nervioso autonómico (43,53), mediante la disminución de la actividad de los barorreceptores y quimiorreceptores pulmonares y cardíacos y la inhibición de las vías simpáticas efectoras al corazón (43). La infusión de BNP reduce el tono simpático (renal y cardíaco) regional y sistémico en pacientes sanos y con insuficiencia cardíaca (53). La reducción de la actividad simpática y el aumento de la actividad parasimpática conllevan a una disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco (43). Además, la disminución de la actividad simpática renal promueve un descenso en la liberación de renina y, por lo tanto, de la reabsorción de sodio (43). Ambos péptidos, ANP y BNP, contribuyen a la reducción del volumen sanguíneo, por un lado, al inhibir la sed y la ingesta de sal y por otro, al inhibir la secreción de vasopresina inducida por angiotensina II, y por ende la reabsorción de agua a través de las acuaporinas tipo 2 a nivel renal (43).

3.4.6. Efectos celulares

ANP inhibe la proliferación de células musculares lisas vasculares y la hipertrofia inducida por angiotensina II en cultivos celulares; a su vez, BNP a través de sus efectos antifibróticos, inhibe el remodelado cardíaco (43). *In vitro*, los NPs inhiben la respuesta hipertrófica a estimuladores endocrinos de crecimiento del miocardio, acción mediada por proteína quinasa estimulada por cGMP (PKG) (53). Lo anterior se demuestra en estudios *in vitro*, que al someter los cardiomiocitos en cultivo al antagonista de receptor NPR, HS-142-1, éstos desarrollan hipertrofia miocárdica (53). Mientras que la sobreexpresión del gen *ANP* induce hipotensión sistémica y atrofia miocárdica (53).

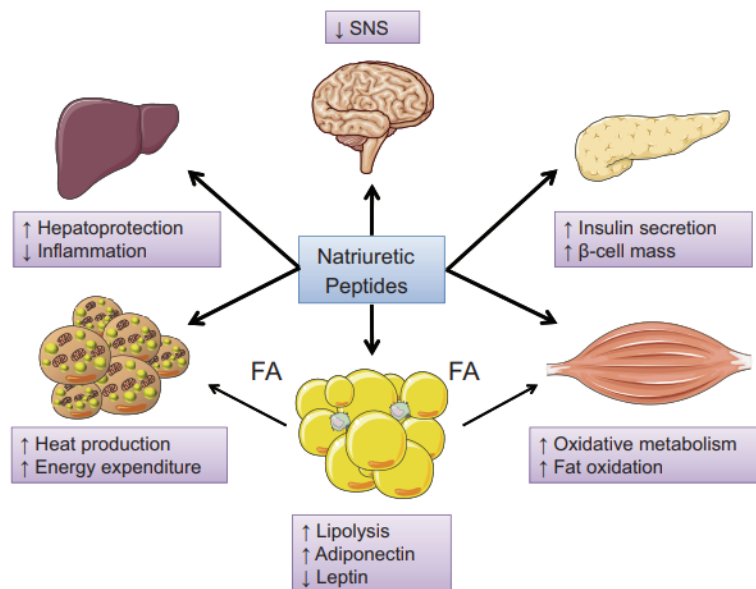
Adicionalmente, los péptidos natriuréticos tienen propiedades citoprotectoras (43, 53). En modelos experimentales de ratas con infarto agudo del miocardio, los péptidos natriuréticos limitan el tamaño de la zona de infarto de una manera dosis dependiente (43), lo que parece ser un efecto directo de los péptidos natriuréticos más que el resultado de sus efectos sistémicos (43, 53).

3.4.7. Efectos sobre el metabolismo lipídico y la termogénesis

La relación entre el sistema de NPs y el tejido adiposo ha sido dilucidada. De todos los tejidos, el tejido adiposo es el segundo sitio en el que más se expresa NPR-C después del tejido renal (55). La expresión de NPR-A también es abundante en este tejido (55). Los péptidos natriuréticos inhiben la proliferación de adipocitos blancos mediante NPR-A y estimulan la lipólisis, aumentando los niveles circulantes de ácidos grasos no esterificados a través de sus acciones sobre la perilipina A y la lipasa sensible a hormonas (HSL) mediadas por la vía cGMP/PKG-I (55), e incrementando la disponibilidad de ácidos grasos libres como sustrato para la oxidación en tejidos como

el músculo esquelético e hígado y al mismo tiempo, la biogénesis mitocondrial, consumo de oxígeno y la termogénesis (55). De los péptidos natriuréticos, el ANP es el activador más potente de la lipólisis, seguido de BNP y CNP (43, 55). Las principales acciones de los péptidos natriuréticos en el metabolismo energético se describen en la figura 3-6.

Figura 3-6: Rol de los péptidos natriuréticos en los órganos que regulan la homeostasis energética.



Tomado de Moro et al.

En la tabla 3-1, se detallan las principales funciones de los NPs en la homeostasis y metabolismo cardiovascular:

Tabla 3-1: Efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos.

Efectos	ANP	BNP
Efectos metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la lipólisis a través de HSL, perilipina, ATGL - Aumento de adipocitos vía UCP1, PGC1 alfa - Disminución de citoquinas inflamatorias - Aumento de adiponectina - Resistencia a la insulina/ Diabetes mellitus tipo 2 - Induce biogénesis mitocondrial (CYTO C) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la lipólisis a través de HSL, perilipina, ATGL - Aumento de adipocitos vía UCP1, PGC1 alfa, irisina - Disminución de citoquinas inflamatorias - Aumento de adiponectina - Resistencia a la insulina/ Diabetes mellitus tipo 2 - Induce biogénesis de músculo y adipocitos - Apetito /saciedad (grelina)
Efectos cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento en la perfusión renal, TFG y natriuresis - Dilatación venosa y arterial - Inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona - Inhibición del SNS - Inhibición de vasopresina - Relajación miocárdica - Efectos anti-fibróticos y anti-hipertróficos cardíacos - Aumento en la permeabilidad vascular - Tiene propiedades anti-aterosclerótica 	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento en la perfusión renal, TFG y natriuresis - Dilatación venosa y arterial - Inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona - Inhibición del SNS - Inhibición de vasopresina - Relajación miocárdica - Efectos anti-fibróticos y anti-hipertróficos cardíacos

HSL: Lipasa sensible a hormonas; ATGL: Lipasa adipocítica de triglicéridos; UCP1: proteína desacoplante 1; PGC 1 alfa: coactivador del receptor gamma 1- alfa activado por el proliferador de peroxisomas; TFG: tasa de filtración glomerular. Tomado de Sarzani et al.

4. Capítulo 4

Péptidos natriuréticos en el Síndrome de Takotsubo

El Síndrome de Takotsubo es un síndrome de falla cardíaca aguda caracterizada por la presencia de disfunción contráctil de la pared ventricular pero con una recuperación completa de las anomalías contráctiles, ausencia de daño miocárdico irreversible y una tasa de mortalidad similar a la observada en el síndrome coronario agudo (59), por lo que se han realizado estudios con la finalidad de identificar determinantes de eventos adversos y de riesgo para disminuir la tasa de mortalidad a largo plazo relacionada con el diagnóstico. Así como en el SCA existen marcadores diagnósticos, se han estudiado diferentes biomarcadores cardíacos, entre ellos las troponinas y péptidos natriuréticos, como marcadores diagnósticos y pronósticos en pacientes con Síndrome de Takotsubo.

En una revisión sistemática publicada en 2021 (60), se estudiaron 14 artículos que evaluaban la utilidad de diferentes biomarcadores en el diagnóstico diferencial entre pacientes con IAM y Síndrome de Takotsubo, clasificándolos en marcadores de estiramiento/injuria cardíaca, marcadores de respuesta inflamatoria, marcadores de proliferación y diferenciación miocárdica y marcadores de estrés vascular; los hallazgos fueron los siguientes: Troponina: 1.6 (0,7 - 3.1) ng/ml en ST vs 51.4 (27.6 - 80.1) en Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI); BNP a la admisión: 972 (578.5 - 1671.9) pg/l en ST vs 358 (50.5 - 688.0) pg/l en Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y 381 (106 - 934.0) en STEMI; Índice BNP/Tnl: 642 (331.8 - 1226.5) pg/ug en ST vs 184.5 (50.5 - 372.3) pg/ug en NSTEMI y 7.5 (2.0 - 29-6) pg/ug en STEMI. Los biomarcadores como la troponina son

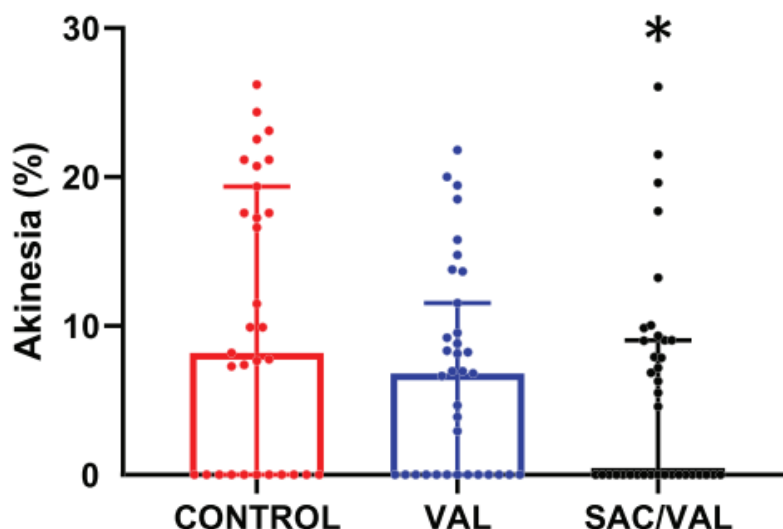
más bajos en pacientes con Síndrome de Takotsubo que en pacientes con STEMI y NSTEMI (60). Los niveles de BNP en Síndrome de Takotsubo fueron más altos comparados con IAM, que podría explicar por el balonamiento ventricular izquierdo y por las altas presiones de llenado en la cavidad ventricular izquierda, que producen una alteración en la función contráctil (60). Incluso, más allá de constituir un marcador de los cambios hemodinámicos en la pared del ventrículo, la elevación refleja en la fase aguda del Síndrome de Takotsubo podría posiblemente contribuir con un efecto antiinflamatorio, y por ello, como un mecanismo protector (60).

Se cree que el mecanismo responsable de la liberación de los péptidos natriuréticos cardíacos es la sobrecarga de presión y volumen, por un incremento en el estrés de la pared ventricular izquierda (61). Contrario a lo esperado, en un estudio realizado en el 2012, en el que compararon los niveles de BNP en ST y en infarto agudo del miocardio, no se encontró una relación entre los niveles de BNP y los índices hemodinámicos invasivos como volumen de final de diástole del ventrículo izquierdo y presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, por lo que se sugiere que los niveles de BNP podrían no estar relacionados con estrés en la pared del ventrículo izquierdo en pacientes con Síndrome de Takotsubo (61). No obstante, este estudio no aporta resultados concluyentes dado el tamaño limitado de la muestra. Otro estudio (62) encontró que el ST está asociado con una marcada elevación de los niveles de BNP, lo que puede estar correlacionado con la magnitud de liberación de catecolaminas. A pesar de que esto no es un hallazgo universal, algunos estudios han sugerido una relación importante entre la presencia de normetanefrina, un metabolito de la noradrenalina y el pico de elevación de las concentraciones de NT-proBNP (62).

Otro hallazgo importante que relaciona a los péptidos natriuréticos con el Síndrome de Takotsubo fue descrito en un estudio realizado y publicado en 2021, en el que evaluaron si el tratamiento con sacubitril/valsartán puede prevenir un fenotipo parecido a Takotsubo inducido por isoprenalina en ratas (63). Sacubitril/valsartán es un fármaco utilizado como terapia en insuficiencia cardíaca, que aumenta los niveles de péptidos vasoactivos con propiedades vasodilatadoras, que actúan facilitando la excreción de sodio y contrarrestan el remodelado cardíaco patológico. El sacubitril

tiene un efecto inhibitor sobre la neprilisina, una endopeptidasa neutral encargada de la degradación de péptidos como bradiquinina, adrenomedulina y los péptidos natriuréticos. Un total de 186 ratas *Sprague-Dawley* fueron sometidas a pretratamiento con: agua (control, n=62), valsartán (n=62) o sacubitril/valsartán (n=62), antes de recibir isoprenalina para inducir ST, tras lo cual observaron una diferencia significativa en las tasas de mortalidad en los diferentes grupos: 24%, 23% y 13%, respectivamente; y una reducción de la aquinesia apical en ST inducido por isoprenalina en estos modelos de ratas (63). En la figura 4-1 se ilustra el efecto del pretratamiento con sacubitril/valsartan (SAC/VAL) y valsartán (VAL) sobre la incidencia de aquinesia en modelos parecidos al ST inducidos por isoprenalina, obteniendo el grupo SAC/VAL una media de aquinesia alrededor de 0% ($P = 0.031$ vs. CONTROL) (63). Los efectos protectores del sacubitril/valsartan podrían estar mediados por sus efectos anti-simpáticos, al disminuir la secreción de catecolaminas, proteger al sistema celular de defensa antioxidante contra el estrés oxidativo inducido por isoprenalina, y atenuar la inducción de fenotipos de ST al incrementar los niveles de BNP, que contrarrestan el estiramiento ventricular y median efectos cardioprotectores (63).

Figura 4-1: Efecto del pretratamiento con sacubitril/valsartán y valsartán sobre la incidencia de aquinesia en modelos parecidos a ST inducidos por isoprenalina.



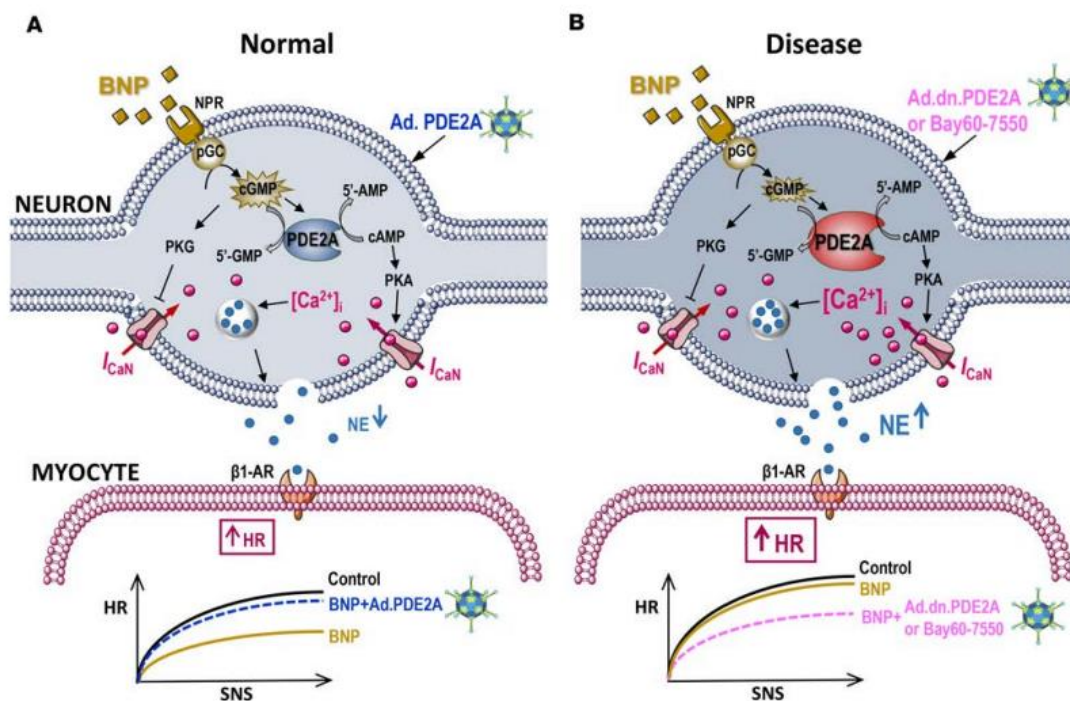
Tomado de Ali et al (63)

En el capítulo 1, en el apartado de fisiopatología del Síndrome de Takotsubo, se detallan las implicaciones de la cardiotoxicidad inducida por un aumento en la liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas simpáticas en el miocardio a nivel local. En relación con esto, varios estudios han demostrado la relación entre la magnitud de elevación del sistema de péptidos natriuréticos y la magnitud de liberación de catecolaminas, por lo que investigadores se han propuesto determinar si los péptidos natriuréticos ejercen cierta regulación sobre la liberación de catecolaminas y sobre sus efectos tóxicos en las células miocárdicas. Con base a esto, un estudio publicado por la *Revista Cardiovascular* de la *Sociedad Europea de Cardiología* en 2016, en el que se examinó la acción del péptido natriurético tipo C - un neuropéptido predominante en el sistema nervioso, con expresión en corazón y vasculatura- sobre la transmisión simpática cardíaca en ratas transgénicas con una sobreexpresión neuronal específica de un receptor NPR-B negativo dominante (64). Los hallazgos indicaron que CNP ejerce una acción inhibitoria sobre las neuronas posganglionares del ganglio estrellado derecho, reduciendo la neurotransmisión simpática, a través de una reducción en la magnitud de la corriente de calcio neuronal, un descenso en la magnitud de corriente de calcio inducida por despolarización y con ello, una disminución en la liberación del neurotransmisor NE, sin alterar la síntesis ni la recaptación del neurotransmisor (64). NPR-B actúa a través de la vía guanilil ciclasa particulada (pGC), promoviendo el incremento de las concentraciones de cGMP y de la actividad de la protein kinasa G (PKG), que conlleva, finalmente, a la inhibición de las corrientes de Ca^{2+} (I_{Ca}), indispensables para la despolarización de la membrana y la exocitosis del neurotransmisor.

Así como CNP, BNP suprime las corrientes de calcio neuronal en cultivos primarios de neuronas simpáticas del ganglio estrellado reduce la liberación de NE y la respuesta cardíaca a la estimulación simpática en corazones normales. En corazones con insuficiencia cardíaca, hay una sobreexpresión de fosfodiesterasa 2A (PDE2A), cuya actividad regula los niveles de nucleótidos cíclicos, a través de hidrólisis tanto de cGMP como cAMP, pero principalmente cGMP. En estados patológicos, la sobreexpresión de PDE2A disminuye los niveles de cGMP y por tanto, bloquea la acción de BNP sobre la disminución en la exocitosis del neurotransmisor inducida por Ca^{2+} (65). La figura 4-2 explica el efecto de BNP sobre la liberación de

neurotransmisores en las terminaciones simpáticas y su regulación por parte de PDE2A.

Figura 4-2: Representación esquemática del efecto de PDE2A en la regulación de BNP en la neurotransmisión cardíaca en condiciones normales y en condiciones patológicas.

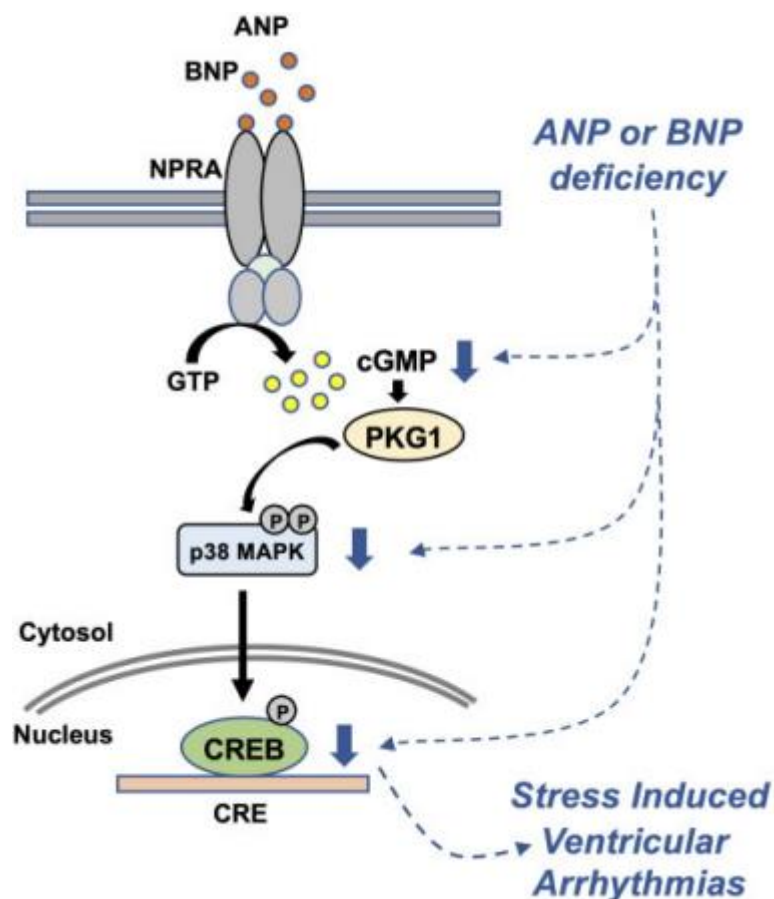


Se observa el efecto inhibitorio de BNP de la neurotransmisión en neuronas sanas a través de la activación de la vía NPR-A/cGMP, que induce una disminución en las corrientes transitorias de calcio y la exocitosis del neurotransmisor, y, además, disminuye la frecuencia cardíaca en respuesta a la estimulación simpática (65). En condiciones patológicas, la PDE2A está aumentada, lo que ocasiona un estado de excesiva hidrólisis de cGMP, de modo que disminuye la acción simpaticolítica de BNP, incrementa la neurotransmisión y la frecuencia cardíaca en respuesta a la activación simpática (65). β 1-AR, receptor β 1-adrenérgico; NE, noradrenalina; NPR, receptor de péptido natriurético; SNS, estimulación nerviosa simpática. Tomado de Liu et al.

Un aspecto importante por estudiar es la respuesta de las células cardíacas a la presencia de estrés cardíaco agudo en ausencia del sistema de péptidos natriuréticos, y la importancia de este sistema para la función miocárdica. En una

investigación realizada en modelos murinos deficientes de *ANP* y *BNP*, bajo condiciones normales y condiciones de estrés miocárdico patológico, se estudió la estructura, la función, la electrofisiología y la histología del tejido, encontrándose que los ratones con deficiencia de *ANP* y/o *BNP* tuvieron un incremento de contracciones ventriculares prematuras y de taquicardia ventricular después de la infusión de isoproterenol, por lo que se concluye que los corazones con deficiencia de *ANP* y/o *BNP* tienen mayor susceptibilidad a desarrollar arritmias ventriculares después de un estrés agudo (66). Las vías de señalización en modelos con deficiencia de péptidos natriuréticos y la aparición de arritmias ventriculares inducidas por estrés cardíaco agudo se observan en la figura 4-3.

Figura 4-3: Vía de señalización en modelos de deficiencia de péptidos natriuréticos en la aparición de arritmias ventriculares inducidas por estrés cardíaco agudo.



Tomado de Hall et al (66).

Los péptidos natriuréticos, ANP y BNP, inducen la fosforilación de la proteína de unión a elementos de respuesta a cAMP (CREB) en cardiomiocitos. Con base a esto, se ha evaluado si el aumento en la susceptibilidad a las arritmias está relacionado con una alteración en la vía de señalización de CREB (66). Las observaciones han permitido sugerir que la inhibición selectiva de CREB sensibiliza al corazón a arritmias ventriculares inducidas por estrés (66) a través de la vía ANP o BNP/cGMP/PKG 1, como se observa en la figura 4-3. También se ha observado una disminución en la fosforilación de p38 MAPK (66). CREB ha sido identificada inicialmente como diana de la protein kinasa A que es fosforilada en serina 133, lo que facilita la unión de CREB al elemento de respuesta a cAMP situado en el ADN, regulando así la transcripción genética (66). Los modelos animales con disminución en la fosforilación de CREB presentan formas agresivas de cardiomiopatía y muerte a edad temprana (66).

Las imágenes en T2 en resonancia magnética proveen evidencia adicional de la presencia de cambios inflamatorios agudos en el miocardio en una cohorte de pacientes con Síndrome de Takotsubo, los cuales pueden estar correlacionados con los niveles de NT-proBNP observados en estos pacientes (62). De hecho, se ha documentado la función antiinflamatoria que ejercen los péptidos natriuréticos sobre el miocardio, especialmente en la respuesta de monocitos/macrófagos, las principales células inflamatorias identificadas en la fase aguda del ST. La interpretación de estos hallazgos podría ir más allá de la inflamación como estímulo de la liberación de péptidos natriuréticos, y estar relacionada con un efecto cardioprotector en pacientes con ST, lo cual se describe más adelante.

5. Capítulo 5

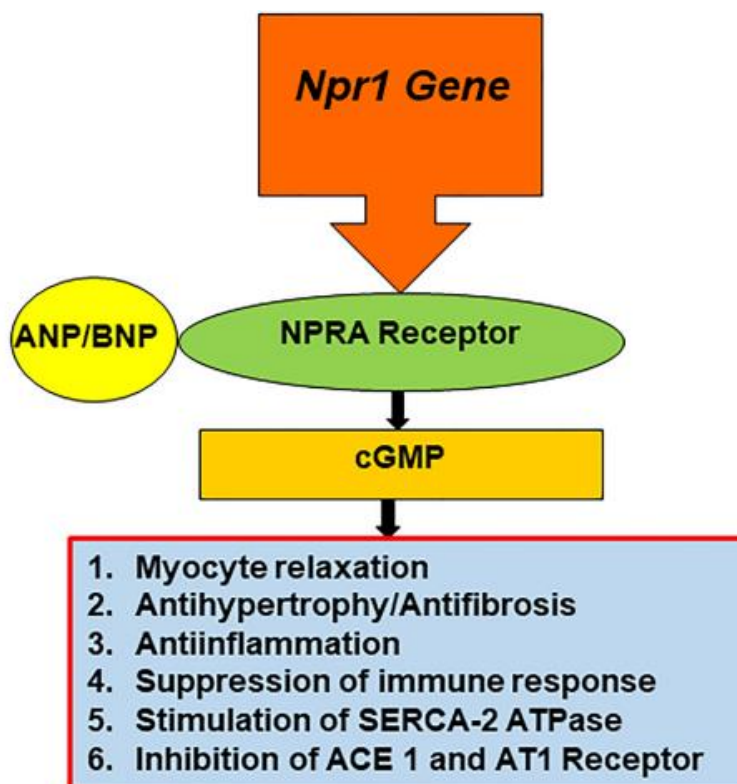
Péptidos natriuréticos en enfermedades cardíacas isquémicas agudas

Las investigaciones actuales, sugieren desde el punto de vista fisiopatológico, que un hallazgo característico de las enfermedades cardiovasculares es la elevación de las concentraciones circulantes de péptidos natriuréticos (45). De hecho, la elevación de concentraciones de ANP y BNP en insuficiencia cardíaca parecen constituir una respuesta compensatoria beneficiosa que protege contra eventos cardíacos (45). Los niveles de ANP y BNP están marcadamente elevados en condiciones clínicas de disfunción y remodelado cardíaco que incluyen fibrosis, disfunción diastólica, hipertrofia e insuficiencia cardíacas (45). Sin embargo, estas condiciones crónicas están más asociadas al aumento de formas inactivas de péptidos natriuréticos, es decir, que no ejercen sus acciones fisiológicas sobre el miocardio.

Los péptidos natriuréticos, especialmente ANP, tienen efectos pleiotrópicos en el sistema cardiovascular, tanto en reposo como en estados de estrés, a través de mecanismos paracrinos y autocrinos (47). ANP reduce el remodelado cardíaco maladaptativo, ejerce efectos antifibróticos y antihipertróficos en respuesta de sobrecargas de presión, induce efectos antiinflamatorios y proangiogénico en el sistema vascular (47). Incluso, la infusión de ANP se ha asociado con una disminución

de la injuria por isquemia/ reperfusión (47). La figura 5-1 resume los principales mecanismos a través de los cuales los péptidos natriuréticos protegen al corazón de cambios maladaptativos. La ablación global del gen que codifica *NPR-A* (*npr1*) en ratones desencadena la expresión en el tejido cardíaco de marcadores fibróticos e hipertróficos y de metaloproteasas de matriz (MMP-2, MMP-9) (45). Se cree que un defecto en la vía de señalización ANP-BNP/NPR-A podría promover trastornos metabólicos, desencadenando acumulación de lípidos, alteración de la función mitocondrial, hiperglucemia y resistencia a la insulina (45). Por lo cual, se puede inferir que un incremento en las concentraciones circulantes de ANP podría constituir un mecanismo protector y, en caso contrario, sujetos con bajos niveles de péptidos natriuréticos podrían tener mayor riesgo de desarrollar síndrome cardiometabólico (45).

Figura 5-1: Mecanismos a través de los cuales los péptidos natriuréticos protegen al corazón de cambios maladaptativos.



Tomado de Pandey et al (45).

En respuesta a estados de estrés y en presencia de isquemia celular, las células miocárdicas producen una cantidad sustancial de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1-beta (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6). El aumento de estas citoquinas conduce a disfunción contráctil, hipertrofia miocárdica, apoptosis miocárdica y depósito de matriz extracelular (45). El sistema de péptidos natriuréticos podría actuar como un regulador negativo del crecimiento y de la inflamación mediante la inhibición en la producción de TNF- α y la disminución de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales (45). Se describe a continuación el rol de los péptidos natriuréticos en pacientes con infarto agudo del miocardio y en injuria inducida por isquemia-reperfusión, condiciones clínicamente relacionadas con el Síndrome de Takotsubo.

5.1. Péptidos natriuréticos en infarto agudo de miocardio

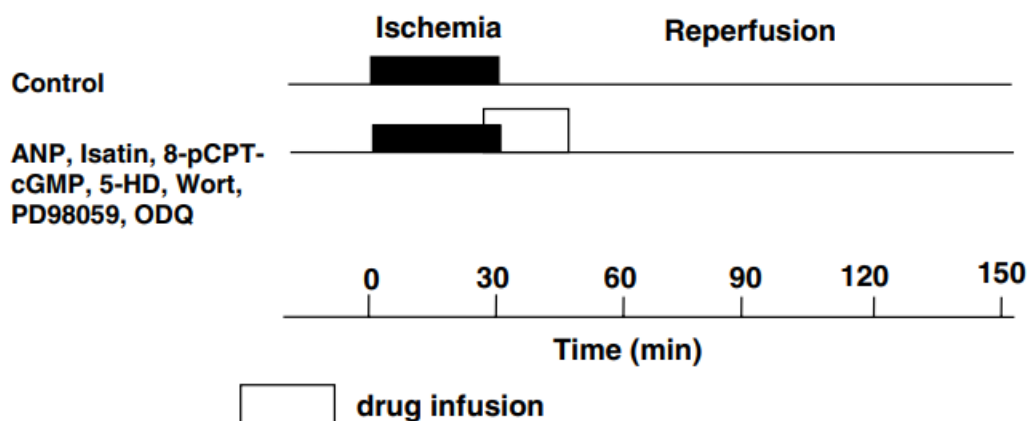
El infarto agudo de miocardio constituye, actualmente, una de las principales causas de muerte en el mundo, la cual resulta de una obstrucción u oclusión súbita y sostenida del flujo sanguíneo coronario, desencadenando muerte temprana por paro cardíaco secundario a arritmias cardíacas letales y disfunción contráctil severa con repercusión hemodinámica (67). En los pacientes que sobreviven, la exposición a condiciones de isquemia sostenida induce cambios irreversibles miocárdicos en la zona de miocardio isquémico (zona de riesgo isquémico), que culminan en necrosis miocárdica y disfunción ventricular crónica.

Es de amplio conocimiento que los péptidos natriuréticos se encuentran elevados en la mayoría de las patologías cardiovasculares. Sin embargo, el interés en el rol de estos péptidos aumentó por varios hallazgos: en primer lugar, aunque el infarto agudo del miocardio está asociado a disfunción ventricular, hay evidencia que episodios de isquemia leve en ausencia de disfunción ventricular están asociados con elevación significativa de los niveles plasmáticos de ANP y BNP (68), lo que supondría que la isquemia *per se*, independiente de los cambios hemodinámicos asociados a la

disfunción contráctil ventricular, estimula la liberación de estos péptidos. En estudios experimentales de ligadura de la arteria coronaria en ratas, tanto los niveles plasmáticos y tisulares de BNP como los niveles de ARNm de BNP ventricular se encontraron elevados (68), las concentraciones de BNP en el ventrículo izquierdo incrementaron 2 veces el valor estándar en las primeras 12 horas posinfarto y 5 veces en las 24 horas comparadas con el control. En segundo lugar, periodos de hipoxia en corazones de ratas reperfundidos indujeron la liberación de ANP y BNP, demostrando que la liberación de estos péptidos podría ser estimulada por la hipoxia (68).

En tercer lugar, los péptidos natriuréticos ejercen acciones cardioprotectoras sobre el miocardio sometido a isquemia lo cual se ha visto reflejado en resultados de estudios experimentales, como el publicado en el 2006, en el que se evaluó si la administración de ANP previa a la reperfusión podría proteger al corazón del daño miocárdico (69). Se realizó, en un grupo de corazones de conejos, oclusión coronaria por un tiempo de 30 minutos seguido de 2 horas de reperfusión, durante los 5 primeros minutos del inicio de la reperfusión se infundieron diferentes fármacos como *ANP*, *isatina*: Antagonista del receptor NPR, *8-pCPT-cGMP*: análogo de cGMP, *5-HD (5-hidroxidecanoato)*: bloqueador de los canales de K sensibles a ATP, *Wort*: Antagonista de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), *PD98059*: bloqueador de MEK 1/2, *ODQ*: inhibidor de la guanilato ciclasa soluble, mientras que en el grupo control no se realizaron intervenciones durante la oclusión ni durante la reperfusión. La figura 5-2 ilustra el diseño experimental realizado.

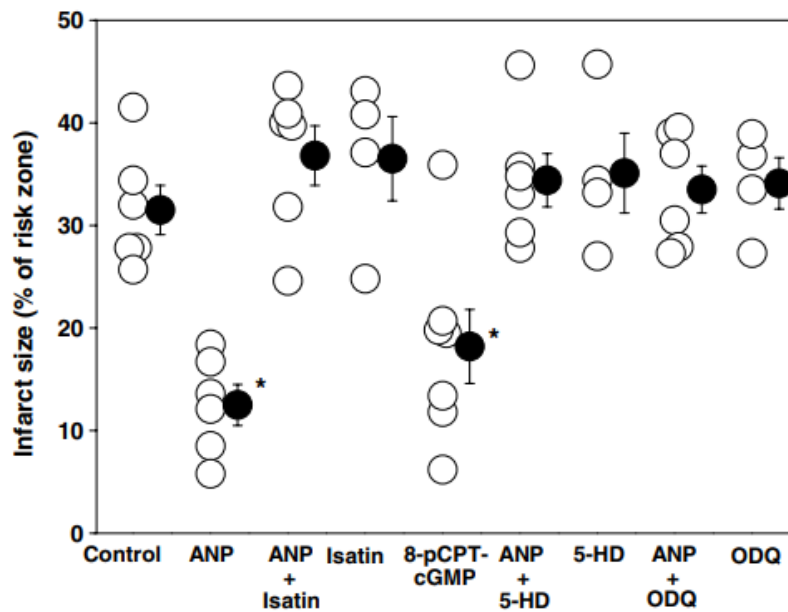
Figura 5-2: Diseño experimental de estudio en corazones de conejos para evaluar si los péptidos natriuréticos están implicados en el tamaño del infarto.



Tomado de Yang et al (69).

Los hallazgos de este estudio se ilustran en la figura 5-3 y se describen a continuación: 1. La infusión de ANP antes del inicio de la reperfusión disminuyó el tamaño del infarto a $12.5 \pm 2.0\%$ en comparación con el control, $31.5 \pm 2.4\%$ ($p < 0.001$) (69) 2. Con el uso de isatrina, un bloqueador de los receptores NPR, se bloqueó el efecto de ANP en la disminución del tamaño del infarto del miocardio ($36.8 \pm 2.9\%$). Los efectos corriente abajo de los péptidos natriuréticos dependen de su interacción con los receptores NPR (69), por lo que al bloquear los receptores no se activan las vías moleculares encargadas de la producción de cGMP y la activación de moléculas corriente abajo; 3. El uso de 8-pCPT-cGMP, un análogo de cGMP disminuyó el tamaño del infarto a $18.2 \pm 3.6\%$ ($p < 0.001$ vs control), lo cual indica que la vía de cardioprotección de los péptidos natriuréticos depende de la producción de cGMP (69); 4. Al infundir 5-HD se bloqueó el efecto cardioprotector sobre el tejido miocárdico sugiriendo que en esta vía están involucrados los canales K sensibles a ATP (69); 5. Con el antagonista de PI3K y MEK 1/2, Wort y PD98059, respectivamente, no se observó el efecto cardioprotector del péptido natriurético, por lo que este efecto podría depender de la activación de estas moléculas.

Figura 5-3: Efectos sobre el tamaño del infarto de diferentes moléculas implicadas en la señalización intracelular de ANP.



Tomado de Yang et al (69).

El uso de ANP recombinante humano, carperitide, limitó el tamaño del infarto en perros en experimentos *in vivo* y atenuó la isquemia y las arritmias inducidas por reperfusión en modelos caninos (68). Aunque los diferentes pasos en la cascada de señalización de los péptidos natriuréticos aún no se han dilucidado experimentalmente en forma completa, las vías moleculares activadas por los péptidos podrían constituir un importante mecanismo que limita el daño miocárdico durante la isquemia instaurada de forma aguda. Incluso se ha considerado a cGMP como el segundo mensajero “protector” contra la isquemia miocárdica (52).

5.2. Péptidos natriuréticos en lesión por isquemia/reperfusión cardíaca

Con el fin de disminuir la mortalidad y morbilidad asociadas al diagnóstico de Infarto agudo de miocardio, en las últimas décadas se ha avanzado en estrategias de reperfusión con el objetivo de restituir el flujo sanguíneo de la arteria coronaria epicárdica afectada y recuperar el tejido miocárdico, evitando una mayor extensión de la mionecrosis, que está presente en estos pacientes. Pese a ello, la restauración del flujo sanguíneo, *per se*, puede aumentar directamente el grado de mionecrosis, es decir, empeorar el daño miocárdico, un fenómeno conocido como *injuria por reperfusión miocárdica* (70). La extensión del daño miocárdico irreversible es el principal determinante del grado del remodelado posinfarto y la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca crónica y desenlaces fatales a largo plazo (67), por lo que cualquier molécula capaz de disminuir el índice de daño irreversible durante la isquemia y/o reperfusión podría constituir una diana terapéutica importante.

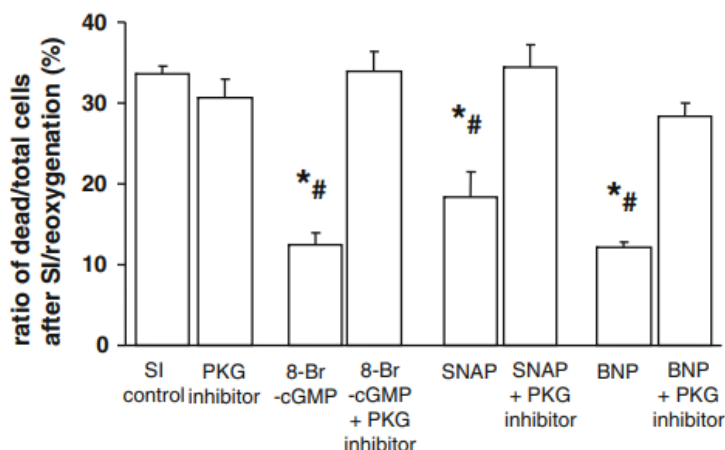
El mecanismo fisiopatológico del daño inducido por isquemia - reperfusión no es del todo conocido. Sin embargo, se cree que involucra mecanismos celulares y moleculares complejos que incluyen activación de radicales libres, acumulación de calcio intracelular, acidosis, procesos inflamatorios con infiltración de neutrófilos, que conducen a alteraciones metabólicas, apertura de poros de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) y con ello, procesos de apoptosis celular (70). Resulta interesante estudiarlos en el contexto del Síndrome de Takotsubo dado que permiten entender los mecanismos, que, instaurados de forma aguda, podrían estar implicados en el aumento del tamaño de la isquemia, y asimismo, al evitar que se activen estas cascadas, se podría disminuir el tamaño de necrosis miocárdica, y recuperar la función contráctil.

Los agentes antioxidantes endógenos, constituyen un mecanismo de defensa que preservan la homeostasis (70). Durante la isquemia miocárdica y la reperfusión

pierden su efectividad homeostática, de tal manera que aumentan la producción de sustancias como xantina oxidasa e hipoxantina (70). Con la restauración del flujo sanguíneo, aumenta la entrega de oxígeno y con ello, la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). La producción de ROS desencadena una alteración en la asociación del complejo tetrahidrobiopterina- eNOS (Sintasa de óxido nítrico endotelial), el cual, al disociarse, resulta en la formación de peroxinitrito y disminuye la disponibilidad de NO, produciendo daño del ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos (70).

Se ha reconocido el potencial del preconditionamiento del miocardio con breves períodos de isquemia antes del inicio de la isquemia prolongada, en la protección contra el desarrollo de daño irreversible y en la reducción del tamaño del infarto (67). También, se ha documentado el potencial protector del poscondicionamiento, en el cual se modifican las condiciones durante el periodo temprano de reperfusión, sugiriendo que los mecanismos que están involucrados en la protección contra la irreversibilidad de los cambios miocárdicos ocurren predominantemente en la fase de reperfusión (67).

La elevación intracelular del segundo mensajero cGMP ejerce cierta influencia sobre la respuesta celular a la isquemia que podría contribuir a la cardioprotección (71). Dos son las principales fuentes de aumento en la señalización de cGMP, el guanilato ciclasa soluble y particulada, que dependen de la presencia de Óxido nítrico (NO) y NPs, respectivamente, catalizan la conversión de guanosina trifosfato (GTP) a cGMP (71). Un estudio publicado en el 2010 por Gorbe et al. evaluó si los diferentes mediadores de elevación de cGMP, NO y BNP, podrían tener una vía de señalización común dependiente de cGMP que indujera cardioprotección en modelos de rata durante la isquemia/reperfusión (71). Al medir el índice de muerte celular / total de células posterior a isquemia/reoxigenación obtuvieron resultados que se ilustran en la figura 5-4.

Figura 5-4: Efectos de BNP y cGMP en la viabilidad celular

SI: Isquemia/reoxigenación; SNAP: Donador de NO. Tomado de Gorbe et al. (71).

La isquemia/reoxigenación (SI) incrementa el daño miocárdico evidenciado por un aumento en el índice de muerte celular, mientras que con el 8-Br-cGMP, SNAP, y BNP se observó una disminución en el índice de mortalidad celular ($p < 0.001$). Este efecto citoprotector se bloqueó con la administración de un inhibidor selectivo de PKG, KT-5823. Lo anterior demuestra, en primer lugar, que tanto NO y BNP tienen una vía de señalización común que involucra la actividad de PKG; en segundo lugar, el aumento del contenido de cGMP en el miocardio podría contribuir a la resistencia al daño isquémico en miocitos cardíacos (71). Otro aspecto importante encontrado en el estudio, que no se muestra en las imágenes, es el aumento en la recaptación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico a través de su interacción con SERCA2 a través de la activación de la vía cGMP/PKG (71). Inclusive, PKG fosforila a la proteína fosfolamban, que en estado desfosforilado ejerce un efecto inhibitor sobre SERCA2 (71), de esta manera se podría concluir que la activación de la vía cGMP/PKG disminuye la concentración de Ca^{2+} en el citosol.

6. Capítulo 6

Vías moleculares de protección contra injuria miocárdica aguda y crónica de los péptidos natriuréticos en el Síndrome de Takotsubo

El Síndrome de Takotsubo constituye una cardiopatía adquirida que no solamente comparte características clínicas y electrocardiográficas con el síndrome coronario agudo, sino también su elevada tasa de mortalidad. Es una patología particularmente atractiva tanto por su fisiopatología, que permite estudiar cómo el estrés agudo induce una respuesta cardiovascular patológica, como por su característica reversible, cuyo estudio podría proveer nuevas ideas sobre si existen vías moleculares inducidas en el miocardio y/o el endotelio capaces de activar mecanismos citoprotectores contra el estrés agudo, con miras al establecimiento de dianas terapéuticas que impacten en la morbimortalidad a corto y largo plazo asociada a patologías cardíacas agudas y crónicas.

Los péptidos natriuréticos como marcadores de injuria miocárdica se han encontrado en niveles hasta 3 veces más altos en pacientes con Síndrome de Takotsubo y son considerados un común denominador en todos los estudios de biomarcadores en la literatura actual. Parece lógico pensar que su aumento es consecuencia de los cambios hemodinámicos de la patología en estudio. Sin embargo, no hay un estudio que explique las implicaciones de este aumento. Se ha planteado la

hipótesis de un posible rol de este sistema de péptidos en la reversibilidad de la disfunción miocárdica observada en pacientes con Síndrome de Takotsubo. Si bien, las vías moleculares aún son materia de estudio, y no se han dilucidado ni demostrado a través de estudios experimentales, muchas son las investigaciones actuales que implican la señal intracelular de ANP-BNP/cGMP/PKG como una de las principales vías moleculares relacionadas con cardioprotección.

Se ha establecido que el Síndrome de Takotsubo se produce posterior a un estímulo estresor en humanos (72). Las altas dosis de catecolaminas podrían inducir un daño directo en las células miocárdicas, deprimiendo la función cardíaca a través de diferentes vías: Primero, pueden generar productos de degradación y radicales libres y ocasionar daño mitocondrial. Segundo, conducen a la alteración en la homeostasis del calcio intracelular por estimulación de proteínas reguladoras de calcio que podrían disminuir la respuesta de SERCA al calcio (72). El síndrome se asocia a un desbalance en los mecanismos de control de la respuesta simpática y la respuesta parasimpática, por lo que los mecanismos que inhiban la transmisión simpática (esto es, disminuyan la cantidad de neurotransmisor liberado en respuesta a un estímulo estresor), y contraregulan de manera positiva la respuesta parasimpática, podrían participar como agentes cardioprotectores en el Síndrome de Takotsubo. Igualmente, los mecanismos que tengan un rol en la regulación del metabolismo de los iones Ca^{2+} podrían tener un rol importante en la contención de la disfunción miocárdica.

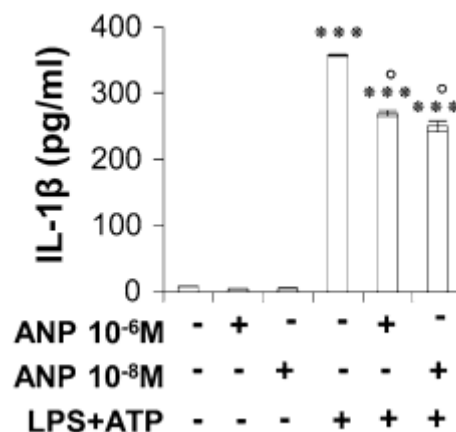
Por lo anterior, se aborda el tema de vías de señalización de la reversibilidad de la disfunción miocárdica del Síndrome de Takotsubo, abordando inicialmente los diferentes estudios realizados que asocian los péptidos natriuréticos con un rol cardioprotector: 1. Regulación de la inflamación especialmente de la actividad de monocitos / macrófagos, que son las principales células involucradas en la fisiopatología inflamatoria del Síndrome de Takotsubo; 2. Aturdimiento miocárdico; 3. Apoptosis de células miocárdicas. Se describen, a continuación, las diferentes vías que se han implicado en la reversibilidad del Síndrome de Takotsubo.

6.1. Vías de señalización implicadas en la contención de la respuesta inflamatoria observada en el Síndrome de Takotsubo

Se ha propuesto que el ANP ejerce un rol en la regulación de la respuesta inmunológica e inflamatoria a través de acciones directas sobre la función de macrófagos y la producción y liberación de citoquinas inflamatorias. La interleucina 1 β (IL-1 β) es una citoquina proinflamatoria potente con acciones pleiotrópicas, involucrada en las respuestas inmunológicas, en la angiogénesis y en la producción de mediadores profibróticos, y es principalmente activada por monocitos y macrófagos (73). La producción de IL-1 β es estrictamente regulada a nivel transcripcional y postraduccional. La señal primaria requerida para la transcripción de IL-1 β es la activación de la vía de señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B), que activa a pro-IL-1 β . La señal secundaria induce la formación de proteína IL-1 β activa y requiere la activación proteolítica de caspasa 1 a través del inflamasoma NALP3 (familia que contiene repeticiones ricas de leucina, dominio de unión a nucleótido y 3 dominios de pirina). Una vez activada, la IL-1 β es liberada al espacio extracelular iniciando una amplia variedad de respuestas; el inflamasoma NALP3 actúa como sensor de diferentes señales endógenas y exógenas, que se une y activa a procaspasa 1 para clivar pro-IL-1 β y aumentar la producción de formas activas y maduras de IL-1 β (73).

Mezzasoma et al, evaluaron el efecto de ANP en la expresión de IL-1 β /NALP3/caspasa 1 en monocitos humanos THP-1 estimulados por lipopolisacáridos/adenosin trifosfato (LPS/ATP) (73). Primero, se evaluó el efecto del uso de ANP en diferentes concentraciones en la liberación de IL-1 β inducida por LPS/ATP en cultivos de THP-1 después de 48 horas de tratamiento, se demostró que ANP disminuye de manera significativa ($p < 0.05$) las secreciones de IL-1 β , como se observa en la figura 6-1.

Figura 6-1: Efectos de ANP en diferentes concentraciones sobre la liberación de IL-1 β inducida por LPS/ATP.



Tomado de Mezzasoma et al. (73)

Debido a que los principales efectos de ANP están mediados por la interacción con NPR-A, se evaluó si el tratamiento con ANP modula la expresión de NPR-A y modifica los niveles de cGMP. El resultado mostró un aumento de la expresión de NPR-A, cuya máxima expresión está relacionada con la concentración a la cual ANP obtuvo el máximo efecto inhibitorio sobre IL-1 β . Además, se observó un aumento significativo ($p < 0.001$) en los niveles de cGMP intracelular a los 5 minutos, 1 hora y 48 horas post-exposición, indicando que la vía ANP/NPR-A está involucrada en estos efectos. Como se mencionó anteriormente, la producción de mediadores inflamatorios está regulada por la NF- κ B, por ello se evaluó la respuesta en presencia del inhibidor de NF- κ B (BAY 11-7082). Después de una hora de tratamiento con el inhibidor de NF- κ B, se observó una disminución en la liberación de IL-1 β inducida por LPS/ATP. Para evaluar el efecto de ANP sobre NF- κ B, se midieron los niveles endógenos de I κ B- α fosforilada en serina 32, un marcador de activación de NF- κ B, y se encontró una disminución de los niveles de I κ B- α después de 1 hora de tratamiento.

Se examinó si ANP está involucrado en la regulación de la expresión de NALP3, demostrando que el tratamiento con ANP abolió la expresión de NALP3 inducida por

LPS/ATP a la hora y a las 48 horas de tratamiento. Lo anterior demuestra que el eje ANP/NPR-A/cGMP disminuye la secreción de IL-1 β inducida por LPS/ATP en monocitos humanos actuando en diferentes moléculas encargadas de su control, y por lo tanto, aporta evidencia sobre el importante efecto antiinflamatorio e inmunomodulador celular (73). La capacidad de ANP de disminuir la secreción de IL-1 β en monocitos podría afectar las reacciones inflamatorias relacionadas con daño tisular, contribuyendo a la restauración del balance en la producción de citoquinas (73).

Otra acción importante de ANP es atenuar el estímulo de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), una enzima proinflamatoria (74). Adicionalmente, ANP ejerce acciones inhibitoras en la producción de TNF- α en macrófagos activados en roedores y en humanos (74). Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere que ANP es un regulador de la activación de macrófagos y leucocitos durante la inflamación (74). Ciertas citoquinas como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) está involucrada en el primer paso de la respuesta inflamatoria, el reclutamiento de leucocitos inducido por TNF- α en el tejido diana. Weber et al., determinaron si ANP es capaz de inhibir la expresión de MCP-1 inducida por TNF- α en células endoteliales y dilucidaron los mecanismos involucrados en dicha acción. Para ello, utilizaron las células endoteliales de la vena umbilical humana y las trataron con ANP, observando una disminución de la expresión de la proteína MCP-1 inducida por TNF- α , y este efecto está mediado por el receptor NPR-A (74). El tratamiento con un análogo de cGMP, 8-Br-cGMP, redujo significativamente la producción de MCP-1 inducida por TNF- α , lo que sugiere un rol de NPR-A y de cGMP en la vía de señalización del efecto inhibitorio de ANP en la expresión de MCP-1 (74). El estudio también demostró que la acción inhibitoria de ANP está mediada por la inhibición de la fosforilación de p38 MAPK (74).

Así como para ANP, se ha demostrado una correlación entre BNP e inflamación. De hecho, un BNP recombinante humano, rhBNP, inhibió significativamente la expresión de IL-6 y TNF- α , de una manera dosis dependiente, a través de la inhibición de NF- κ B y la vía MAPK (75); estos resultados sugieren que BNP podría regular factores inflamatorios como TNF- α e IL-6, asimismo se observó que rhBNP inhibe la expresión de factores inflamatorios *in vitro* e *in vivo* (75). Liang et

al., demostraron que BNP modula la vía NF- κ B en cardiomiocitos (75). Estos hallazgos también se han encontrado en infarto agudo de miocardio, injuria pulmonar y shock séptico.

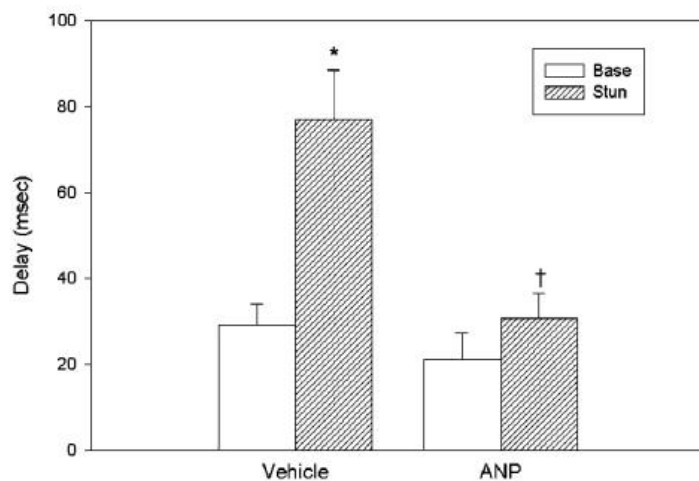
6.2. Vías de señalización implicadas en la disminución del aturdimiento miocárdico

Como se resume en el capítulo 1 sobre la fisiopatología, las características de disfunción contráctil reversible se presentan por varios mecanismos: por daño directo ocasionado por las catecolaminas, alteración en las proteínas encargadas de la regulación del Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico y mitocondrial, producción de ROS y apoptosis celular; y por daño indirecto, secundario a disfunción microvascular con vasoconstricción e isquemia miocárdica, resultando en aturdimiento miocárdico. Por lo anterior, se evaluó si los péptidos natriuréticos podrían tener un rol en la atenuación del aturdimiento miocárdico en modelos experimentales.

Moalem et al., plantearon la hipótesis de que ANP podría disminuir los efectos del aturdimiento miocárdico y el consumo de oxígeno en corazones de conejos, para lo cual realizaron un estudio en el que utilizaron 3 grupos: 2 de ellos, conejos anestesiados en los que indujeron aturdimiento miocárdico, produciendo una oclusión de la arteria descendente anterior (LAD) durante 15 minutos en 2 ocasiones separadas por 15 minutos de perfusión, y posteriormente inyectaron a un grupo 0.2 mg de ANP y al otro, lactato de ringer; al tercer grupo le inyectaron ANP en LAD sin inducir aturdimiento miocárdico, tras lo cual evaluaron las siguientes variables: frecuencia cardíaca, presión aórtica, presión ventricular izquierda, retraso del inicio del engrosamiento de la pared, flujo sanguíneo coronario y la tasa de extracción del consumo de oxígeno (por microespectrofotometría). El *aturdimiento miocárdico* se demostró por un incremento en el tiempo de retraso de la contracción de la pared, es decir, de la diferencia de tiempo entre el inicio del aumento en la presión intraventricular y el inicio del incremento en el engrosamiento de la pared ventricular estudiada (76).

Después del aturdimiento, en el grupo tratado con ANP se observó una reducción del efecto del aturdimiento en el tiempo de retraso de la contracción de la pared, con una inhibición del incremento del 48%, sin afectar el consumo de oxígeno, como se ilustra en la figura 6-2. Este estudio demostró que la disfunción mecánica asociada con aturdimiento miocárdico es revertida por la inyección intramiocárdica de ANP (76). Este mecanismo protector podría estar mediado por cGMP, puesto que, en estudios experimentales en corazones de conejos, un aumento en los niveles de cGMP redujo el efecto sobre el aturdimiento miocárdico, de manera que el mecanismo por el cual los péptidos natriuréticos están implicados en la disfunción observada en el aturdimiento miocárdico podría estar mediado por la vía NPR-A/cGMP.

Figura 6-2: ANP y tiempo de retraso (milisegundos) del inicio del engrosamiento de la pared ventricular antes y después de la isquemia.



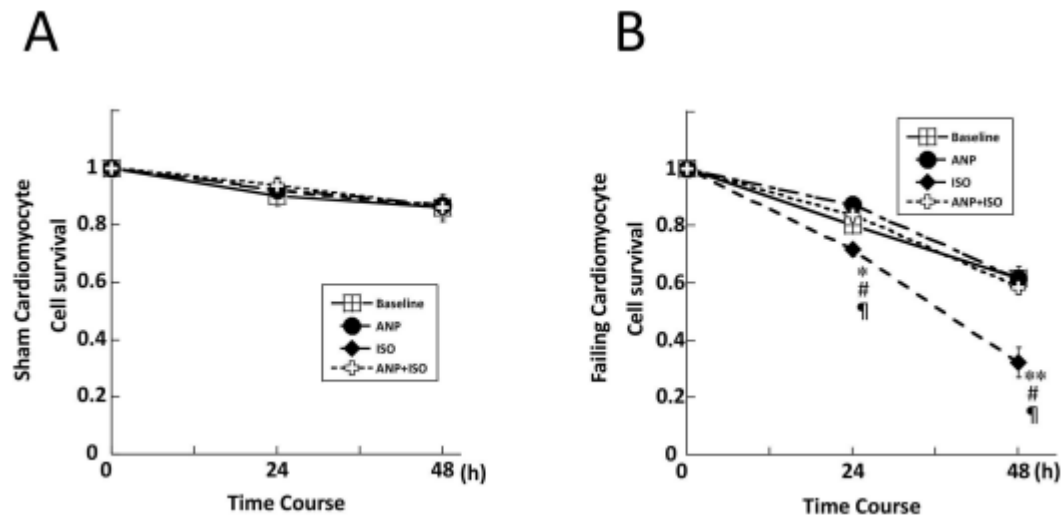
Base: Antes de la inducción de isquemia; Stun: Durante isquemia/reperfusión. Vehicle: lactato de ringer. ANP. Tomado de Moalem et al (76).

6.3. Vías de señalización implicadas en la disminución de la fuga de Ca^{2+} citoplasmático y reducción de la producción de ROS

El estímulo β adrenérgico induce daño miocárdico en cardiomiocitos normales. Mann et al., realizaron un estudio en el que se observó que las catecolaminas inducen sobrecarga de calcio intracelular dependiente de cAMP en cardiomiocitos normales, los cuales desarrollan disfunción y daño miocárdico como necrosis en banda de contracción (77). Asimismo, Bovo et al, reportaron que el exceso de estímulo adrenérgico causa una elevación anormal de especies reactivas de oxígeno mitocondrial (ROS), generadas por oleadas de Ca^{2+} arritmogénicas en cardiomiocitos normales (77).

Las bajas concentraciones de catecolaminas incrementan la producción de ROS intracelular y la fuga de Ca^{2+} sistólico a través del receptor de rianodina RyR2, conllevando a una disminución en la supervivencia celular en cardiomiocitos insuficientes (77); a partir del estudio realizado por Murakami et al. en el que se determinó el mecanismo de protección de ANP en cardiomiocitos con insuficiencia cardíaca inducida por isoproterenol (ISO), se encontró que el ANP ejercía un efecto inhibitorio sobre el estrés oxidativo mitocondrial inducido por ISO a través de la vía de transducción de señal mediada por NPR-A, un mecanismo molecular importante por el cual ANP previene la injuria miocárdica en condiciones de exceso de catecolaminas (77). En este estudio, la medición de ROS intracelular mostró un incremento con la aplicación de ISO, y con el uso de ANP significativamente suprimió la producción de ROS. Adicionalmente, con el uso de ISO se incrementaron los niveles de ADN mitocondrial oxidado y el daño de ADN disminuyó en presencia de ANP, por lo que el índice de supervivencia celular aumentó en este péptido natriurético, como se ilustra en la figura 6-3. El hecho de que ANP disminuya el estrés oxidativo mitocondrial sugiere que el sitio primario de la acción antioxidante de ANP es la mitocondria.

Figura 6-3: Efecto de ISO y/o ANP en la supervivencia celular en cardiomiocitos insuficientes.



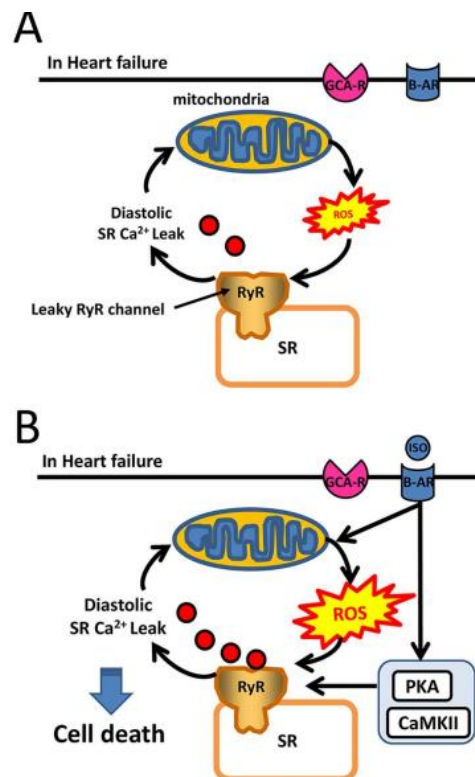
Tomado de Murakami et al. (77)

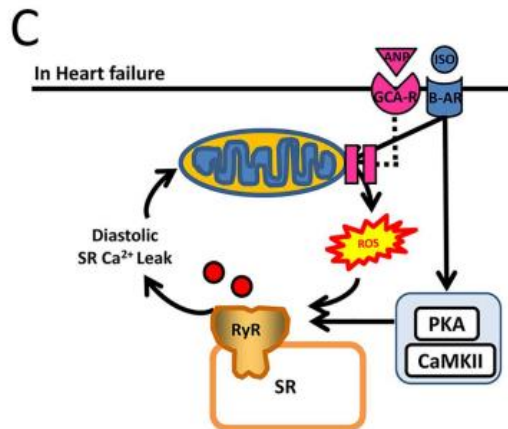
La estimulación del receptor adrenérgico aumenta la actividad de la isoforma 1 del intercambiador Na^+/H^+ (NHE-1) bajo condiciones patológicas, que lleva a un incremento de las concentraciones de Na^+ intracelular y con ello, un aumento en los niveles de Ca^{2+} citosólico a través de intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (77). El incremento en las concentraciones de Ca^{2+} intracelular es captado por el uniportador de Ca^{2+} en la mitocondria, produciendo una sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial, que aumenta los niveles de ROS; estos cambios podrían ser suprimidos por una inhibición del intercambiador NHE-1 inducida por ANP (77).

El mecanismo de cardioprotección se detalla en la figura 6-4 y se resume a continuación: La aplicación de ISO aumenta la producción de ROS intracelular y la liberación de Ca^{2+} a través de RyR2 por dos mecanismos principales: 1. Producción de ROS mitocondrial dependiente de sobrecarga de Ca^{2+} , causada por la activación de PKA dependiente de cAMP inducida por la estimulación adrenérgica. PKA fosforila residuos de serina 16 de fosfolamban y 2808 de RyR2 que incrementan la fuga de

Ca^{2+} , causando sobrecarga de Ca^{2+} , daño en la mitocondria y producción de ROS (77). El segundo mecanismo es la producción de ROS independiente de Ca^{2+} , que se podría atribuir a la activación de la proteína kinasa II dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII); el aumento de ROS incrementa la liberación aberrante de Ca^{2+} a través de RyR2 por lo que el aumento de ROS mitocondrial y la fuga de calcio al citoplasma determinan un círculo vicioso, el cual se inhibe en presencia de ANP (77). Por un lado, ANP podría inhibir la actividad de NHE-1, por otro, podría estar involucrado en la estabilización de RyR2 debido a sus efectos antioxidantes, por lo que la supresión de la producción de ROS provocada por ANP estaría relacionada con la inhibición de la liberación de Ca^{2+} a través de RyR2 (77).

Figura 6-4: Mecanismo de cardioprotección de ANP en modelos de insuficiencia cardiaca inducida por ISO.





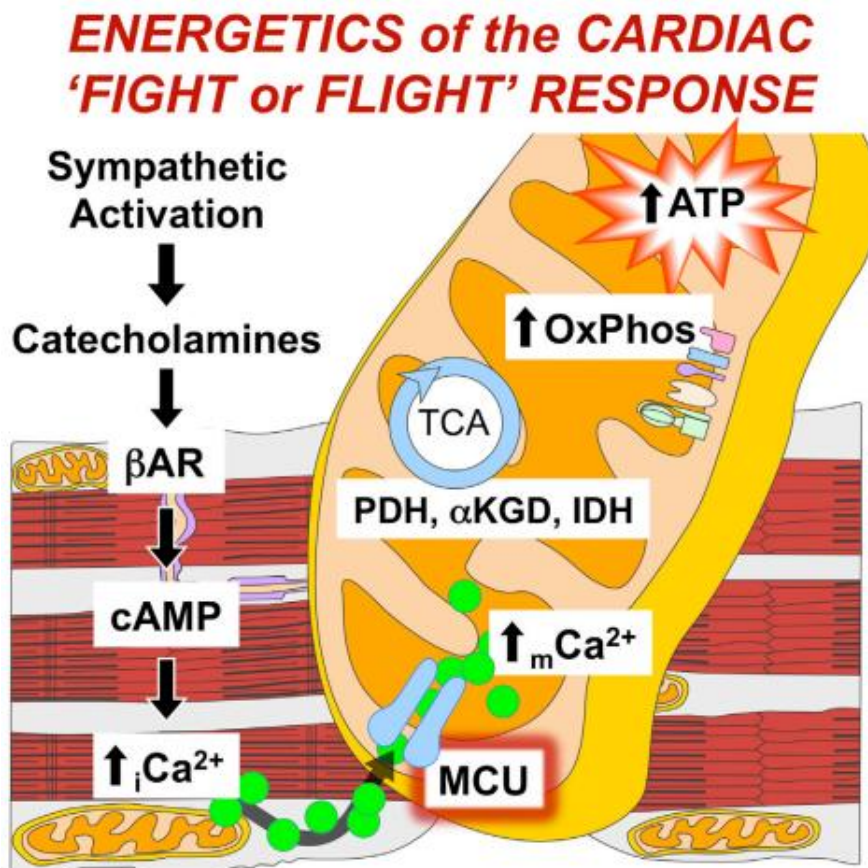
Tomado de Murakami et al (77)

Como se describió previamente, el sitio principal de acción antioxidante de ANP podría ser la mitocondria. De hecho, la mitocondria juega un papel preponderante en la cardioprotección y es la principal diana de diversas moléculas de señalización cardioprotectoras, siendo sus canales determinantes esenciales en la supervivencia y muerte celular (78). La actividad de los canales mitocondriales está relacionada con la estructura física y la función de la mitocondria, y su importancia ha recibido particular atención en los últimos años; en condiciones fisiológicas y patológicas se destaca el Uniportador de Calcio Mitocondrial (MCU).

El Uniportador de Calcio Mitocondrial (MCU) es un canal rectificador interno, de baja afinidad, selectivo al calcio, transporta calcio a la mitocondria de manera dependiente de voltaje, su función está mediada por el potencial de membrana mitocondrial (aproximadamente -180 mV) generado por la cadena de transporte de electrones (ETC). En condiciones de alta demanda metabólica, este canal es esencial en la regulación de la producción de energía (79). De hecho, mediciones simultáneas de Ca²⁺ mitocondrial y NADH han relacionado el incremento del Ca²⁺ mitocondrial con el aumento de la fosforilación oxidativa y la producción de ATP. Así, la entrada de Ca²⁺ mitocondrial funciona como una señal para mejorar la producción de energía a través

de la activación de deshidrogenasas claves en el ciclo del ácido tricarboxílico o por activación de la sintasa de ATP (80), como se observa en la figura 6-5.

Figura 6-5: Procesos del MCU en la respuesta contráctil cardíaca de lucha- huida posterior a la activación adrenérgica.

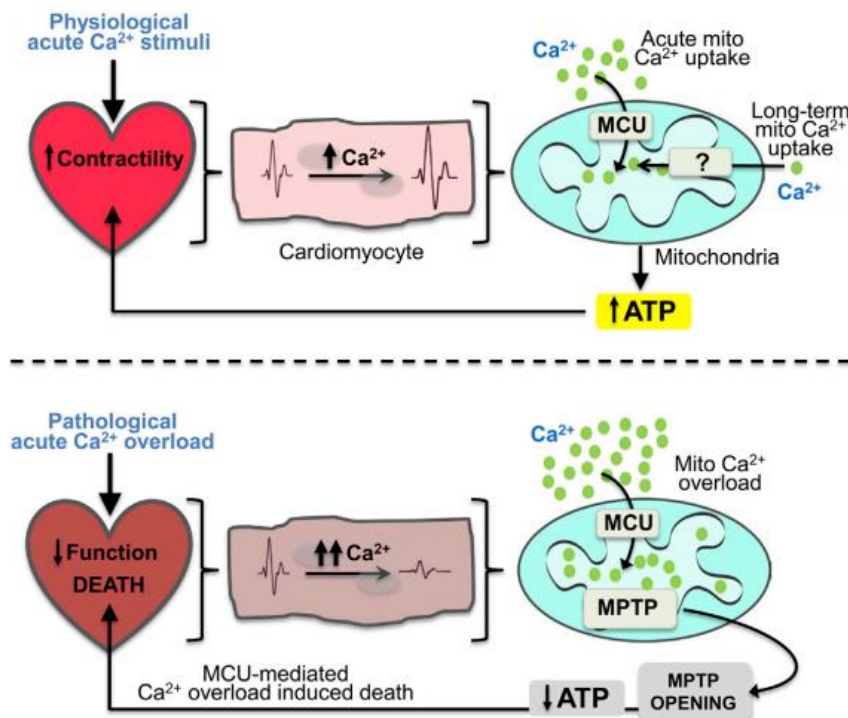


Tomado de Luongo et al (79).

En condiciones patológicas cardíacas, la mitocondria acumula gran cantidad de calcio en el citosol a través del MCU, por lo que la prevención de la sobrecarga de calcio mitocondrial por inhibición de MCU podría tener efecto benéfico durante la reperfusión (78). Por lo que, a pesar del reconocimiento de su función en el balance energético mitocondrial, también se ha reconocido que la captación de Ca²⁺ mitocondrial por MCU contribuye a la muerte celular inducida por reperfusión (79),

puesto que en células desprovistas del gen que codifica *Mcu*, mostraron una mayor resistencia a la sobrecarga de calcio, capaces de mantener el potencial de membrana mitocondrial y además, fueron más resistentes a la muerte celular mediada por edema (79). El mecanismo que conlleva finalmente a la activación de procesos de apoptosis está relacionado con la activación o apertura de poros de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) inducido por MCU. Lo anterior se ilustra en la figura 6-6. Datos sugieren que la delección de *mcu* disminuye la susceptibilidad a la activación de mPTP y provee protección contra la necrosis celular (79). Por todo lo anterior, la captación de calcio mediado por MCU es un mecanismo significativo que conduce a muerte del cardiomiocito y disfunción miocárdica mediada por apertura de mPTP (79). Si la inhibición de estos canales constituye un mecanismo de protección contra disfunción miocárdica y apoptosis celular, resulta esencial estudiar si los péptidos natriuréticos, de manera directa o indirecta, están relacionados con su regulación.

Figura 6-6: Función de los canales MCU en condiciones fisiológicas y patológicas.



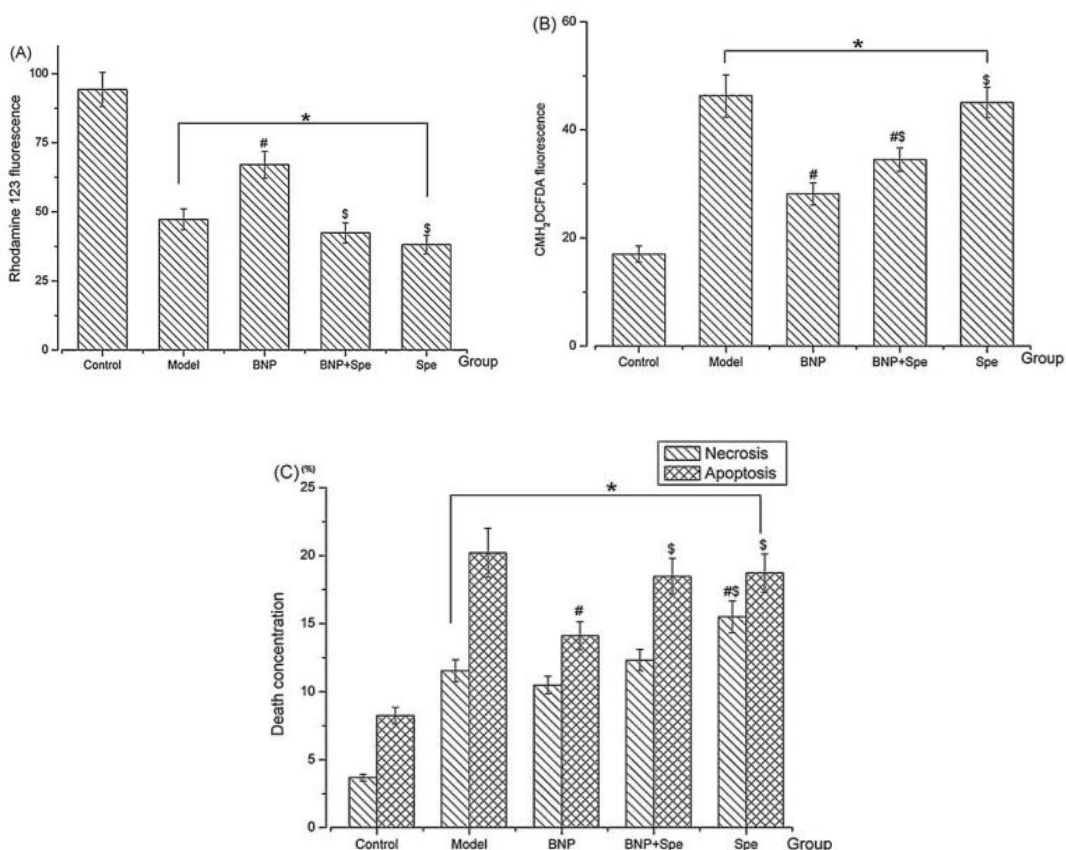
Tomado de Kwong et al (80).

En un estudio publicado en 2010 (78), Sun et al. estudiaron el papel de los péptidos natriuréticos en la regulación de MCU y sus efectos sobre el miocardio durante la reperfusión, para lo cual utilizaron cultivos de cardiomiocitos de ratas recién nacidas, las dividieron en 3 grupos: Grupo 1: en los que solamente inyectaron BNP; Grupo 2: Indujeron isquemia y reperfusión (I/R): 2A: Inyectaron BNP y posteriormente indujeron I/R. 2B: Inyectaron BNP y espermina (activador de MCU) durante la reperfusión; 2C: Inyectaron solamente espermina durante I/R; Grupo 3: Inyectaron BNP y wortmannin (inhibidor de PI3K) durante la reperfusión. Entre las variables que midieron se encuentran: el potencial de membrana mitocondrial, la generación de ROS, la muerte celular y la activación de la vía PI3K/Akt. La despolarización de la membrana mitocondrial está implicada en muchas formas de estrés celular como hipoxia celular y daño por reperfusión (78), por lo que la pérdida del potencial de membrana puede estar involucrada en procesos de apoptosis y estrés oxidativo, desencadenando apoptosis de cardiomiocitos e I/R (78). Incluso, podría regular la protección de ROS mitocondrial (78).

La medición del potencial de membrana mitocondrial se realizó a través de la medición de *Rodamina 123*, un colorante fluorescente al cual son permeables las células y selectivo para las mitocondrias, y que posteriormente se elimina mediante lavado una vez la célula pierde el potencial de membrana mitocondrial, de esta manera se determina si hubo o no despolarización de la membrana mitocondrial a través de la intensidad de fluorescencia de la rodamina 123 (78). La detección de ROS se realizó a través de CMH2DCFDA, un agente de detección de ROS fluorescente que se evaluó por citometría de flujo. Se obtuvieron los siguientes resultados: 1. La reperfusión después de la isquemia produjo una pérdida del potencial de membrana mitocondrial cuando se comparó con el grupo control; 2. La infusión de BNP durante la reperfusión causó la prevención de la despolarización mitocondrial ($p < 0.005$), mientras que, en presencia de espermina, activador de MCU, el efecto protector de BNP se inhibió. Lo anterior revela que el BNP podría atenuar la disipación del potencial de membrana mitocondrial contra la injuria por isquemia reperfusión y la apertura del canal MCU con espermina podría abolir el efecto protector de BNP (78). 3. La reperfusión produjo un incremento de la fluorescencia de CMH2DCFDA indicando que aumentó la formación de ROS. Una vez la célula fue expuesta a BNP, disminuyó la producción de ROS durante la reperfusión, mientras que con el uso de espermina, se eliminó el efecto de

BNP sobre la producción de ROS; 4. La tasa de muerte celular se determinó a través de la utilización de *Anexina V*, un marcador fisiológico de apoptosis celular temprana, mostrando que la reperfusión desencadena una mayor apoptosis celular cuando se compara con el grupo control mientras que con el uso de BNP durante la reperfusión, hubo una disminución significativa de la apoptosis cuando se comparó con el grupo control ($p < 0.05$) (78). En contraposición, el tratamiento con BNP y espermina, abolió el efecto de BNP sobre la apoptosis, lo cual sugiere que el BNP podría proteger al cardiomiocito de la apoptosis inducida por I/R y la apertura de MCU (78). Los resultados anteriores se resumen en la figura 6-7.

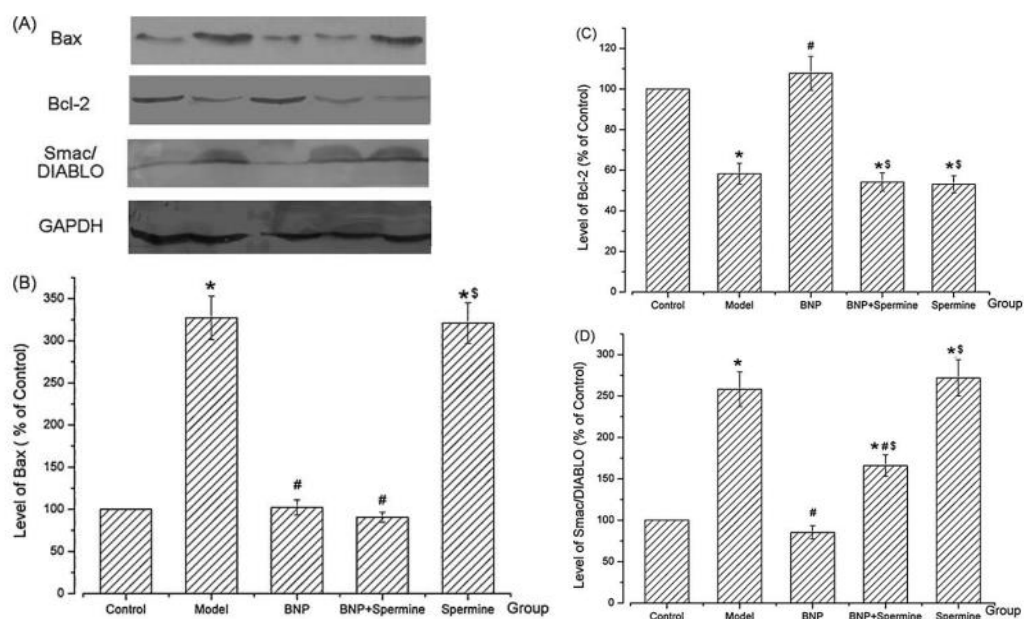
Figura 6-7: Efecto de BNP sobre el potencial de membrana mitocondrial y la generación de ROS.



A. Efecto de BNP sobre el potencial de membrana mitocondrial. **B.** Efecto de BNP sobre la generación de ROS. **C.** Efecto de BNP y espermina sobre la tasa de apoptosis. Tomado de Sun et al (78).

Por otra parte, en el estudio se determinó la participación de proteínas proapoptóticas *Bax*, y antiapoptóticas, *Bcl-2*; a través de Western blot se demostró que la reperfusión incrementa significativamente la inmunoreactividad de *Bax* y disminuye la expresión de *Bcl-2* como se muestra en la figura 6-8. Tras el tratamiento con BNP, la expresión de *Bcl-2* aumentó de manera significativa, la tasa de incremento de *Bax* inducida por la reperfusión disminuyó y el efecto fue abolido con el uso de *Espermina*, demostrando así que BNP protege a las células cardíacas a través de la inhibición de proteínas pro-apoptóticas y el aumento de la expresión de proteínas antiapoptóticas durante la reperfusión y que estos efectos podrían estar mediados por el bloqueo de la apertura de canales MCU (78). La proteína mitocondrial Smac/DIABLO potencia algunas formas de apoptosis por lo que se evaluó su activación durante la reperfusión y el tratamiento en los diferentes grupos, encontrando que su expresión aumentó en respuesta a la reperfusión y sus niveles disminuyeron durante el tratamiento con BNP en comparación con el grupo control.

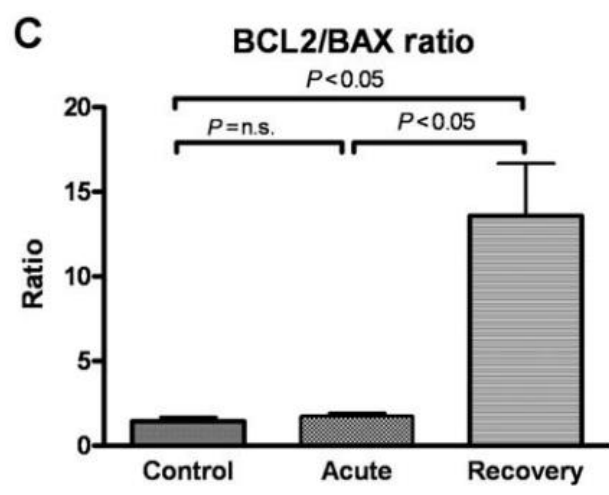
Figura 6-8: Efectos de la reperfusión y de los diferentes tratamientos sobre la expresión de proteínas que inhiben o inducen la apoptosis.



A. Western blot que representa el resultado de los diferentes tratamientos **B.** Análisis densitométrico de Bax. **C.** Bcl-2. **D.** Smac/DIABLO. Tomado de Sun et al (78).

En biopsias de cardiomiocitos ventriculares de pacientes con Síndrome de Takotsubo, Holger et al. observaron un incremento significativo de los niveles de *Bcl-2* en la fase de recuperación e incluso, encontraron una elevación significativa del índice *Bcl2/Bax* ($p < 0.05$) durante y después de la recuperación funcional del ventrículo (81), lo cual se observa en la figura 6-9.

Figura 6-9: Incremento del índice *Bcl2/Bax* en pacientes con Síndrome de Takotsubo durante la fase de recuperación.

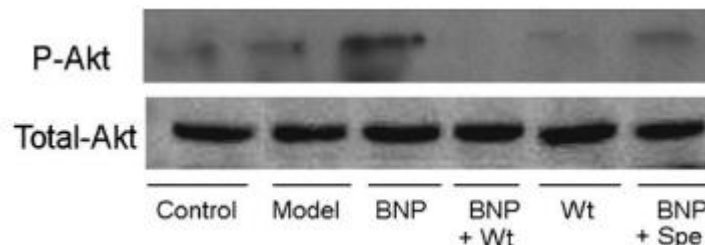


Tomado de Breivik et al. (81)

La vía PI3K/Akt es clave en la supervivencia celular. Akt fosforila diversos sustratos que regulan la traducción de proteínas, la apoptosis y la proliferación celular. En la última parte del estudio, se usó Wortmannin, un inhibidor potente de PI3K, encontrando que se atenuó el efecto protector de BNP sobre el potencial de membrana mitocondrial, la producción de ROS y la apoptosis durante la reperfusión (78). Adicionalmente, se evaluó la tasa de fosforilación de Akt, que es una manera de evaluar la activación de esta vía (78). Como se observa en la figura 6-10, los resultados de Western blot demostraron un aumento en la fosforilación de Akt con el uso de BNP durante la reperfusión, lo cual no se observó con el uso de Wortmannin y Espermina, por lo que estos hallazgos sugieren que BNP podría inducir la supervivencia celular al

mantener el potencial de membrana mitocondrial, inhibir la producción de ROS y disminuir la muerte celular a través de la activación de la vía PI3K/Akt (78).

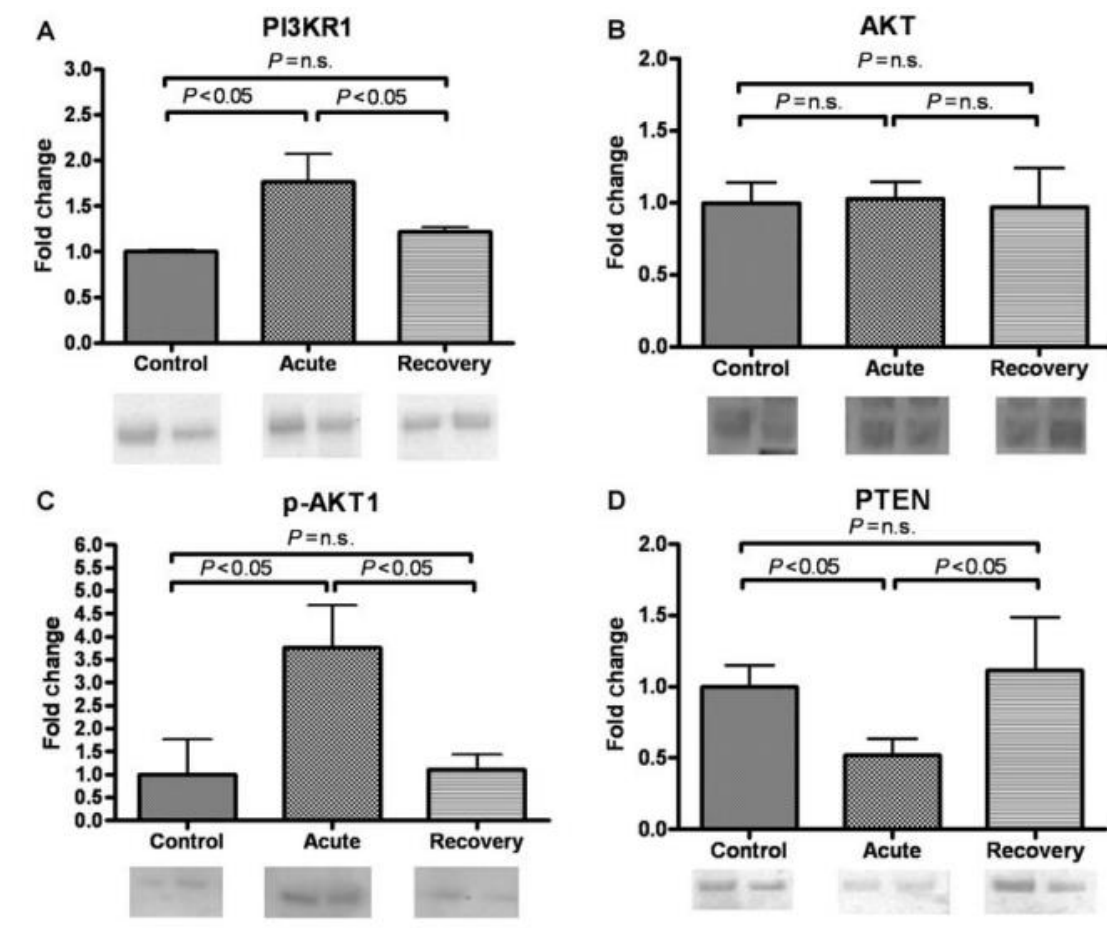
Figura 6-10: Participación de la vía PI3K en la regulación mediada por BNP de la expresión de Akt y Akt fosforilada durante la reperfusión (Western blot).



Tomado de Sun et al (78).

En un estudio realizado y publicado en 2009 por la *Revista Europea de Insuficiencia cardíaca* (81), se evaluaron en biopsias de ventrículo izquierdo de 16 pacientes diagnosticados con ST durante la fase aguda y posterior a la recuperación a través de RT-PCR cuantitativa y Western blot, los niveles de ARNm de la PI3KR1. Los hallazgos se muestran en la figura 6-11. En comparación con los sujetos control (corazones sanos), se encontró un incremento significativo ($p < 0.05$) de los niveles de PI3KR1 durante la fase aguda, el cual se mantuvo hasta después de la recuperación de la función del ventrículo. Sumado a esto, al evaluar los niveles de AKT1 y de la forma fosforilada en el aminoácido treonina 308 (p-AKT1), se observó un incremento significativo de los niveles de ARNm de p-AKT1 durante la fase aguda, los cuales retornaron a valores basales después de la recuperación de la contractilidad ventricular (81). El homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), un antagonista fisiológico de PI3K, disminuyó durante la fase aguda y aumentó de manera significativa después de la recuperación (81), sugiriendo que hay una activación de la vía PI3K durante la fase aguda que cesa poco después de la fase de recuperación, constituyéndose probablemente en un mecanismo contrarregulador que participa en la reversibilidad de la disfunción contráctil del ventrículo izquierdo.

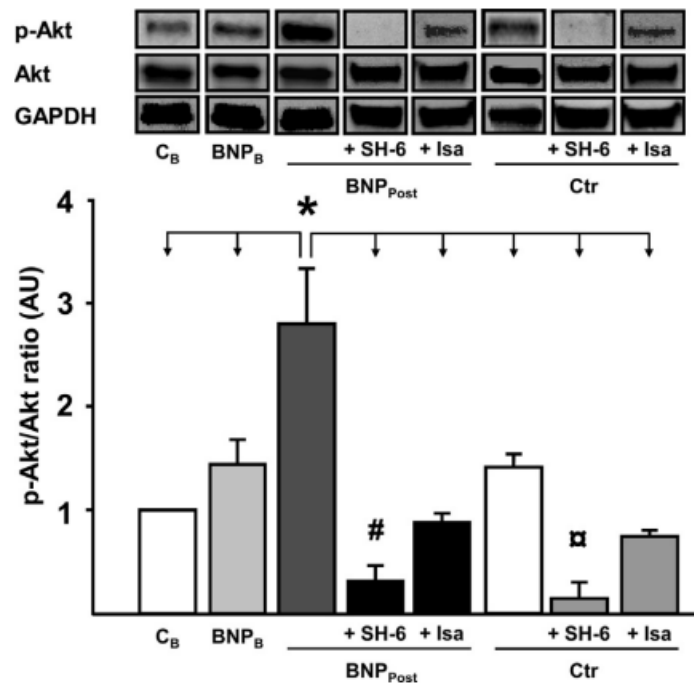
Figura 6-11: Activación de la vía PI3K/Akt en el Síndrome de Takotsubo.



A. Muestra un incremento estadísticamente significativo de la PI3KR1. **B.** No se observaron cambios significativos en AKT durante la fase aguda y recuperación. **C.** p-AKT1 THR308 muestra un incremento en la fase aguda. **D.** La proteína PTEN disminuyó durante la fase aguda en comparación con el control. Tomado de Breivik et al. (81)

En un estudio publicado en 2015, Breivik et al. observaron después de la administración de BNP un incremento significativo de la fosforilación de Akt en comparación con el grupo control (42). Al aplicar el inhibidor de Akt y de NPR, SH-6 e Isatina, respectivamente, se bloqueó la acción de BNP sobre la fosforilación de Akt; este hecho sugiere que el efecto de BNP sobre Akt depende de su interacción con NPR, como se ilustra en la figura 6-12.

Figura 6-12: Efectos de BNP sobre la fosforilación de Akt.



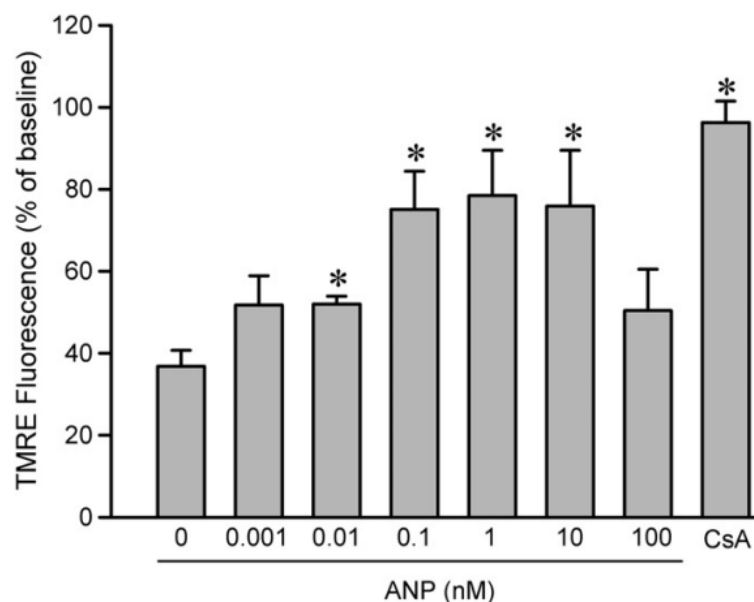
Tomado de Breivik et al. (42).

6.4. Vías de señalización implicadas en la prevención de la apertura de mPTP

La apertura de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) juega un rol crítico en el daño miocárdico inducido por reperfusión; la inhibición de fosfodiesterasas y la activación de la vía cGMP/PKG podría prevenir la apertura de estos poros y proteger contra I/R (82). De igual manera, en este mecanismo cardioprotector podría estar involucrada la activación de la vía PI3K/Akt (82). Debido a que muchas vías de señalización cardioprotectoras evitan la apertura de mPTP a través de la inactivación de la quinasa de la glucógeno sintasa 3 β (GSK-3 β), es probable que la acción cardioprotectora de la vía de señalización activada por ANP, NPR/cGMP/PKG sobre la apertura de mPTP esté mediada por la inactivación de GSK-3 β y que la activación de PI3K/Akt también podría estar implicada en estos efectos. Por lo anterior, Hong et al, propusieron evaluar si ANP puede prevenir la apertura de mPTP a través de la inactivación de la GSK-3 β . En primer lugar, determinaron la

pérdida de potencial de membrana mitocondrial inducida por estrés oxidativo posterior a la exposición de células a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) durante 20 minutos a través de la medición de la fluorescencia éster etílico de tetrametilrodamina (TMRE), de modo que la disminución en la fluorescencia indica una pérdida del potencial de membrana por apertura de mPTP; posteriormente, se midió el efecto de diferentes concentraciones de ANP sobre el potencial de la membrana mitocondrial; los resultados determinaron que ANP previene la pérdida de fluorescencia TMRE y que dicha acción depende de la concentración. Se midió si la fluorescencia TMRE es un método válido para evaluar la apertura de mPTP, por lo que se determinó la acción de ANP sobre la apertura de mPTP en presencia de CsA (Ciclosporina A), un inhibidor de mPTP, encontrando que en el grupo en el que se usó CsA aumentó la fluorescencia de TMRE, confirmando la acción de ANP sobre la apertura de mPTP. Estos resultados se ilustran a continuación en la figura 6-13 (82).

Figura 6-13: Efectos de diferentes concentraciones de ANP sobre la pérdida del potencial de membrana mitocondrial medido a través de la fluorescencia TMRE.

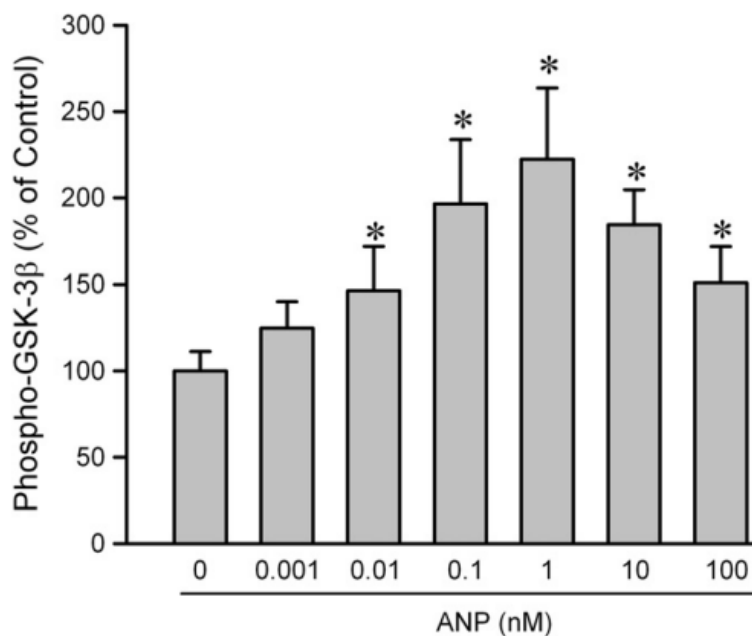


* $p < 0.005$. Tomado de Hong et al. (82)

En segundo lugar, para determinar el rol de GSK-3 β en la acción protectora de ANP se evaluaron los efectos de diferentes concentraciones de ANP en la fosforilación

en serina 9 de GSK-3 β (82), tras lo cual se observó un aumento significativo en la fosforilación de GSK-3 β después del tratamiento con ANP, especialmente en concentraciones 0.01 y 100 nM, sugiriendo que la inactivación de GSK-3 β inducido por ANP es dependiente de la dosis y que GSK-3 β es una diana importante en los efectos de ANP sobre mPTP (82), lo cual se detalla en la figura 6-14. En tercer lugar, para determinar si la inactivación de GSK-3 β contribuye a la acción de ANP, se evaluó si ANP puede prevenir la pérdida de potencial de membrana mitocondrial en células transfectadas con un plásmido mutante con GSK-3 β activo (GSK-3 β -S9A); los resultados mostraron que ANP previene la pérdida de fluorescencia TMRE causada por el peróxido de hidrógeno (82) mientras que en células transfectadas con GSK-3 β -S9A, no se observaron cambios significativos en la fluorescencia TMRE en presencia de ANP; lo anterior sugiere que ANP previene la apertura de mPTP por inactivación de GSK-3 β (82).

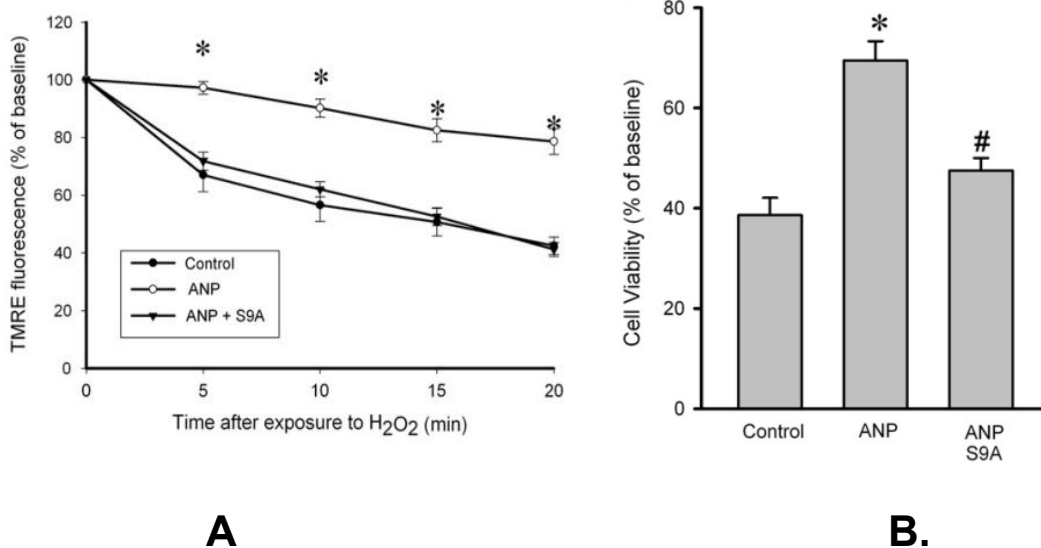
Figura 6-14: Efectos de diferentes concentraciones de ANP sobre la fosforilación de GSK-3 β .



*p<0.05. Tomado de Hong et al. (82)

En cuarto lugar, se evaluó el papel de GSK-3 β en el efecto de ANP sobre la viabilidad celular durante 90 minutos de isquemia seguidos de 30 minutos de reperfusión, observándose un incremento en la viabilidad celular inducida por ANP durante la reperfusión comparada con el control, lo cual no se observó en células transfectadas con GSK-3 β -S9A, como se ilustra en la figura 6-15 (82).

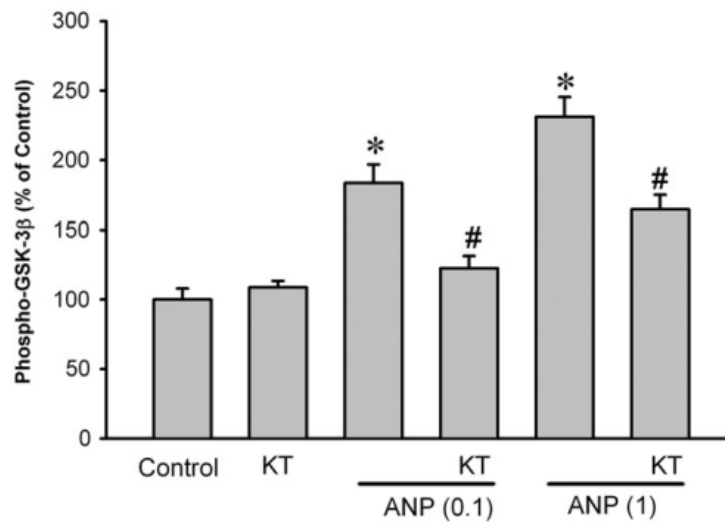
Figura 6-15: Efecto de ANP sobre la apertura de mPTP y la viabilidad celular en presencia de GSK-3 β -S9A.



A. Efecto de ANP en la apertura de mPTP medido a través de la fluorescencia TMRE. **B.** Efecto de ANP sobre la viabilidad celular en presencia de GSK-3 β -S9A. Tomado de Hong et al. (82)

Para evaluar la vía de señalización inducida por ANP involucrada en la inactivación de GSK-3 β , se evaluó el efecto de dicho péptido sobre la fosforilación de GSK-3 β en presencia del inhibidor selectivo de PKG, KT5823 (82). En la figura 6-16, se observa que la fosforilación de GSK-3 β inducida por ANP es inhibida por KT5823, lo cual indica un rol de PKG en la acción de ANP sobre la actividad de GSK-3 β ; al utilizar un análogo de cGMP en conjunto con PKG α se observó un incremento en la fosforilación de GSK-3 β en comparación a cuando se utilizó el análogo de cGMP solo, indicando que GSK-3 β es un sustrato directo de PKG (82).

Figura 6-16: Efectos de ANP sobre la fosforilación de GSK-3 β en presencia de inhibidor de PKG.

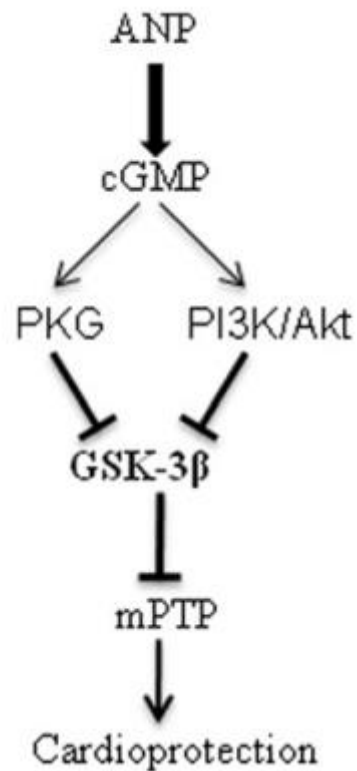


Tomado de Hong et al. (82)

En quinto lugar, se evaluó el rol de la vía PI3K/Akt en la inactivación de GSK-3 β inducida por ANP mediante el uso de LY294002, un inhibidor de PI3K; se observó que en presencia de este inhibidor, se bloqueó el efecto de ANP sobre GSK-3 β , indicando de este modo que la vía PI3K/Akt también podría ser responsable de la acción de ANP sobre GSK-3 β (82).

Cuando ANP se une al receptor NPR-A, aumentan los niveles de cGMP debido a que este receptor tiene actividad guanilato ciclasa (82). El mecanismo propuesto por medio del cual cGMP media la cardioprotección involucra la fosforilación de moléculas corriente abajo por PKG; su importancia en el efecto protector de ANP sobre la apertura de mPTP se demostró previamente, por lo que parece razonable proponer que la vía ANP/NPR-A/cGMP/PKG y las cascadas activadas e inhibidas corriente abajo median los efectos protectores de ANP sobre la apertura de mPTP. La figura 6-17 resume la vía de señalización de los péptidos natriuréticos involucrada en la cardioprotección.

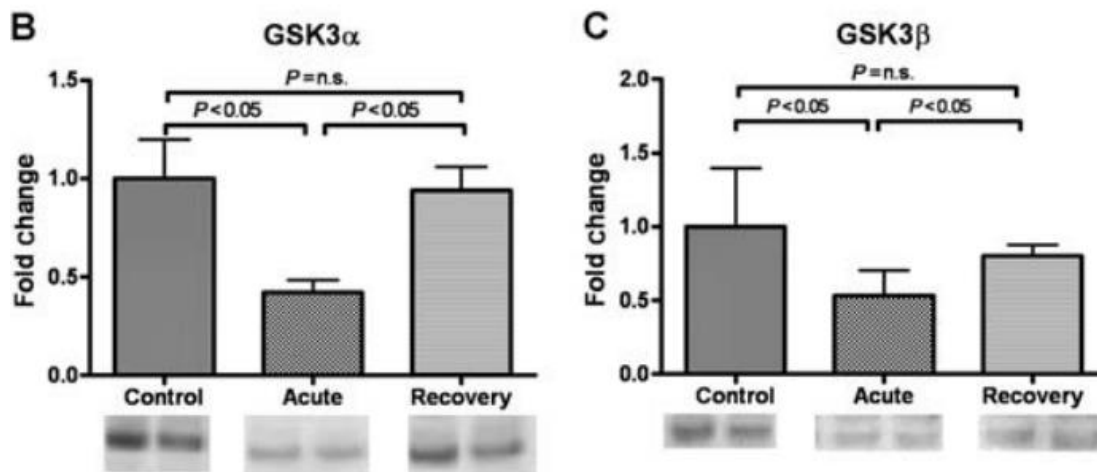
Figura 6-17: Vía de señalización por la que ANP previene la apertura de mPTP.



Tomado de Hong et al. (82)

Para corroborar en el Síndrome de Takotsubo lo mencionado previamente, Holger et al., evaluaron la activación de las dos isoformas de GSK-3, α y β , en especímenes de pacientes diagnosticados con Síndrome de Takotsubo. Como se observa en la figura 6-18, en el ST hay una disminución en los niveles de ARNm de las dos isoformas de GSK-3 durante la fase aguda cuando se compara con los controles. Además, muestra que después de la recuperación funcional, estos valores retornan a niveles basales, similares a los observados en el grupo control ($p < 0.05$). Una disminución de GSK-3 promueve la contractilidad e inhibe la fibrosis (81), mientras que su aumento podría tener una función proapoptótica en cardiomiocitos (81), función que aún es materia de discusión.

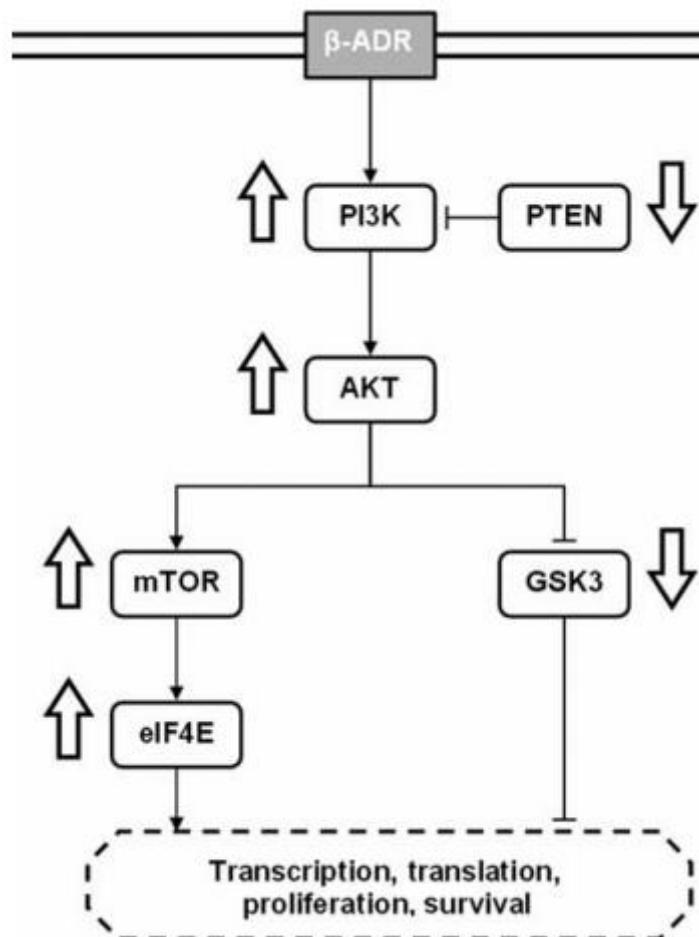
Figura 6-18: Niveles de GSK-3, α y β durante la fase aguda y recuperación del ST.



A. Muestra una disminución de niveles de ARNm GSK-3 durante la fase aguda, que retornan a valores parecidos al control después de la fase de recuperación ($p < 0.05$). **B.** Disminución de los niveles de GSK-3 durante la fase aguda y aumento en la fase de recuperación ($p < 0.05$). Tomado de Breivik et al (81)

Holger et al, definen una probable vía molecular de activación de mecanismos que llevan a la supervivencia celular y a la cardioprotección en el Síndrome de Takotsubo; señalan a la vía PI3K/Akt y su acción sobre mTOR (activación), no mostrada en imágenes previas, pero si documentada en el estudio, y a GSK-3 (inactivación) como las implicadas en la cardioprotección. Sin embargo, no determinan si son las catecolaminas directamente o si existen moléculas intermedias las que regulan la activación de PI3K. Lo anterior indica que la activación de la vía PI3K/Akt en el Síndrome de Takotsubo podría contribuir a resultados favorables, al promover la supervivencia celular y al aumentar la síntesis de proteínas. Además, podría ser esencial para la regeneración miocárdica y la recuperación de la función ventricular izquierda (81). En la figura 6-19 se detalla la vía de señalización cardioprotectora mediada por PI3K/Akt.

Figura 6-19: Vía de señalización de cardioprotección en el Síndrome de Takotsubo.



Tomado de Breivik et al. (81)

Los estudios anteriores apoyan la hipótesis del rol cardioprotector de los péptidos natriuréticos en la reversibilidad del daño miocárdico inducido por catecolaminas en el Síndrome de Takotsubo, e implican a la vía ANP-BNP/NPR/cGMP/PKG en dicho efecto a través de su acción sobre la inhibición de la respuesta simpática cardíaca, de apertura de MCU y de poros de transición de permeabilidad mitocondrial, de la producción de ROS, de la inflamación y apoptosis celular.

7. Conclusiones

El Síndrome de Takotsubo es una entidad de reciente conocimiento en el medio clínico caracterizada por la presencia de dolor torácico típico, disfunción contráctil significativa, ausencia de enfermedad coronaria obstructiva y una completa recuperación de la disfunción durante el seguimiento. Su etiología es multifactorial predominando las acciones cardiotoxicas directas e indirectas de catecolaminas sobre el miocardio liberadas principalmente en terminales nerviosas simpáticas cardíacas, que desencadenan cambios en la señalización del calcio especialmente de SERCA2a y fosfolamban, alteraciones en el metabolismo celular con acumulación de lípidos cardíacos, cambios hemodinámicos por desequilibrio entre la entrega y demanda de oxígeno, llevando a aturdimiento miocárdico transitorio.

El Síndrome de Takotsubo presenta complicaciones intrahospitalarias importantes entre ellas falla cardíaca aguda con shock cardiogénico, arritmias ventriculares letales y complicaciones mecánicas que son menos frecuentes, con una tasa de mortalidad similar a la del SCA. Esta enfermedad permite entender como un desequilibrio en la respuesta simpática al estrés, ya sea por una hiperreactividad o activación prolongada, lleva al desarrollo de una disfunción miocárdica. Afortunadamente, en este caso, la activación de mecanismos de cardioprotección de forma aguda, permite contener el daño y preservar la función miocárdica y la viabilidad de los cardiomiocitos.

Los biomarcadores cardíacos no solo se han reconocido como factores diagnósticos, sino que tienen implicaciones pronósticas a corto y largo plazo. Las troponinas se elevan en la mayor parte de los pacientes en una proporción menor que

en SCA, determinando una diferencia importante. El hecho más relevante es el hallazgo en el ST de concentraciones séricas 3 veces mayores de los péptidos natriuréticos, especialmente BNP y de NT-proBNP. Los péptidos natriuréticos son proteínas que ejercen sus acciones principalmente en el sistema cardíaco y cardiovascular para modular muchos procesos celulares, la mayoría de los cuales desencadenan efectos cardioprotectores. El sistema de péptidos natriuréticos constituye un mecanismo cardiovascular contrarregulador importante.

Al ser el Síndrome de Takotsubo una patología de origen multifactorial, los péptidos natriuréticos podrían ejercer acciones protectoras en los diferentes sistemas implicados en ella. En primer lugar, en la regulación que ejercen sobre el sistema nervioso simpático cardíaco y la liberación de catecolaminas; en segundo lugar, en la protección contra procesos inflamatorios que involucran la activación de macrófagos/monocitos; en tercer lugar, en la protección contra el aturdimiento miocárdico; en cuarto lugar, en la protección contra la isquemia y el daño miocárdico secundario a reperfusión; en quinto lugar, en la disminución de la producción de ROS; en sexto lugar, en la modulación que ejercen sobre los canales mitocondriales que controlan los niveles de calcio mitocondrial y citosólico y cuya regulación evita la activación de procesos de apoptosis celular.

Los péptidos natriuréticos se secretan en condiciones fisiológicas en respuesta a un aumento en el estiramiento de las paredes del corazón. Sin embargo, hay evidencia que episodios de isquemia leve en ausencia de disfunción ventricular están asociados con una elevación significativa de los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos. Incluso, las condiciones de hipoxia/isquemia *per se* estimulan la liberación de los péptidos natriuréticos. En condiciones de injuria miocárdica aguda, los péptidos natriuréticos limitan el tamaño del infarto, por lo que las vías moleculares activadas por los péptidos podrían constituir un importante mecanismo que limita el daño miocárdico durante la isquemia instaurada de forma aguda.

En todos los estudios experimentales encontrados en patologías isquémicas se ha implicado al segundo mensajero, cGMP, que es producto de la actividad guanilato ciclasa de los receptores de péptidos natriuréticos (NPR). Este segundo mensajero, una vez incrementado en el citoplasma, es capaz de activar a PKG. En los resultados obtenidos, el bloqueo de PKG elimina el efecto cardioprotector tanto en términos de tamaño de isquemia como en la viabilidad celular, por lo que es una enzima indispensable en estos procesos. PKG ejerce múltiples funciones por activación de algunas vías y por inhibición de otras, en particular PKG fosforila a fosfolamban, a GSK-3 β , bloquea la apertura de MCU. Las vías de cardioprotección activadas a través de ANP-BNP/NPR/cGMP/PKG confluyen en la inhibición de la apertura de poros de transición de permeabilidad mitocondrial, a través de la modulación de canales mitocondriales que controlan los niveles de calcio en la mitocondria y en el citosol, y del aumento de la expresión de moléculas antiapoptóticas y la disminución de las moléculas proapoptóticas. El Síndrome de Takotsubo está asociado con la activación de la vía PI3K/Akt; esta activación podría estar mediada por la acción de los péptidos natriuréticos. La expectativa a largo plazo es determinar los resultados del uso de péptidos natriuréticos en modelos experimentales humanos, puesto que podrían conducir a resultados que determinen un antes y un después en el ámbito clínico, epidemiológico y terapéutico.

8. Limitaciones

Pese a la amplia literatura encontrada, el estudio de los péptidos natriuréticos en el Síndrome de Takotsubo presenta limitaciones. En primer lugar, dada la baja incidencia de esta entidad clínica, en parte subestimada por el poco conocimiento que se tiene en la práctica clínica, la mayor parte de los estudios encontrados tiene un tamaño de muestra pequeño, por lo que, no es posible extrapolar los resultados encontrados. En segundo lugar, la mayoría de los estudios son estudios experimentales en animales, principalmente conejos y ratas, y los estudios experimentales en humanos son escasos. Por último, aunque la literatura ha aportado avances en el conocimiento de la función cardioprotectora de los péptidos natriuréticos, los resultados de la mayoría de los estudios no son concluyentes. Por lo que, al día de hoy, se necesitan más estudios que confirmen los resultados encontrados.

9. Recomendaciones

Las funciones cardioprotectoras del Síndrome de Takotsubo tienen aplicabilidad en el ámbito clínico. De hecho, esta patología ayuda a entender los procesos fisiológicos y fisiopatológicos involucrados en el estrés agudo y crónico, en el síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca crónica e injuria por isquemia /reperfusión. Incluso se han documentado importantes acciones en enfermedades isquémicas cerebrales, injuria pulmonar aguda, en patologías fibróticas pulmonares y renales. Los péptidos natriuréticos constituyen moléculas que explican procesos de protección celular y, por lo tanto, llevar a cabo investigaciones de sus funciones en el contexto de otras patologías isquémicas, cardíacas y no cardíacas, generarían un impacto importante en el pronóstico.

10. Bibliografía

1. Gupta, S., & Gupta, M. M. (2018). Takotsubo syndrome. *Indian heart journal*, 70(1), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.09.005>
2. Ghadri, J. R., Wittstein, I. S., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, Y. J., Cammann, V. L., Crea, F., Galiuto, L., Desmet, W., Yoshida, T., Manfredini, R., Eitel, I., Kosuge, M., Nef, H. M., Deshmukh, A., Lerman, A., Bossone, E., Citro, R., Ueyama, T., ... Templin, C. (2018). International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European heart journal*, 39(22), 2032–2046. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>
3. Redfors, B., Shao, Y., & Omerovic, E. (2013). Stress-induced cardiomyopathy (Takotsubo)--broken heart and mind?. *Vascular health and risk management*, 9, 149–154. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S40163>
4. Wybraniec, M., Mizia-Stec, K., & Krzych, L. (2014). Stress cardiomyopathy: yet another type of neurocardiogenic injury: 'stress cardiomyopathy'. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 23(3), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.12.003>
5. Medina de Chazal, H., Del Buono, M. G., Keyser-Marcus, L., Ma, L., Moeller, F. G., Berrocal, D., & Abbate, A. (2018). Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(16), 1955–1971. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.072>
6. Stiermaier, T., Walliser, A., El-Battrawy, I., Pätz, T., Mezger, M., Rawish, E., Andrés, M., Almendro-Delia, M., Martinez-Sellés, M., Uribarri, A., Pérez-Castellanos, A., Guerra, F., Novo, G., Mariano, E., Musumeci, M. B., Arcari, L., Cacciotti, L., Montisci, R., Akin, I., Thiele, H., ... Eitel, I. (2022). Happy Heart Syndrome: Frequency, Characteristics, and Outcome of Takotsubo Syndrome Triggered by Positive Life Events. *JACC. Heart failure*, 10(7), 459–466. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.02.015>

7. Singh, T., Khan, H., Gamble, D. T., Scally, C., Newby, D. E., & Dawson, D. (2022). Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*, 145(13), 1002–1019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854>
8. Akhtar, M. M., Cammann, V. L., Templin, C., Ghadri, J. R., & Lüscher, T. F. (2023). Takotsubo syndrome: getting closer to its causes. *Cardiovascular research*, 119(7), 1480–1494. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad053>
9. Scantlebury, D. C., & Prasad, A. (2014). Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 78(9), 2129–2139. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0859>
10. Pérez-Castellanos, A., Martínez-Sellés, M., Mejía-Rentería, H., Andrés, M., Sionis, A., Almendro-Delia, M., Martín-García, A., Aguilera, M. C., Pereyra, E., Linares Vicente, J. A., García de la Villa, B., & Núñez-Gil, I. J. (2018). Takotsubo Syndrome in Men: Rare, but With Poor Prognosis. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 71(9), 703–708. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.07.021>
11. Lyon, A. R., Citro, R., Schneider, B., Morel, O., Ghadri, J. R., Templin, C., & Omerovic, E. (2021). Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(7), 902–921. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.060>
12. Al Hourri, H. N., Jomaa, S., Jabra, M., Alhourri, A. N., & Latifeh, Y. (2022). Pathophysiology of stress cardiomyopathy: A comprehensive literature review. *Annals of medicine and surgery (2012)*, 82, 104671. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104671>
13. Dias, A., Núñez Gil, I. J., Santoro, F., Madias, J. E., Pelliccia, F., Brunetti, N. D., Salmoirago-Blotcher, E., Sharkey, S. W., Eitel, I., Akashi, Y. J., El-Battrawy, I., Franco, E., Akin, I., Jaguszewski, M., Dawson, D., Figueredo, V. M., Napp, L. C., Christensen, T. E., Hebert, K., Ben-Dor, I., ... Waksman, R. (2019). Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 1. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 20(1), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.11.015>

14. Nef, H. M., Möllmann, H., Akashi, Y. J., & Hamm, C. W. (2010). Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nature reviews. Cardiology*, 7(4), 187–193. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.16>
15. Y-Hassan, S., & Tornvall, P. (2018). Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 28(1), 53–65. <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0465-z>
16. Quanwei, P. (2022). Mechanisms of myocardial stunning in stress-induced cardiomyopathy. *Cardiovascular innovations and applications*.
17. Yoshikawa T. (2015). Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *International journal of cardiology*, 182, 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.116>
18. Williams, R., Arri, S., & Prasad, A. (2016). Current Concepts in the Pathogenesis of Takotsubo Syndrome. *Heart failure clinics*, 12(4), 473–484. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.06.002>
19. Wang, T., Xiong, T., Yang, Y., Zuo, B., Chen, X., & Wang, D. (2022). Metabolic remodeling in takotsubo syndrome. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 1060070. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1060070>
20. Lyon, A. R., Bossone, E., Schneider, B., Sechtem, U., Citro, R., Underwood, S. R., Sheppard, M. N., Figtree, G. A., Parodi, G., Akashi, Y. J., Ruschitzka, F., Filippatos, G., Mebazaa, A., & Omerovic, E. (2016). 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. *European journal of heart failure*, 18(1), 8–27. <https://doi.org/10.1002/ejhf.424>
21. Moscatelli, S., Montecucco, F., Carbone, F., Valbusa, A., Massobrio, L., Porto, I., Brunelli, C., & Rosa, G. M. (2019). An Emerging Cardiovascular Disease: Takotsubo Syndrome. *BioMed research international*, 2019, 6571045. <https://doi.org/10.1155/2019/6571045>
22. Chhabra, L., Butt, N., Ahmad, S. A., Kayani, W. T., Sangong, A., Patel, V., Bharaj, G., & Khalid, N. (2021). Electrocardiographic changes in Takotsubo

- cardiomyopathy. *Journal of electrocardiology*, 65, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.12.006>
23. Schneider, B., & Sechtem, U. (2016). Influence of Age and Gender in Takotsubo Syndrome. *Heart failure clinics*, 12(4), 521–530. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.06.001>
24. Watanabe, M., Izumo, M., & Akashi, Y. J. (2018). Novel Understanding of Takotsubo Syndrome. *International heart journal*, 59(2), 250–255. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-586>
25. Peters, M. N., George, P., & Irimpen, A. M. (2015). The broken heart syndrome: Takotsubo cardiomyopathy. *Trends in cardiovascular medicine*, 25(4), 351–357. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.11.005>
26. Sharkey S. W. (2016). A Clinical Perspective of the Takotsubo Syndrome. *Heart failure clinics*, 12(4), 507–520. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.06.003>
27. Sharkey, S. W., & Maron, B. J. (2014). Epidemiology and clinical profile of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 78(9), 2119–2128. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0770>
28. Budnik, M., Kochanowski, J., Piatkowski, R., Wojtera, K., Peller, M., Gaska, M., Glowacka, P., Karolczak, P., Ochijewicz, D., & Opolski, G. (2016). Simple markers can distinguish Takotsubo cardiomyopathy from ST segment elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology*, 219, 417–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.015>
29. Stiermaier, T., Santoro, F., Graf, T., Guastafierro, F., Tarantino, N., De Gennaro, L., Caldarola, P., Di Biase, M., Thiele, H., Brunetti, N. D., Möller, C., & Eitel, I. (2018). Prognostic value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Takotsubo syndrome. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 107(7), 597–606. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1227-1>
30. Kazakauskaitė, E., Jankauskas, A., Lapinskas, T., Ordienė, R., & Ereminienė, E. (2014). Takotsubo cardiomyopathy: the challenging diagnosis in clinical routine. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 50(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2014.05.009>

31. Dias, A., Núñez Gil, I. J., Santoro, F., Madias, J. E., Pelliccia, F., Brunetti, N. D., Salmoirago-Blotcher, E., Sharkey, S. W., Eitel, I., Akashi, Y. J., El-Battrawy, I., Franco, E., Akin, I., Jaguszewski, M., Dawson, D., Figueredo, V. M., Napp, L. C., Christensen, T. E., Hebert, K., Ben-Dor, I., ... Waksman, R. (2019). Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 2. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 20(2), 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.11.016>
32. Budnik, M., Piątkowski, R., Ochijewicz, D., Zaleska, M., Grabowski, M., & Opolski, G. (2021). Pathophysiology of Takotsubo Syndrome as A Bridge to Personalized Treatment. *Journal of personalized medicine*, 11(9), 879. <https://doi.org/10.3390/jpm11090879>
33. Wang, X., Pei, J., & Hu, X. (2020). The Brain-Heart Connection in Takotsubo Syndrome: The Central Nervous System, Sympathetic Nervous System, and Catecholamine Overload. *Cardiology research and practice*, 2020, 4150291. <https://doi.org/10.1155/2020/4150291>
34. Pereira, V. H., Marques, P., Magalhães, R., Português, J., Calvo, L., Cerqueira, J. J., & Sousa, N. (2016). Central autonomic nervous system response to autonomic challenges is altered in patients with a previous episode of Takotsubo cardiomyopathy. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 5(2), 152–163. <https://doi.org/10.1177/2048872615568968>
35. Templin, C., Hänggi, J., Klein, C., Topka, M.S., Hiestand, T., Levinson, R.A., Jurisic, S., Lüscher, T.F., Ghadri, J.R., & Jäncke, L. (2019). Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *European Heart Journal*, 40, 1183 - 1187.
36. Vancheri, F., Longo, G., Vancheri, E., & Henein, M. Y. (2022). Mental Stress and Cardiovascular Health-Part I. *Journal of clinical medicine*, 11(12), 3353. <https://doi.org/10.3390/jcm11123353>
37. Helman, T. J., Headrick, J. P., Stapelberg, N. J. C., & Braidly, N. (2023). The sex-dependent response to psychosocial stress and ischaemic heart disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1072042. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1072042>
38. Wehrwein, E. A., Orer, H. S., & Barman, S. M. (2016). Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System.

Comprehensive Physiology, 6(3), 1239–1278.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c150037>

39. Kvetnansky, R., Sabban, E. L., & Palkovits, M. (2009). Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiological reviews*, 89(2), 535–606. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2006>
40. Pereira, V. H., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., & Sousa, N. (2013). Stressed brain, diseased heart: a review on the pathophysiologic mechanisms of neurocardiology. *International journal of cardiology*, 166(1), 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.165>
41. Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
42. Adameova, A., Abdellatif, Y., & Dhalla, N. S. (2009). Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 87(7), 493–514. <https://doi.org/10.1139/y09-042>
43. Lugnier, C., Meyer, A., Charloux, A., Andrès, E., Gény, B., & Talha, S. (2019). The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1746. <https://doi.org/10.3390/jcm8101746>
44. Zhao, J., & Pei, L. (2020). Cardiac Endocrinology: Heart-Derived Hormones in Physiology and Disease. *JACC. Basic to translational science*, 5(9), 949–960. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.05.007>
45. Pandey K. N. (2021). Molecular Signaling Mechanisms and Function of Natriuretic Peptide Receptor-A in the Pathophysiology of Cardiovascular Homeostasis. *Frontiers in physiology*, 12, 693099. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693099>
46. Nakagawa, Y., Nishikimi, T., & Kuwahara, K. (2019). Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*, 111, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>

47. Forte, M., Madonna, M., Schiavon, S., Valenti, V., Versaci, F., Zoccai, G. B., Frati, G., & Sciarretta, S. (2019). Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3874. <https://doi.org/10.3390/ijms20163874>

48. Vanderheyden, M., Bartunek, J., & Goethals, M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European journal of heart failure*, 6(3), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.004>

49. Dietz J. R. (2005). Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovascular research*, 68(1), 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.06.008>

50. Youm, J. B., Han, J., Kim, N., Zhang, Y. H., Kim, E., Joo, H., Hun Leem, C., Joon Kim, S., Cha, K. A., & Earm, Y. E. (2006). Role of stretch-activated channels on the stretch-induced changes of rat atrial myocytes. *Progress in biophysics and molecular biology*, 90(1-3), 186–206. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2005.06.003>

51. Pandey K. N. (2005). Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides*, 26(6), 901–932. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.09.024>

52. D'Souza, S. P., Davis, M., & Baxter, G. F. (2004). Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacology & therapeutics*, 101(2), 113–129. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.001>

53. Munagala, V. K., Burnett, J. C., Jr, & Redfield, M. M. (2004). The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Current problems in cardiology*, 29(12), 707–769. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2004.07.002>

54. Moro, C., & Berlan, M. (2006). Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides. *Fundamental & clinical pharmacology*, 20(1), 41–49. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2005.00379.x>

55. Sarzani, R., Spannella, F., Giulietti, F., Baliotti, P., Cocci, G., & Bordicchia, M. (2017). Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the*

- Italian Society of Hypertension*, 24(2), 115–126.
<https://doi.org/10.1007/s40292-017-0196-1>
56. Martel, G., Hamet, P., & Tremblay, J. (2010). Central role of guanylyl cyclase in natriuretic peptide signaling in hypertension and metabolic syndrome. *Molecular and cellular biochemistry*, 334(1-2), 53–65.
<https://doi.org/10.1007/s11010-009-0326-8>
57. Pandey K. N. (2008). Emerging Roles of Natriuretic Peptides and their Receptors in Pathophysiology of Hypertension and Cardiovascular Regulation. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 2(4), 210–226.
<https://doi.org/10.1016/j.jash.2008.02.001>
58. Pandey K. N. (2018). Molecular and genetic aspects of guanylyl cyclase natriuretic peptide receptor-A in regulation of blood pressure and renal function. *Physiological genomics*, 50(11), 913–928.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00083.2018>
59. Stiermaier, T., Santoro, F., Graf, T., Guastafierro, F., Tarantino, N., De Gennaro, L., Caldarola, P., Di Biase, M., Thiele, H., Brunetti, N. D., Möller, C., & Eitel, I. (2018). Prognostic value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Takotsubo syndrome. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 107(7), 597–606.
<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1227-1>
60. Khan, H., Gamble, D., Mezincescu, A., Abbas, H., Rudd, A., & Dawson, D. (2021). A systematic review of biomarkers in Takotsubo syndrome: A focus on better understanding the pathophysiology. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 34, 100795. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100795>
61. Ahmed, K. A., Madhavan, M., & Prasad, A. (2012). Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction. *Coronary artery disease*, 23(4), 259–264.
<https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283526a57>
62. Nguyen, T. H., Neil, C. J., Sverdlov, A. L., Mahadavan, G., Chirkov, Y. Y., Kucia, A. M., Stansborough, J., Beltrame, J. F., Selvanayagam, J. B., Zeitz, C. J., Struthers, A. D., Frenneaux, M. P., & Horowitz, J. D. (2011). N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *The American*

journal of cardiology, 108(9), 1316–1321.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.047>

63. Ali, A., Redfors, B., Alkhoury, J., Oras, J., Henricsson, M., Boren, J., Björnson, E., Espinosa, A., Levin, M., Gan, L. M., & Omerovic, E. (2021). Sacubitril/valsartan decreases mortality in the rat model of the isoprenaline-induced takotsubo-like syndrome. *ESC heart failure*, 8(5), 4130–4138. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13530>
64. Buttgereit, J., Shanks, J., Li, D., Hao, G., Athwal, A., Langenickel, T. H., Wright, H., da Costa Goncalves, A. C., Monti, J., Plehm, R., Popova, E., Qadri, F., Lapidus, I., Ryan, B., Özcelik, C., Paterson, D. J., Bader, M., & Herring, N. (2016). C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor B signalling inhibits cardiac sympathetic neurotransmission and autonomic function. *Cardiovascular research*, 112(3), 637–644. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw184>
65. Li, D., Lu, C. J., Hao, G., Wright, H., Woodward, L., Liu, K., Vergari, E., Surdo, N. C., Herring, N., Zaccolo, M., & Paterson, D. J. (2015). Efficacy of B-Type Natriuretic Peptide Is Coupled to Phosphodiesterase 2A in Cardiac Sympathetic Neurons. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 66(1), 190–198. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05054>
66. Hall, E. J., Pal, S., Glennon, M. S., Shridhar, P., Satterfield, S. L., Weber, B., Zhang, Q., Salama, G., Lal, H., & Becker, J. R. (2022). Cardiac natriuretic peptide deficiency sensitizes the heart to stress-induced ventricular arrhythmias via impaired CREB signalling. *Cardiovascular research*, 118(9), 2124–2138. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab257>
67. Burley, D. S., Ferdinandy, P., & Baxter, G. F. (2007). Cyclic GMP and protein kinase-G in myocardial ischaemia-reperfusion: opportunities and obstacles for survival signaling. *British journal of pharmacology*, 152(6), 855–869. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707409>
68. Baxter, G. (2004). Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic research in cardiology*. 99: 90 – 93. DOI 10.1007/s00395-004-0458-7
69. Yang, X. M., Philipp, S., Downey, J. M., & Cohen, M. V. (2006). Atrial natriuretic peptide administered just prior to reperfusion limits infarction in rabbit hearts. *Basic research in cardiology*, 101(4), 311–318. <https://doi.org/10.1007/s00395-006-0587-2>

70. Parviz, Y., Waleed, M., Vijayan, S., Adlam, D., Lavi, S., Al Nooryani, A., Iqbal, J., & Stone, G. W. (2019). Cellular and molecular approaches to enhance myocardial recovery after myocardial infarction. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 20(4), 351–364. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.05.021>
71. Gorbe, A., Giricz, Z., Szunyog, A., Csont, T., Burley, D. S., Baxter, G. F., & Ferdinandy, P. (2010). Role of cGMP-PKG signaling in the protection of neonatal rat cardiac myocytes subjected to simulated ischemia/reoxygenation. *Basic research in cardiology*, 105(5), 643–650. <https://doi.org/10.1007/s00395-010-0097-0>
72. Chang, A. Y., Kittle, J. T., & Wu, S. M. (2016). Regenerative Medicine: Potential Mechanisms of Cardiac Recovery in Takotsubo Cardiomyopathy. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 18(3), 20. <https://doi.org/10.1007/s11936-016-0443-0>
73. Mezzasoma, L., Antognelli, C., & Talesa, V. N. (2016). Atrial natriuretic peptide down-regulates LPS/ATP-mediated IL-1 β release by inhibiting NF- κ B, NLRP3 inflammasome and caspase-1 activation in THP-1 cells. *Immunologic research*, 64(1), 303–312. <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8751-0>
74. Weber, N. C., Blumenthal, S. B., Hartung, T., Vollmar, A. M., & Kiemer, A. K. (2003). ANP inhibits TNF- α -induced endothelial MCP-1 expression--involvement of p38 MAPK and MKP-1. *Journal of leukocyte biology*, 74(5), 932–941. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603254>
75. Li, X., Peng, H., Wu, J., & Xu, Y. (2018). Brain Natriuretic Peptide-Regulated Expression of Inflammatory Cytokines in Lipopolysaccharide (LPS)-Activated Macrophages via NF- κ B and Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Pathways. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 3119–3126. <https://doi.org/10.12659/MSM.905580>
76. Moalem, J., Davidov, T., Katz, E., Scholz, P. M., & Weiss, H. R. (2005). Atrial natriuretic peptide reverses the negative functional effects of stunning in rabbit myocardium. *Regulatory peptides*, 132(1-3), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2005.09.005>

77. Murakami, W., Kobayashi, S., Susa, T., Nanno, T., Ishiguchi, H., Myoren, T., Nishimura, S., Kato, T., Hino, A., Oda, T., Okuda, S., Yamamoto, T., & Yano, M. (2016). Recombinant Atrial Natriuretic Peptide Prevents Aberrant Ca²⁺ Leakage through the Ryanodine Receptor by Suppressing Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production Induced by Isoproterenol in Failing Cardiomyocytes. *PLoS one*, 11(9), e0163250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163250>
78. Sun, Y., Deng, T., Lu, N., Yan, M., & Zheng, X. (2010). B-type natriuretic peptide protects cardiomyocytes at reperfusion via mitochondrial calcium uniporter. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 64(3), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.09.024>
79. Luongo, T. S., Lambert, J. P., Yuan, A., Zhang, X., Gross, P., Song, J., Shanmughapriya, S., Gao, E., Jain, M., Houser, S. R., Koch, W. J., Cheung, J. Y., Madesh, M., & Elrod, J. W. (2015). The Mitochondrial Calcium Uniporter Matches Energetic Supply with Cardiac Workload during Stress and Modulates Permeability Transition. *Cell reports*, 12(1), 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.06.017>
80. Kwong, J. Q., Lu, X., Correll, R. N., Schwanekamp, J. A., Vagnozzi, R. J., Sargent, M. A., York, A. J., Zhang, J., Bers, D. M., & Molkenin, J. D. (2015). The Mitochondrial Calcium Uniporter Selectively Matches Metabolic Output to Acute Contractile Stress in the Heart. *Cell reports*, 12(1), 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.06.002>
81. Breivik, L., Jensen, A., Guvåg, S., Aarnes, E. K., Aspevik, A., Helgeland, E., Hovland, S., Brattelid, T., & Jonassen, A. K. (2015). B-type natriuretic peptide expression and cardioprotection is regulated by Akt dependent signaling at early reperfusion. *Peptides*, 66, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.01.011>
82. Hong, L., Xi, J., Zhang, Y., Tian, W., Xu, J., Cui, X., & Xu, Z. (2012). Atrial natriuretic peptide prevents the mitochondrial permeability transition pore opening by inactivating glycogen synthase kinase 3 β via PKG and PI3K in cardiac H9c2 cells. *European journal of pharmacology*, 695(1-3), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.07.053>