

Revisión Bibliográfica

Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba

Miocardopatía de Takotsubo. Claves para su diagnóstico.

Takotsubo cardiomyopathy. Keys to diagnosis.

Dr. Alexander Santos Pérez¹, Dra. Amarilis Valero Hernández²

Especialista de 1^{er} grado en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Sancti Spíritus. Cuba ¹

Especialista de 1^{er} en Medicina General Integral. Residente de 3er año de Cardiología. Profesor Auxiliar ²

RESUMEN

Introducción: La miocardopatía de Takotsubo se caracteriza por una disfunción ventricular izquierda reversible y cambios electrocardiográficos que pueden confundirse con un síndrome coronario agudo. Se asocia con obstrucción coronaria no significativa y anomalías extensas y transitorias de la motilidad parietal del ventrículo izquierdo. Múltiples han sido los reportes de casos en distintas regiones del mundo, por tanto se pretende ofrecer un acercamiento al tema a través de esta revisión. **Objetivo:** Profundizar en los criterios diagnósticos y el enfoque terapéutico de este síndrome, realizando una valoración de las condiciones reales en los distintos escenarios asistenciales de la provincia Sancti Spíritus. **Conclusiones:** El síndrome se presenta como un infarto miocárdico con elevación del segmento ST y la evolución en la mayoría de los casos es benigna. El diagnóstico en la atención primaria y secundaria en nuestra provincia se ve limitado por carecer en muchas ocasiones del estudio invasivo por coronariografía que permite descartar la oclusión arterial coronaria.

DeCS: Disfunción Ventricular Izquierda, Electrocardiografía, Infarto del Miocardio, Oclusión Coronaria, Cardiomiopatías

Palabras clave: Miocardopatía, disfunción ventricular

SUMMARY

Introduction: Takotsubo cardiomyopathy is characterized by a reversible left ventricular dysfunction and electrocardiographic changes that may mimic an acute coronary syndrome. It is associated with significant coronary obstruction and extensive and transient abnormalities of left ventricular wall motion. There have been many reports of cases in different regions of the world, so we try to offer an approach to the issue through this review. **Objective:** To deepen into the diagnostic criteria and therapeutic approach to this syndrome, making an assessment of real conditions in different care settings in the province of Sancti Spiritus. **Conclusions:** The syndrome develops as an acute myocardial infarction with ST-segment elevation and evolution in most cases is benign. Diagnosis in primary and secondary care in our province is limited on many occasions by lack of invasive coronary angiography studies that can help rule out coronary artery occlusion.

MeSH: Ventricular Dysfunction, Left, Electrocardiography, Myocardial Infarction Coronary Occlusion, Cardiomyopathies

Keywords: Cardiomyopathy, ventricular dysfunction

INTRODUCCIÓN

Durante los dos últimos siglos, la revolución industrial y tecnológica con sus transformaciones económicas y sociales ha provocado notables cambios en los trastornos responsables de la enfermedad y la muerte. Las patologías cardiovasculares se han convertido en la enfermedad crónica predominante en muchas regiones y se prevé que en próximas décadas sean la causa principal de discapacidad y muerte en todo el mundo¹.

La cardiopatía isquémica, entidad llamada por muchos "el azote de la vida moderna", es una forma específica de afección miocárdica causada principalmente por insuficiencia coronaria aterosclerótica, la que se produce por el desequilibrio entre los requerimientos del músculo cardíaco y el flujo coronario. Sin embargo es preciso recordar que existen otras condiciones capaces de comprometer el aporte sanguíneo al miocardio, tales como, la arteritis coronaria, la hiperplasia fibromuscular, las valvulopatías aórticas, el prolapso valvular mitral, y otras menos frecuentes, que pueden incrementar las demandas miocárdicas.

En la práctica clínica no son pocos los pacientes que acuden a los servicios de urgencias con un cuadro de dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica, cambios eléctricos y trastornos de la motilidad regional presumiblemente nuevos. La mayoría de ellos son diagnosticados como un síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST según aparezcan estos hallazgos en el electrocardiograma. Por supuesto que un grupo de enfermos por errores diagnósticos no se evalúan adecuadamente y a la postre retornan al sistema de atención sanitaria en estadios más avanzados de su enfermedad y con complicaciones irreversibles.

Existen reportes de pacientes, que aún, cumpliendo los criterios propuestos internacionalmente de un síndrome coronario agudo, en el estudio angiográfico se demuestra que las coronarias no tienen lesiones significativas y que tanto las alteraciones eléctricas como las mecánicas encontradas en la fase aguda desaparecen por completo y el individuo queda con una función cardíaca comparable a la que tenía antes del evento².

Muchas han sido las denominaciones que ha recibido esta presentación, si se quiere atípica, de la cardiopatía isquémica. Por esa razón se ha considerado realizar una revisión del tema y llegar a dilucidar los enigmas fisiopatológicos de esta entidad conocida mayoritariamente por síndrome de Takotsubo.

En la práctica médica diaria existe una cantidad no despreciable de pacientes que acuden a los servicios de urgencias de la provincia y el país con manifestaciones clínicas que semejan un síndrome coronario agudo y que en ocasiones no se dispone de los métodos diagnósticos necesarios para poder hacer una evaluación diagnóstica completa que permita tomar la decisión terapéutica más conveniente para el enfermo.

Adaptado a las condiciones reales de los escenarios clínicos, y sobre todo en los ámbitos de la urgencia médica prehospitalaria y de la atención secundaria de la provincia Sancti Spíritus se ha considerado necesario profundizar en los criterios diagnósticos y el enfoque terapéutico de este síndrome, realizando una valoración de las condiciones reales en los distintos escenarios asistenciales de la provincia.

DESARROLLO

En el año 1990 se hace la primera descripción por Sato y cols. de una forma clínica de presentación aguda caracterizada por dolor precordial de tipo anginoso acompañado de elevación del segmento ST, sin evidencia de obstrucción coronaria por angiografía.

Los autores llamaron a este síndrome "Takotsubo", por la semejanza que tiene la imagen sistólica del ventrículo izquierdo con un recipiente de cuello angosto y base globular ancha que los pescadores japoneses emplean para capturar pulpos (del japonés Tako, pulpo y Tsubo, olla)³. (Ver figura 1)

En el año 2001 se consolida como entidad independiente, y se publica la primera serie de 88 pacientes, de nuevo en Japón, describiéndose por Tsuchihashi⁴.

Posteriormente, se reportaron nuevos casos en otros países, lo que confirma que la incidencia de esta enfermedad no está restringida a determinadas áreas geográficas o grupos étnicos⁵. Múltiples han sido las denominaciones que se le ha asignado a este tipo de presentación, en las cuales se destaca el carácter reversible y transitorio de los fenómenos clínicos encontrados.

Entre las más empleadas están las siguientes: Síndrome de disquinesia apical transitoria, balonamiento apical, Broken Heart Syndrome, miocardiopatía ampular, miocardiopatía inducida por stress⁶.

El denominador común en la descripción de cada una de las series publicadas es la afección segmentaria en varios territorios coronarios y el excelente pronóstico posterior⁷.

Desde el año 2006 esta forma de disquinesia ventricular fue incluida entre las miocardiopatías primarias adquiridas y en la actualidad se han reportado variantes con características muy similares a las descritas inicialmente pero con afectación de regiones medias y basales del ventrículo izquierdo^{8,9}.

Algunos aspectos epidemiológicos del síndrome

Los reportes publicados en la literatura señalan que hasta un 2,2 % de los pacientes que ingresan por un presumible infarto agudo del miocardio corresponde a esta forma de presentación clínica, así como el 2% de los que se internan por descompensación de una insuficiencia cardíaca con cambios eléctricos sugestivos de isquemia o infarto¹⁰.

A pesar de las descripciones estadísticas del comportamiento clínico de este grupo de pacientes la verdadera realidad se halla infraestimada. Algunos autores consideran que puede representar hasta el 23% de los individuos que ingresan en las unidades de cuidados intensivos sin historia de enfermedad estructural cardíaca¹¹.

Se ha presentado con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas y de ellas el 87% son mayores de 68 años, aunque las formas medio basales de disquinesia se han identificados en mujeres jóvenes. En casi la totalidad de los casos se ha logrado demostrar el stress físico o mental como desencadenante¹².

Consideraciones fisiopatológicas

En el transcurso de estos últimos 20 años se han propuesto varias teorías que tratan de explicar los mecanismos fisiopatológicos de esta miocardiopatía. No obstante existen muchas dudas e incoherencias con respecto a las bases propuestas quedando un amplio margen para la investigación en este campo.

Son tres los mecanismos fundamentales que se destacan dentro de un gran grupo de condicionantes patológicas. La estimulación simpática excesiva, la disfunción microvascular y las anomalías metabólicas representan las teorías mejor fundamentadas¹³.

Del total de pacientes reportados con el síndrome de takotsubo, solo el 5% tuvieron enfermedad arterial coronaria significativa. La explicación de las anomalías de la motilidad regional de carácter transitorio aún no se ha dado a conocer de forma convincente. Los posibles mecanismos tienen que ver con la toxicidad miocárdica directa generada por la sobrecarga de calcio, así como la disfunción microvascular debido al exceso de catecolaminas circulantes o a disturbios metabólicos primarios que afectan al miocardio¹⁴⁻¹⁶.

Estimulación simpática excesiva

Existe evidencia de que la sobreestimulación simpática guarda una relación estrecha con el origen de este síndrome. Muchos de los pacientes que han desarrollado un takotsubo lo han hecho después de realizar un test de esfuerzo o tras la infusión de dobutamina¹⁷.

En otros casos se ha demostrado como desencadenantes el abuso en el consumo de cocaína, anfetaminas y fenilefrina así como el hallazgo en individuos portadores de tirotoxicosis o feocromocitoma¹².

En una publicación reciente, de un total de 542 pacientes, el 80 % mostró como factor precipitante un stress físico o mental. En estos casos se logró documentar una elevación importante de los niveles de catecolaminas en el plasma, sobre todo de adrenalina, noradrenalina y dopamina, en mayor proporción en aquellos pacientes con clase Killip Kimball III – IV⁹.

En modelos animales se ha inducido las alteraciones patológicas del síndrome tras administrar fármacos simpaticomiméticos y se ha logrado revertir el mismo con drogas alfa y betabloqueadoras. En animales simpatectomizados no se logró inducir estos cambios sobre el miocardio¹⁸.

Un elemento importante que refuerza el papel de esta teoría es el hecho de que la presentación más común del síndrome involucra a las porciones distales del ventrículo izquierdo lo cual puede explicarse por la mayor densidad de los nervios y receptores simpáticos, en esa cámara con una proporción de un 85% para los b1 y b2, y de un 15% para los a1 y a2¹⁵.

Otro argumento que intenta explicar la mayor frecuencia de afectación de la región apical del ventrículo izquierdo es la posible pérdida de la elasticidad que sigue al fenómeno de expansión extrema y del acortamiento de la fibra que es más evidente en esta zona del miocardio¹⁹.

Anomalías metabólicas.

A pesar de la evidencia de la sobreestimulación simpática como mecanismo potencialmente inductor del síndrome de takotsubo también se ha demostrado un desequilibrio entre el nivel de perfusión miocárdica, demostrado por estudios de medicina nuclear empleando N 13 amoníaco o tecnecio 99 sestamibi, y del metabolismo miocárdico que se encuentra comprometido, explorado a través de imágenes tomográficas empleando F 18 Fluoro Deoxi Glucosa²⁰.

En condiciones basales y con un incremento de la actividad aeróbica del 80 al 90 % del gasto energético se sule con el metabolismo de los ácidos grasos, sin embargo durante la isquemia existe un desplazamiento hacia el metabolismo de la glucosa. En el síndrome de tako tsubo existe una marcada desproporción entre el grado de perfusión miocárdica y los trastornos en el metabolismo del miocito. A diferencia de lo que ocurre en el infarto agudo del miocardio la perfusión se encuentra preservada. La etiología de este desbalance metabólico está aún no dilucidada pero sí se ha demostrado una asociación entre el grado de resistencia a la insulina y los altos niveles de catecolaminas circulantes¹⁷.

Disfunción microvascular.

En un estudio sobre 30 pacientes con miocardiopatía de takotsubo se reportó, en uno de cada tres pacientes, vasoespasmo coronario pudiéndose inducir adicionalmente hasta en el 21% de ellos; por tanto existe asociación entre la angina de Prinzmetal y este tipo de disquinesia regional transitoria aunque se plantea que el disturbio primario se encuentra a nivel de la microcirculación coronaria²¹. Este planteamiento se basa en el hallazgo de una reducción de la velocidad del flujo de reserva coronaria y una disminución del tiempo de deceleración diastólica en el transcurso de las tres semanas posteriores al evento agudo²².

Influencia hormonal.

Se ha planteado la posibilidad de la influencia de los bajos niveles de estrógenos en el fenómeno de aturdimiento miocárdico. En ratas ooforectomizadas bilateralmente se constató una mayor susceptibilidad a desarrollar miocardiopatía tipo takotsubo después de inducir un stress fisiológico. En aquellos animales que se medicaron con estrógenos la magnitud del atontamiento miocárdico fue mucho menor²³.

¿Cómo se presenta clínicamente?

La miocardiopatía de tako tsubo imita, en cuanto a la forma de presentarse, a un infarto agudo del miocardio. En la mayoría de los pacientes no hay evidencia de obstrucción coronaria significativa y las alteraciones en la motilidad regional del ventrículo izquierdo (incluyendo la dilatación aneurismática apical) son reversibles. Los enfermos, con frecuencia, presentan dolor subesternal y cambios eléctricos con ligera elevación de los niveles de las enzimas cardíacas; aunque la variedad del síndrome que más se ha descrito es la forma de balonamiento apical, hay que recordar que ya han aparecido reportes de una modalidad que se caracteriza por afectación de las porciones mediobasales del ventrículo izquierdo, sobre todo en mujeres premenopáusicas. Se debe tener en cuenta este diagnóstico en aquellos pacientes con dolor torácico agudo, cambios isquémicos del segmento ST en el electrocardiograma y alteraciones de la contractilidad segmentaria de carácter reversible en ausencia de estenosis significativa en los vasos coronarios epicárdicos^{12,24,25}.

El electrocardiograma en el takotsubo.

El supradesnivel del segmento ST en las derivaciones precordiales está presente en el 68 % de los individuos con diagnóstico presuntivo de miocardiopatía de takotsubo, aunque en la actualidad la inversión de la onda T de forma difusa se encuentra hasta en el 97 % de los enfermos²⁶. (Figura 2)

Se han descrito otras alteraciones en el electrocardiograma, como la depresión del segmento ST (10 %), ondas Q patológicas (27 %), intervalo QT prolongado y trastornos de la conducción aurículo ventricular e intraventricular. En la mayoría de los pacientes se constata taquicardia sinusal²⁷.

En los casos que cursan con elevación del segmento ST se han descrito 4 fases en el comportamiento eléctrico de los mismos²⁸:

Fase 1: Supradesnivel del segmento ST acompañando al dolor torácico agudo.

Fase 2: Inversión de la onda T entre el 1er y 3er día.

Fase 3: Profundización de la onda T del 2do al 6to día.

Fase 4: Ondas T muy profundas con intervalo QT prolongado hasta el 3er mes de evolución en que regresan todos estos cambios.

Teniendo en cuenta las alteraciones eléctricas ante descritas, muchas veces se hace difícil diferenciar este síndrome con un cuadro coronario agudo por oclusión súbita de la arteria descendente anterior, sin embargo se ha planteado como posible elemento distintivo la ausencia de cambios recíprocos en derivaciones opuestas a las precordiales y la menor magnitud del supradesnivel en el caso de la miocardiopatía de tako tsubo²⁹.

Teniendo en cuenta que en la mayoría de las ocasiones no se dispone de los medios diagnósticos por imágenes y de la coronariografía, en el medio extrahospitalario e incluso en la atención secundaria (Hospital General Camilo Cienfuegos), son los elementos clínicos y electrocardiográficos los que permitirán inferir la posibilidad de este síndrome.

Hallazgos de laboratorio

La mayoría de los pacientes con el síndrome tienen evidencia de necrosis miocárdica, con elevación moderada de las enzimas cardíacas hasta en un 86 % de ellos y de la Creatin fosfoquinasa fracción MB en un 74%. No obstante, este incremento en los niveles enzimáticos es mucho menor que en el infarto agudo del miocardio alcanzándose el máximo pico y la normalización de los mismos más precozmente^{9,30}.

Desde el punto de vista histológico se ha demostrado por biopsia miocárdica realizadas en la fase aguda alteraciones morfológicas del tipo de necrosis y fibrosis intersticial sin infiltrado de células inflamatorias. Estas alteraciones son reversibles una vez que se recupera la función sistólica del ventrículo izquierdo¹³.

¿Qué aportan los medios diagnósticos por imágenes?

Como sugiere el calificativo del síndrome, la anomalía más común en estos pacientes es el balonamiento apical del ventrículo izquierdo, resultado de un severo trastorno de la motilidad regional de los segmentos distales y ápex. Este fenómeno se acompaña de una hiperquinesia compensadora del resto de los segmentos ventriculares, sobre todo, los basales.

Las otras variantes descritas, destacan por la ocurrencia de disquinesia medioventricular y basal con hiperquinesia apical, a la cual se la ha llamado, miocardiopatía de takotsubo invertida.

Otros autores han publicado casos en los que se encuentra involucrado el ventrículo derecho, asociado a formas severas de disfunción ventricular izquierda y derrame pleural bilateral^{31,32}.

Todas estas alteraciones anatómicas pueden ser detectadas a través de la ventriculografía izquierda, la ecocardiografía bidimensional y tridimensional, los estudios gatillados de perfusión por medicina nuclear, la tomografía multicorte y la resonancia magnética nuclear³³, estudios que se encuentran aún muy alejados de la realidad práctica provincial y solo están disponibles en los centros de atención terciaria.

Planteamiento de criterios diagnósticos³⁴:

1. Dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica.
2. Presencia de nuevas alteraciones eléctricas si se descarta posibilidad de trauma craneal, hemorragia intracraneal, feocromocitoma, miocardiopatía hipertrófica o miocarditis.
3. Disquinesia o aquinesia de segmentos medios y distales del ventrículo izquierdo de carácter transitorio.
4. Ausencia de obstrucción significativa (más del 50%) en arterias epicárdicas por coronariografía invasiva en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas.

Complicaciones.

El dolor precordial es la principal forma de presentación, sin embargo, se ha manifestado en algunos casos con disnea, insuficiencia cardíaca o nuevas anomalías en el electrocardiograma.

Al estudiar un total de 206 individuos con el síndrome, el 27% tenía signos de disfunción ventricular, el 18% requirieron soporte inotrópico y el 13% fueron estabilizados una vez empleado el balón de contrapulsación intraórtico⁹.

También se han reportado un número menor de pacientes con ruptura de la pared ventricular, trombosis intraventricular, obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo con movimiento anterior sistólico de la válvula mitral. En otros, la regurgitación mitral y las arritmias ventriculares predominan en el cuadro clínico; sin embargo se han publicado muy pocos reportes de muerte por estas causas^{35,36}.

El estado de aquinesia medio apical del ventrículo izquierdo determina un grado de hiperquinesia compensatoria de los segmentos basales de esta cavidad lo cual unido a la presencia de un septum interventricular sigmoideo genera una obstrucción en el tracto de salida de la principal cámara cardíaca³⁷.

Tratamiento

En los inicios, el empleo de muchos de los fármacos se hacía de forma empírica pero con el tiempo ya existe suficiente evidencia práctica de la utilidad de los betabloqueadores en la fase aguda del síndrome.

El tratamiento debe ser individualizado pues aquellos pacientes con obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo requieren medidas diferentes a los que presentan hipotensión secundaria a depresión de la función sistólica³⁸.

El propranolol logra disminuir el gradiente pico en el tracto de salida e incrementa la presión sistólica y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Otro efecto beneficioso de los betabloqueadores es el incremento de los tiempos diastólico y de los volúmenes al final de la relajación cardíaca³⁹.

Los inhibidores de los canales de calcio del tipo de las dihidropiridinas han dado muy buenos resultados en pacientes con takotsubo, si se asocia espasmo coronario⁴⁰.

El empleo y beneficios del uso de la aspirina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina aún están poco claros pero no se puede descartar a la luz de los conocimientos actuales.

La dobutamina está contraindicada en aquellos pacientes con obstrucción y gradiente significativo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. El balón de contrapulsación intraórtica como método terapéutico en los pacientes con depresión importante de la función sistólica es aún cuestionable⁴¹.

Pronóstico y recurrencia

Por lo general es una condición benigna, la mortalidad hospitalaria es de menos de un 1% y está relacionada en muchos casos con un manejo inadecuado. Las alteraciones morfológicas que aparecen en la biopsia miocárdica son reversibles una vez que se normaliza la función miocárdica.

Los niveles de catecolaminas se correlacionan con la clase Killip Kimball en la fase aguda de la insuficiencia cardíaca y con otras complicaciones, mientras que niveles bajos de estos marcadores determinan una evolución favorable pero por regla general el pronóstico a largo plazo en la mayoría de los pacientes es bueno^{42,43}.

El riesgo de recurrencia aún está por definir, pues no se cuenta aún con datos consistentes que permitan realizar una aproximación en este aspecto⁴⁴.

CONCLUSIONES

Es una miocardiopatía inducida por stress, que afecta con mayor frecuencia a mujeres postmenopáusicas, de carácter reversible y sin estenosis significativas de las arterias coronarias epicárdicas. Los principales elementos etiológicos tienen que ver con la excesiva estimulación simpática, la disfunción microvascular y los bajos niveles de estrógenos. Por lo general el pronóstico es favorable y las alteraciones anatómicas se revierten en un periodo aproximado de tres meses. No obstante pueden aparecer complicaciones determinadas por la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca.

En el entorno de la atención médica prehospitalaria de la provincia Sancti Spíritus y en el Hospital General se carece de los medios fundamentales para la confirmación diagnóstica de este síndrome, por lo que se debe inferir a partir de los elementos clínicos y electrocardiográficos, así como, por la búsqueda de los factores desencadenantes aportados en el interrogatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bassand JP, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: Rev Esp Cardiol. 2007;60(10):1070.e1-e80
2. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and mid ventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. Chest. 2007; 132: 809-16.
3. Nuñez Gil, I.J. y cols: Cardiopatía de estrés o síndrome de Tako-Tsubo: conceptos actuales: Rev. argent. cardiol. 2009:77(3).
4. Tsuchihashi K, Ueshima K, Ushida T, Oh-Mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary stenosis: A novel Herat síndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina pectoris- Myocardial Infarction Investigation in Japan. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 11-8.
5. Gianni M, Dentali F, Grande AM, Summer G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. Eur Heart J 2006; 27: 1523-9.
6. Virani SS, Klun AN, Mendoza DE, Ferreira AC, de Marchena E. Takotsubo cardiomyopathy, or broken-heart syndrome. Texas Heart Inst J 2007; 34: 76-9.
7. Elizadeh R, Van der Wall EE, Smits PC. Left ventricular apical ballooning. Int J Cardiovasc Imaging. 2006; 22: 327-31.
8. Maron BJ, Towbin JF, Thiene G, Antzelevitch Ch, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113:1807-1816.
9. Dorfman TA, Iskandrian AE, Aqel R. An unusual manifestation of Tako- Tsubo cardiomyopathy. Clin Cardiol 2008; 31: 194-200.
10. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Masaka K,. 123I- MIBG myocardial scintigraphy in patients with takotsubo cardiomyopathy. J Nucl Med 2004; 45: 112-7.
11. Park JH, Kang SJ, Song JK, Kim HK, Lim CM, Kang DH, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. Chest 2005; 128: 296-302.
12. Reuss CS, Lester SJ, Hurst RT, Askew JW, Nager P, Lusk J, et al. Isolated left ventricular basal ballooning phenotype of transient cardiomyopathy in young women. Am J Cardiol 2007; 99: 1451-3.
13. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005;352:539-48.
14. Scholte AJ, Bax JJ, Stokkel MP, Plokker T, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Multimodality imaging to diagnose takotsubo cardiomyopathy. J Nucl Cardiol 2006; 13: 123-6.
15. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Yoshitani H, Watanabe N, Neishi Y, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. Circ J 2005;69:934-9.
16. Ito K, Sugihara H, Kinoshita N, Azuma A, Matsubara H. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using 99mTc-tetrofosmin, 123I-BMIPP, 123I-MIBG and 99mTc-PYP myocardial SPECT. Ann Nucl Med 2005;19:435-45.
17. Dorfman T, Aqel R, Allred J, Woodham R, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy induced by treadmill exercise testing: An insight into the pathophysiology of transient left ventricular apical ballooning in the absence of obstructive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1223-5.
18. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptor: A possible animal model of tako-tsubo cardiomyopathy. Circ J 2002; 66: 712-3.

19. Yoshioka T, Hashimoto A, Tsuchihashi K, Nagao K, Kyuma M, Iwano H, et al. Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). *Am Heart J* 2008; 155: 526, e1-7.
20. Bybee KA, Murphy J, Prasad A, Wright RS, Lerman A, Rihal CS, et al. Acute impairment of regional myocardial glucose uptake in the apical ballooning (tako tsubo) syndrome. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 44-50.
21. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, et al. Clinical Characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94: 343-6.
22. Meinoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Kuyuc-Bore A, Levy F, et al. The coronary flow reserve in transiently impaired in tako tsubo cardiomyopathy: A prospective study using serial doppler transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 72-7.
23. Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Estrogen Attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampolla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: S117-9.
24. Cubero J, Moral R. Disfunción apical transitoria: un síndrome en transición hacia la edad adulta. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 194-197.
25. Page J, Gormaz C, Rodriguez P, Rudilla M, Manso R, Saldaña M. Disfunción ventricular transitoria tras estrés emocional. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 1124-1127.
26. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, 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.
27. Patel HM, Cantarria BK, Morris DL, Yazdanfar S. Takotsubo syndrome in African-American Women with atypical presentations: A single-center experience. *Clin Cardiol* 2007; 30: 14-8.
28. Mitsuma W, Kodama M, Ito M, Tanaka K, Yanagawa T, Ikarashi N, et al. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 106-9.
29. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patient with stress (tako tubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1723-8.
30. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, 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.
31. Haghi D, Athanasidis A, Papavassiliou T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 2433-9.
32. Abdulla I, Kay S, Mussap C, Nelson GL, Rassmussen H, Hansen PS, et al. Apical sparing in tako-tsubo cardiomyopathy. *Int Med J* 2006; 36: 414-8.
33. Cimarelli S, Imperiale A, Ben-Sellem D, Rischner J, Desour J, Morel O, et al. Nuclear medicine imaging of tako tsubo cardiomyopathy: Typical form and midventricular ballooning syndrome. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 137-41.
34. Bybee KA, Motici A, Syed IS, Kara T, Prasad A, Lennon RJ, et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2007; 40: 38. e1-6.
35. Villareal RP, Achari A, Wilansky S, Wilson JM. Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 79-83.
36. Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, Uchida F, Kasai A, Aoki T, et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced "Takotsubo" cardiomyopathy from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2003; 92: 230-3.
37. Ionescu A. Subaortic dynamic obstruction: A contributing factor to haemodynamic instability in Tako-Tsubo syndrome? *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 384-5.

38. Sharkey SW, Lessner 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.
39. Cherian J, Kothari S, Angelis D, Asef A, Downey B, Kirkpatrick J Jr. Atypical takotsubo cardiomyopathy: Dobutamine-precipitated apical ballooning with left ventricular outflow tract obstruction. *Texas Heart Inst J* 2008; 35: 73-5.
40. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: First series in white patients. *Heart (Brit Cardiac Soc)* 2003; 89: 1027-31.
41. Elian D, Osherov A, Matetzky S, Hod H, Guetta V, Feinberg MS, et al. Left ventricular apical ballooning: Not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women. *Clin Cardiol* 2006;29:9-12.
42. Nef HM, Mollman H, Tridl C, Weber M, Hamm C, Elsasser A. Tako-Tsubo cardiomyopathy: NT-proBNP as a reliable parameter of a favourable prognosis? *Int J Cardiol* 2008; 124: 237-8.
43. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, Tigre DA, Untereker WJ, Meyer TE. A síndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: A perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100: 61-6.
44. Akashi YJ, Musha H, Kida K, Itoh K, Inoue K, Kawasaki K, et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1171-6.