

Miocardiopatía tipo Takotsubo

Juan José Ramírez Chaves¹ & Carlos Calderón Calvo²

1. Médico General Asistente del Servicio de Cardiología HSJD; juanj_rch@hotmail.com
2. Médico Cardiólogo Asistente del Servicio de Cardiología HSJD
Sección de Medicina Hospital San Juan de Dios, San José Costa Rica.

Recibido 03-VI-2014. Aceptado 15-VI-2014

Abreviaturas: ADA: Arteria descendente anterior. ATC: Aterosclerosis. EKG: Electrocardiograma. EAC: Enfermedad Arterial Coronaria. CEST: con elevación de segmento st. ECO: Ecocardiograma. FE: Fracción de eyección. IAM: Infarto agudo al miocardio. SCA: Síndrome Coronario Agudo. SEST: sin elevación de segmento ST. MTT: Miocardiopatía tipo Takotsubo. OTSVI: Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo. VD: Ventrículo derecho BA: balonamiento apical.

RESUMEN

La miocardiopatía adquirida de tipo Takotsubo ha sido descrita desde 1991 en pacientes principalmente del género femenino, post menopáusicas, quienes posterior a un evento estresante físico o psicológico asocian clínica de dolor precordial, con cambios electrocardiográficos, alteraciones transitorias de contractilidad de predominio anteroapical del ventrículo izquierdo (VI) y elevación de los biomarcadores cardíacos, en ausencia de una enfermedad arterial coronaria (EAC) aguda como mecanismo desencadenante del cuadro. La fisiopatología no ha sido completamente dilucidada pero existe consenso sobre la acción tóxica de las catecolaminas sobre el miocardio. El pronóstico es variable y va desde dolor, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico hasta, la muerte; por lo tanto, constituye un desafío en el diagnóstico diferencial de las causas no ateroscleróticas generadoras de un síndrome coronario agudo (SCA).

Palabras clave: Infarto del miocardio; Tako-Tsubo; Insuficiencia cardíaca; Dolor de pecho.

ABSTRACT

Tako-Tsubo cardiomyopathy was described in 1991 on mainly female postmenopause patients, with a previous physical or psychological stress situation, whom presented with chest pain symptoms and ECG changes, transitorial contractility alterations, mainly anteroapical on the left ventricle and cardiac biomarkers elevations; all this without any atherosclerotic coronary heart disease as the cause of the disease presentation. The physiopathology of the disease has not been completely elucidated, but there is an actual consensus about the toxic effect of catecholamines on the myocardium, with a variable prognosis from only chest pain, heart failure, cardiogenic shock and even death. That is why the disease is an actual challenge on the differential diagnosis of non atherosclerotic acute coronary syndromes.

Key words: Myocardial Infarction; Takotsubo; Heart Failure; Chest Pain.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenina de 67 años, con antecedentes personales de hipotiroidismo, hipertensión arterial y reflujo gastroesofágico, quien fue ingresada al servicio de emergencias médicas por dolor epigástrico de seis horas de evolución, de carácter opresivo, irradiado a mandíbula y miembro superior izquierdo. Al ingreso no reportó ninguna situación estresante de relevancia. Ella se encontraba bajo tratamiento crónico con esomeprazol (40mg/día) valsartán (40mg/día) y levotiroxina (0,125mg/día).

En el examen físico estaba, consciente, alerta, orientada, con frecuencia cardíaca de 92 lat/min, presión arterial de 150/98 mmHg,

leve ingurgitación yugular; los ruidos cardíacos se presentaban rítmicos, no se auscultaban soplos, los campos pulmonares con discretos crépitos bibasales; el abdomen se encontraba blando, depresible, sin dolor a la palpación, sin visceromegalias, sin edemas podálicos y con los pulsos conservados. El electrocardiograma (EKG) inicial mostraba ritmo sinusal de base, sin alteraciones en la conducción atrioventricular, con un bloqueo fascicular anterior, con alteración en la repolarización a nivel de derivaciones precordiales. (figura 1). Los niveles de troponina se reportaron en 0,8ng/ml, la creatin fosfokinasa (CPK) en 93UI/L, la CK-MB cuantificada en 16UI/L, los leucocitos en 8.370/mm³, sin anemia. Los electrolitos, las pruebas de coagulación y las pruebas de función renal estaban normales, controladas a las dos horas y cuarenta minutos con la troponina en 2.390 ng/

Miocardiopatía tipo Takotsubo
Juan José Ramírez Chaves & Carlos Calderón Calvo



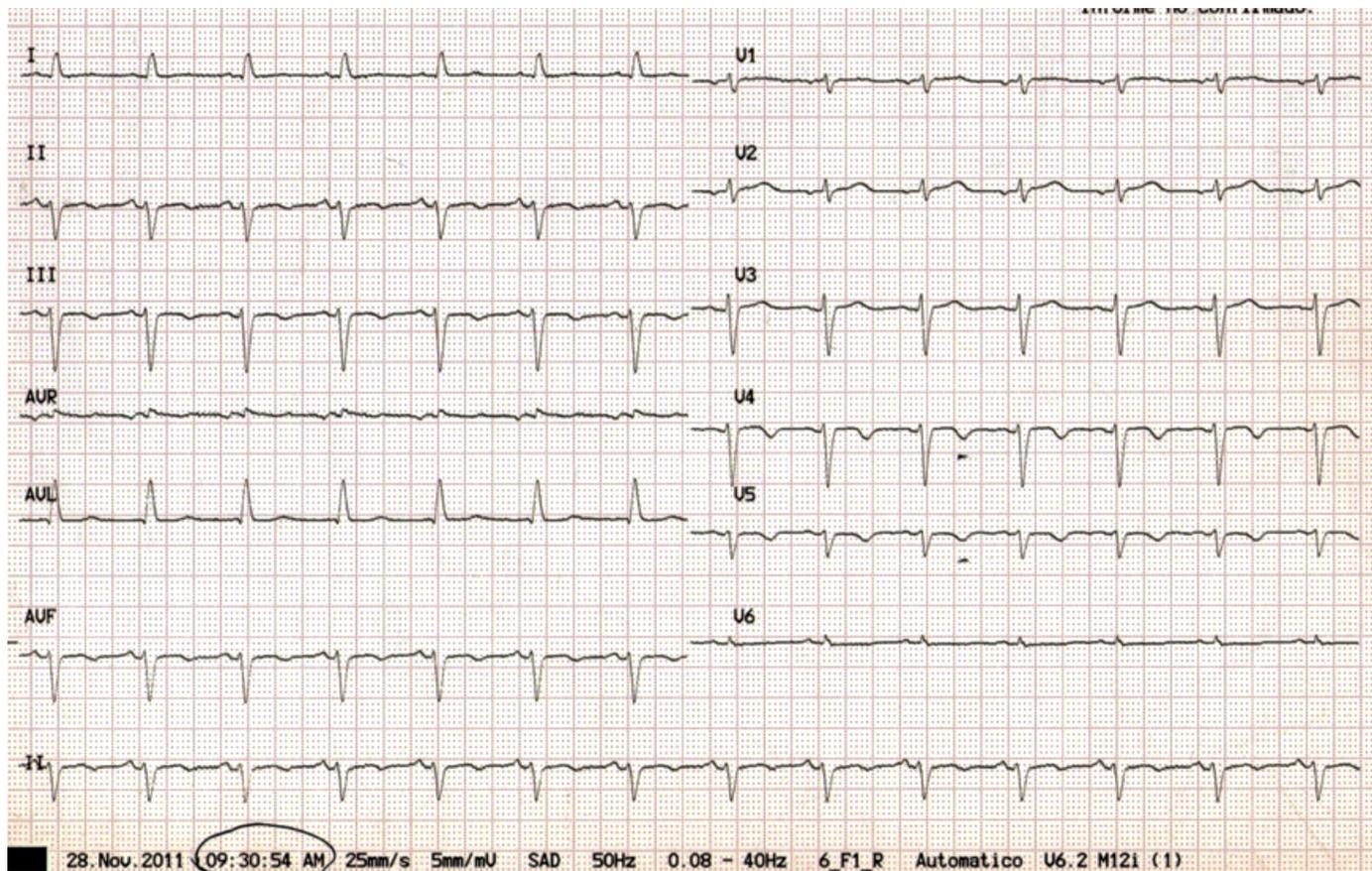


Figura 1. Electrocardiograma, en el cual se adquirió cuando ingresó la paciente, con ritmo sinusal de base, sin alteraciones en la conducción atrio ventricular, con un bloqueo fascicular anterior, con alteración en la repolarización a nivel de derivaciones precordiales.

ml, la creatin fosfokinasa (CPK) en 193UI/L, la CK-MB cualificada en 29UI/L, y el Pro-BNP en 4.623 pg/ml. El ecocardiograma (ECO) mostró contractilidad global deprimida del ventrículo izquierdo (VI) en grado severo, con acinesia septoapical y anterior, e incremento en el volumen del VI (Volumen de fin de diástole: 56ml) y fracción de eyección (FE) en 32%.

Por consiguiente, se diagnosticó un IAMSEST, la paciente recibió ácido salicílico (300mg v.o.) y clopidogrel (600mg v.o.) luego fue llevada a sala de hemodinamia para angioplastia de urgencia debido a que persistía con dolor torácico. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción fue de 15 horas. En la arteriografía se evidenció las arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas de importancia. (Fig. 2 y 3).

En la ventriculografía izquierda se evidenció: acinesia de todos los segmentos anteriores y apicales, con morfología de balonamiento apical (BA) y con excelente contractilidad a nivel basal, en la proyección oblicua anterior derecha, (Fig. 4).

Un ECO de control se realizó cuatro días después, en donde se mostró contractilidad global del VI normal, con leve hipoquinesia apical, y un volumen del VI normal (Volumen de fin de diástole: 40ml), con una FE del 68%.



Figura 2. Arteriografía en proyección posteroanterior que muestra el tronco de la arteria coronaria izquierda, arteria descendente anterior y arteria circunfleja en la cual no se evidencian lesiones críticas.

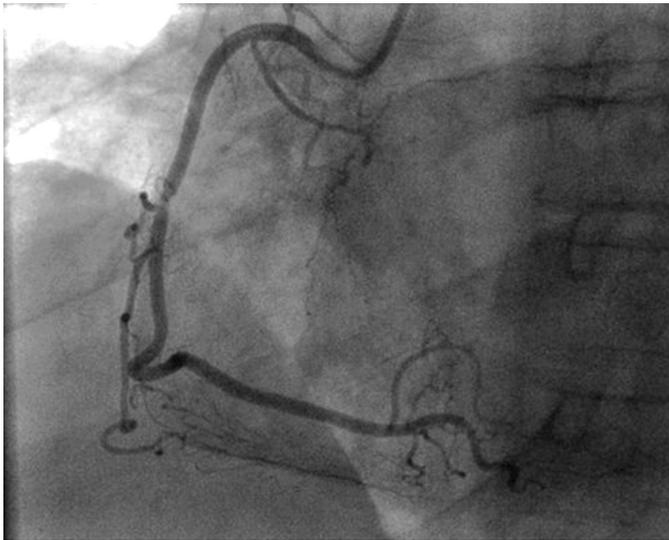


Figura 3. Arteriografía en proyección oblicua izquierda de la arteria coronaria derecha, vaso dominante, que no exhibe lesiones críticas.

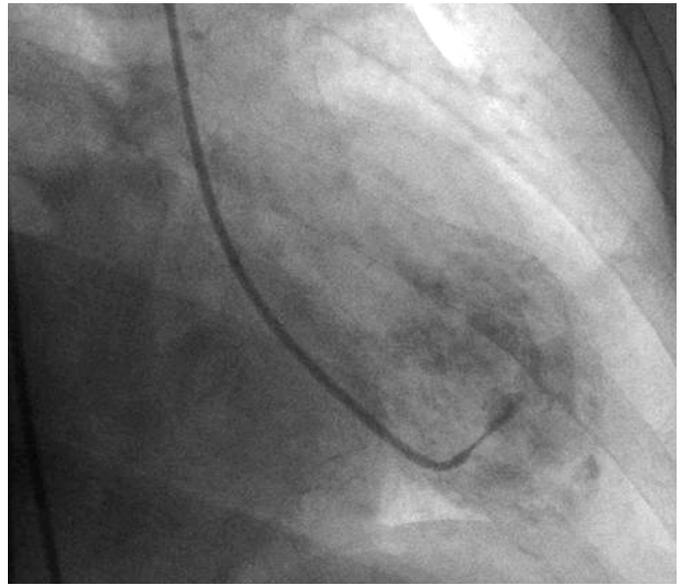


Figura 4. Ventriculografía en proyección oblicua anterior derecha al fin de sístole que demuestra el balonamiento apical.

ANTECEDENTES

La miocardiopatía tipo Takotsubo fue descrita en 1990 por Sato y colegas¹². El nombre Tako-tsubo se deriva de la similitud entre la trampa japonesa tradicional para capturar pulpos y la imagen de BA que toma el VI en el ventriculograma al final de sístole. (Fig. 5).

Los primeros casos descritos en Japón datan de 1983. En 1991 Dote y colaboradores¹¹ reportan cinco pacientes con una condición cardíaca aguda, caracterizada por la disfunción del VI en ausencia de EAC¹⁻⁶. Para finales de los años noventa, esta entidad ya había sido

reconocida alrededor del mundo. En el 2001 se reportan más de mil casos de BA, según un estudio multicéntrico japonés. Para el 2003 se describen las primeras series en pacientes no orientales y a finales de 2011 se contabilizan más de mil casos fuera de Japón¹³⁻¹⁶.

Posteriormente, es reconocida por la Asociación Americana del Corazón como una cardiomiopatía adquirida primaria²¹. Esta entidad ha recibido diferentes nombres, como síndrome del corazón roto, síndrome de balonamiento apical¹⁶ o miocardiopatía inducida por estrés.

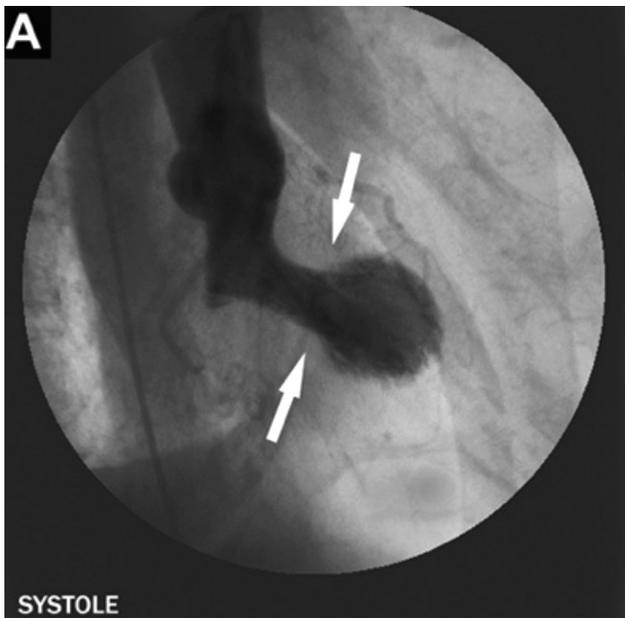


Figura 5. (A) Ventriculografía. Las flechas evidencian la hipercontractilidad basal. (B) El Tako-Tsubo (objeto japonés) que inspira nombre a esta patología.

INTRODUCCIÓN

El estrés físico o emocional juega un rol importante, el cual esta relacionado en un 40-45% con la aparición de esta patología y el tiempo de instauración en relación con el factor estresante va desde la primera hora hasta las 12 horas posteriores^{3,4,22,23,24}. Además, se evidencia, frecuentemente en mujeres posmenopáusicas (entre los 60 y 70 años)^{3,7,22,23}, sin embargo no es una patología exclusiva del sexo femenino; debido a que la afectación en hombres va del 10 al 15%. También se reconoce que la MTT también ocurre espontáneamente en el 30% de los pacientes^{2,8,17}.

Existen múltiples factores desencadenantes, además de los emocionales, que pueden hacer a una persona desarrollar la MTT, los cuales van desde exposición a drogas, medicamentos simpático-miméticos, medicamentos relacionados con cardiotoxicidad²⁸, hasta eventos cerebrovasculares, síndrome de casi ahogado y síndromes de abstinencia, (tabla 1).

Tabla 1
Detonantes en el Tako-Tsubo

Eventos Físicos	Eventos Emocionales
Falla respiratoria aguda (EPOC)	Ira o Frustración
Malignidad por quimioterapia	Estrés Laboral
Infección (neumonía, peritonitis, sepsis urinaria e infección de heridas)	Ansiedad, Miedo, Pánico, Perdida.
ECV, convulsión, migraña	Conflictos Interpersonales
Relación con diabetes (gastroparesis)	Estrés Económico
Asociado a medicamentos (alergias y catetolaminérgicos)	
Consumo de drogas (alcohol, cocaína)	
Post quirúrgico (reemplazo de cadera, histerectomía y otras)	

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de esta enfermedad es confusa. Algunos postulados incluyen: el aturdimiento miocárdico producto del espasmo coronario, la contracción microvascular intramiocárdica, la miocarditis, los efectos mediados por las catecolaminas^{30,31}, la obstrucción del tracto de salida del VI²⁹, el daño miocárdico ortosimpático y los niveles elevados del receptor de contracción β -adrenérgico en el miocardio apical, secundario a las exposiciones al estrés (tanto exógenas como endógenas) e incremento en la actividad simpático-mimética. Otras hipótesis incluyen la deficiencia de estrógenos y la predisposición genética^{25,26}.

Además los niveles elevados de catecolaminas podrían causar daño directo al miocardio, mediante la activación suprafisiológica de los receptores adrenérgicos B1 y B2, los cuales estimulan la proteína G estimatoria (Gs) de la adenilciclase, que a su vez pasa el adenosin monofosfato (AMP) a AMPc y por medio de la proteína quinasa A (PKA) lleva a estrés oxidativo, sobrecarga de calcio citoplasmático y mitocondrial, de tal manera que causa la muerte celular³⁸.

A pesar de que la enfermedad corresponde a un diagnóstico infrecuente se presenta entre el 5 al 10% de los pacientes con sospecha de un SCA⁷⁻¹⁰.

Miocardopatía tipo Takotsubo

Juan José Ramírez Chaves & Carlos Calderón Calvo

La presentación clínica se caracteriza por dolor precordial de instauración aguda, disnea, cambios transitorios en el EKG y elevación de los biomarcadores¹⁸(tabla 2).

Tabla 2
Aspectos clínicos del Takotsubo

Característica	Frecuencia
Inicio agudo	Muy frecuente
Dolor precordial	Frecuente
Sexo femenino	Muy frecuente
Edad > 50	Muy frecuente
Antecedente de estresor	Frecuente
Supradesnivel del ST en el ECG	Frecuente
Inversión en onda T	Muy frecuente
Elevación en Troponina	Muy frecuente
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo < al 50%	Muy frecuente
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo < al 35%	Muy frecuente
Trastornos de contractilidad del VI sin correlación coronaria	Muy frecuente
Abalnamiento apical	Muy frecuente
Abalnamiento medio ventricular	Infrecuente
Abalnamiento inverso	Raro
Realce tardío con gadolinio en RM	Raro
Falla cardíaca aguda	Frecuente
Compromiso del ventrículo derecho	Infrecuente
Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	Infrecuente
Trombo intracavitario	Raro
Hipotensión que requiere soporte inotrópico o balón de contrapulsación	Infrecuente
Reversión de los trastornos contráctiles	Muy frecuente
Muerte intrahospitalaria	Raro
Recurrencia	Infrecuente
Arresto cardíaco	Raro
Taquicardia ventricular polimorfa	Raro

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos más ampliamente aceptados son los de la clínica mayo, publicados en 2004³ y modificados en 2008¹⁰, los cuales incluyen: (1)hipoquinesia, acinesia o disquinesia del VI en segmentos medios con o sin compromiso apical y anomalidades contráctiles que se extienden más allá del territorio comprendido a un solo vaso epicárdico, y todos estos cambios tienen un comportamiento transitorio; (2)ausencia de EAC o ruptura aguda de placa ateromatosa; (3)cambios ECG y/o elevación de las enzimas cardíacas; (4) ausencia de feocromocitoma o miocarditis. Se excluyen los pacientes en quienes se demuestre correlación entre los trastornos contráctiles y un territorio coronario⁴¹.

En las guías japonesas se excluyen los pacientes en quienes se evidencia EAC crítica ó espasmo coronario, especialmente si afectan la arteria descendente anterior (ADA); también se descarta enfermedad cerebrovascular, feocromocitoma y miocarditis viral o idiopática⁴².

Los cambios en el EKG se extienden mas allá de un único territorio coronario, lo cual en el 35% de los casos es un supradesnivel



del segmento ST a nivel de precordiales, usualmente a partir de V3 (a diferencia de los cambios asociados en un evento coronario agudo que involucre la ADA, donde el supradesnivel se encuentra desde V1). En el 65% de los casos se reconocen trastornos a nivel de la repolarización, caracterizados por la inversión profunda de la onda T (en el 30%) e inespecíficos de repolarización (en el 35%)⁴³. Estas alteraciones del EKG se normalizan con el tiempo, aunque de una forma más lentamente en comparación con las alteraciones en la motilidad ventricular. La presencia de ondas T negativas se asocia con el alargamiento del segmento QT y excepcionalmente con arritmias ventriculares y taquicardia helicoidal⁴⁵. Por lo tanto, el EKG por sí solo no es capaz de distinguir la MTT del IAM¹⁰.

En el ámbito del laboratorio se cuantifica elevación de los biomarcadores, en el cual la troponina está elevada en el 90% de los casos.

El ECO es diagnóstico y pronóstico, además permite la evaluación morfológica del VI y evidencia el compromiso de todos los segmentos apicales y medios, con poca afección de los segmentos basales (septal-anterior, septal inferior e inferior), información que nos permite hacer diagnóstico diferencial con un IAMCEST anterior, donde no hay compromiso del segmento inferior apical ni de segmentos laterales. Debido al compromiso multisegmentario la FE es otro parámetro que permite diferenciar entre el IAMCEST anterior, (FE superior al 40%) y la MTT (FE oscila del 25% al 40%), con la salvedad de que en esta última la FE tiende a recuperar con el tiempo, lo que le confiere la característica de reversibilidad^{2,8,17}.

Así mismo se describen tres patrones distintos en la contractilidad del VI: BA (70%-80%) (Fig. 6), balonamiento medio ventricular (20%-30%) (Fig. 7), balonamiento inverso (1%-2%), el cual parece ser exclusivo de mujeres jóvenes (Fig. 8)^{2,8,17}.

Otros aspectos por evaluar mediante el ECO incluyen: (1) la obstrucción del tracto de salida del VI (OTSVI) causado por un abultamiento septal (en el 25% de los pacientes con MTT)⁴⁴, (2) la insuficiencia mitral en el 25% de los pacientes relacionada con el movimiento anterior de la valva o con el fenómeno de "tenting"⁴⁴, (3) el compromiso del ventrículo derecho (VD) en el 27% de los casos confiere un pronóstico peor, mayor potencial proarritmogénico, en donde la FE es más baja y los internamientos son prolongados.

Debido a la estasis que genera la acinesia de los segmentos apicales se debe descartar la formación de trombos intraventriculares, los cuales se presentan en el 1-2% de los casos, a partir del segundo día, y elevan el riesgo de un evento cerebro vascular del 21 al 33%, con resolución del trombo aproximadamente a los 14 días en un tercio de los pacientes⁴⁴.

La cardi resonancia magnética es ventajosa y no solo en pacientes con mala ventana en el ECO, pues además puesto que permite valorar trastornos regionales y de la contractilidad del VD, mayor sensibilidad en el diagnóstico de trombos intracavitarios y presencia de derrame pericárdico. Este método también puede hacer diagnóstico diferencial, con miocarditis, ya que en esta enfermedad no se detecta realce tardío en la captación de gadolinio^{46,47,48}.

Estudios de medicina nuclear (SPECT-PET), además de evidenciar las alteraciones transitorias en la contractilidad ventricular, evalúan la actividad metabólica cardíaca. Se han descrito defectos de

perfusión en la fase aguda (201Tl), que posteriormente se recuperan por completo^{49,51,53}. Con otros trazadores se ha mostrado también la disminución de la captación de 123I (MIBG) en la región alterada. Otros autores han publicado una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos, pero no tanto de perfusión^{50,52}.

La evaluación angiográfica en la fase aguda es fundamental para poder establecer el diagnóstico, al descartar hallazgos positivos por EAC. No debe existir ninguna lesión obstructiva mayor al 50% en un vaso epicárdico u otra lesión potencialmente responsable del cuadro ya sean, placas ulceradas o trombos de tamaño suficiente¹⁰. La arteriografía permite también evidenciar las alteraciones en la contractilidad del VI mediante la realización de un ventriculograma¹⁻⁶. Además, existen escasos estudios realizados con ecografía intracoronaria (IVUS) y guía de presión intracoronaria, que de igual manera no han logrado resolver las incógnitas fisiopatológicas de la enfermedad.

En cuanto a la biopsia endomiocárdica, en trabajos aislados se han descrito lesiones reversibles inespecíficas³⁹, con hallazgos histológicos caracterizados por un infiltrado neutrofilico leve, necrosis en banda de contracción y aumento en la matriz extracelular, similares a los observados en la lesión por catecolaminas (hemorragia subaracnoidea y feocromocitoma).

A pesar de que la mayor parte de las series de casos excluyen enfermos con cardiopatía isquémica previa, en los últimos años se han descrito enfermos con coronariopatía y un episodio de MTT, lo que pone de manifiesto que la presencia de una no excluye a la otra^{50,52}.

TRATAMIENTO

No hay recomendaciones terapéuticas claras, sin embargo el uso de betabloqueadores, se indica con la idea de contrarrestar el efecto deletéreo de las catecolaminas, así como mejorar el flujo en aquellos pacientes con OTSVI¹⁰. Por similitud en el tratamiento con el feocromocitoma, en el que se asocian alfa-bloqueantes y beta-bloqueantes, se podría considerar adecuado el tratamiento con carvedilol (efecto bloqueante alfa y beta, no cardioespecífico), aunque no hay ensayos aleatorizados.

En estos pacientes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no han demostrado beneficios en el remodelado ventricular.

La anticoagulación está indicada en pacientes con trombo intracavitario, con la intención de prevenir los fenómenos embólicos^{19,20}.

En algunos casos, durante la presentación clínica, la situación hemodinámica puede ser tan delicada que el paciente requiera aporte de líquidos, fármacos vasoactivos e inotrópicos como fenilefrina, y levosimendán⁹, intubación orotraqueal e incluso balón de contrapulsación u otro tipo de soporte mecánico^{8,10}.

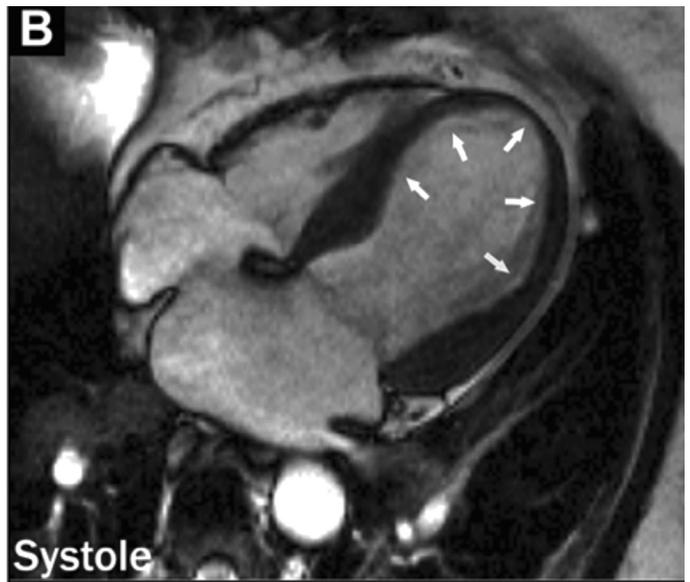
PRONÓSTICO

Es favorable³, sin embargo la mortalidad intra-hospitalaria va del 2% al 4%.^{36,37} por complicaciones fatales como arritmias malignas, ruptura de pared libre del VI y choque cardiogénico (del 9% al 20%, por OTSVI ó por fallo de bomba)³²⁻³⁵.



Figura 6

Diastole



Systole



Figura 7

A



B

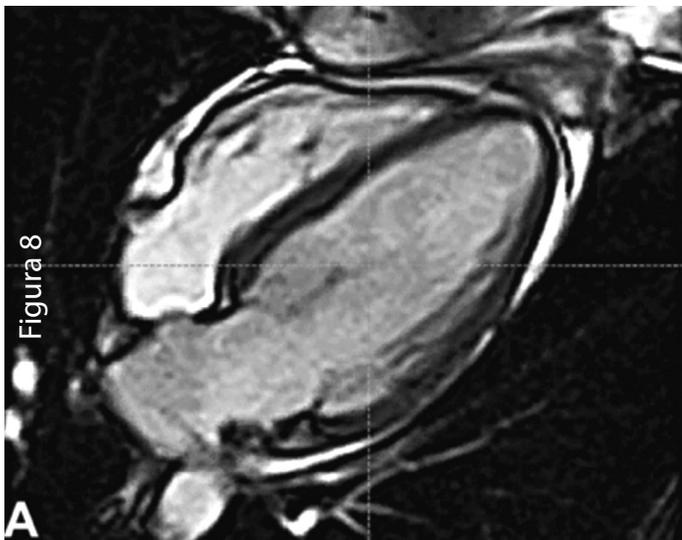
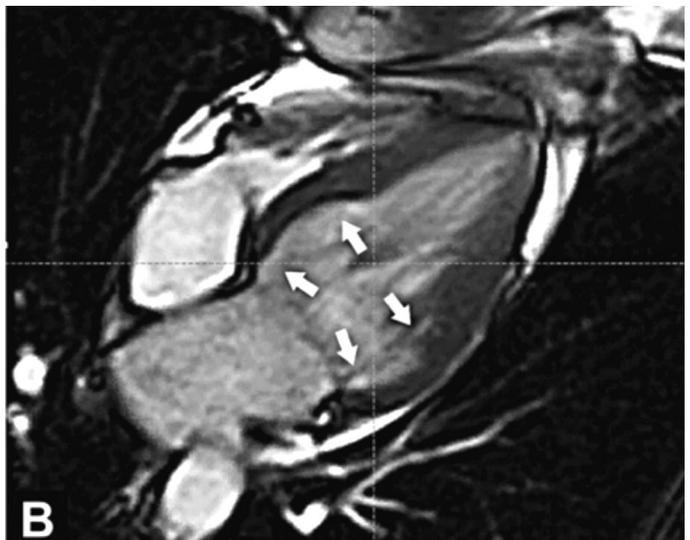


Figura 8

A



B

Figuras 6 - 7 - 8. Resonancia magnética cardiaca (eje horizontal) demuestra el patrón de abalonamiento apical. (A) Fin de diástole. (B) Fin de sístole. Las flechas señalan la ausencia de cambios en el ápice ventricular y los segmentos basales hipercontráctiles. Tres patrones distintos en la contractilidad del VI: BA (70%-80%) (Fig. 6), balonamiento medio ventricular (20%-30%) (Fig. 7), balonamiento inverso (1%-2%), el cual parece ser exclusivo de mujeres jóvenes (Fig. 8)^{2,8,17}.

Miocardiopatía tipo Takotsubo

Juan José Ramírez Chaves & Carlos Calderón Calvo



REFERENCIAS

1. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111:472-9.
2. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 2008;118:397-409.
3. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-65.
4. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352: 539-48.
5. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754-62.
6. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan [see comment]. J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-8.
7. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (takotsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132:809-16.
8. Padayachee L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ* 2007;16 Suppl 3:S65-70.
9. Brewington SD, Abbas AA, Dixon SR, Grines CL, O'Neill WW. Reproducible microvascular dysfunction with dobutamine infusion in Takotsubo cardiomyopathy presenting with ST segment elevation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:769-74.
10. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
11. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-14 [in Japanese].
12. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsha; 1990. p. 56
13. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:448-55.
14. Sharkey SW, Shear W, Hodges M, et al. Reversible myocardial contraction abnormalities in patients with an acute noncardiac illness. *Chest* 1998;114: 98-105.
15. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome [see comment]. *Heart* 1997;78:509-11.
16. Sharkey SW, Lesser JR, Maron MS, et al. Why not just call it takotsubo cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1496-7.
17. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Car- diol* 2010;55:333-41.
18. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008; 118:2754-62
19. Ando G, Saporito F, Trio O, Cerrito M, Oreto G, Arrigo F. Systemic embolism in takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2009;134:e42-3.
20. De Gregorio C. Cardioembolic outcomes in stress-related cardiomyopathy complicated by ventricular thrombus: a systematic review of 26 clinical studies. *Int J Cardiol* 2010;141(1):11-7.
21. Maron B, Towbin J, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16.
22. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111:472-9.
23. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:737-42.
24. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003;89:1027-31.
25. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456-64.
26. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-9.
27. Omerovic E. How to think about stress-induced cardiomyopathy?—Think 'out of the box'! *Scand Cardiovasc J* 2011;45(2):67-71.
28. Haghi D, Roehm S, Hamm K, et al. Takotsubo cardiomyopathy is not due to plaque rupture: an intravascular ultrasound study. *Clin Cardiol* 2010; 33(5):307-10.
29. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(1):53-61.
30. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352(6):539-48.
31. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. The clinical features of takotsubocardiomyopathy. *QJM* 2003;96(8):563-73.
32. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005;10(4):311-6.
33. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, et al. Severe mitral regurgitation in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009;132(2):e77-9.
34. Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H, et al. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2004;79(6):821-4.



35. Nef HM, Mollmann H, Sperzel J, et al. Temporary third-degree atrioventricular block in a case of apical ballooning syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 113(2):e33-5.
36. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(5):448-52.
37. Brinjkji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: A study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 2012;164(2):215-21.
38. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takot-subo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(1):22-9.
39. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:737-42.
40. Amariles P. A comprehensive literature search: drugs as possible triggers of Takotsubo cardiomyopathy. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6(1):1-11.
41. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, et al. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/ stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(12): 1400-1.
42. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. *Circ J* 2007;71(6):990-2
43. Dib C, Asirvatham S, Elesber A, et al. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *Am Heart J* 2009; 157:933.
44. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:53-61.
45. Furushima H, Chinushi M, Sanada A, Aizawa Y. Ventricular repolarization gradients in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Europace* 2008;10:1112-5.
46. Athanasiadis, A. et al. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Failure Clin* 9 (2013) 167-176
47. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111: 472-9.
48. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456-64.
49. Sharkey, S. Takotsubo Cardiomyopathy Natural History. *Heart Failure Clin.* 9. 2013. 123-136
50. Nef HM, Mollmann H, Elsasser A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart* 2007;93:1309-15.
51. Ibanez B, Benezet-Mazuecos J, Navarro F, Farre J. Takotsubo syndrome: a Bayesian approach to interpreting its pathogenesis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:732-5.
52. Haghi D, Papavassiliu T, Hamm K, Kaden JJ, Borggrefe M, Suselbeck T. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2007;71:1092-4.
53. Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007;28:2598-604.