

Cardiopatía de estrés o síndrome de Tako-Tsubo: conceptos actuales

IVÁN J. NÚÑEZ GIL¹, MARÍA LUACES MÉNDEZ², JUAN C. GARCÍA-RUBIRA¹

Dirección para separatas:

Dr. Iván J. Núñez Gil
Avda. del Talgo 83, 1º E
28023 Aravaca (Madrid)
Tel. 913303148 Fax 913303730
e-mail: ibnsky@yahoo.es

RESUMEN

El síndrome de Tako-Tsubo, también conocido como cardiopatía de estrés o *apical ballooning*, representa una entidad recientemente descrita que mimetiza muchas de las características de un síndrome coronario agudo, clínicas, analíticas, electrocardiográficas y ecocardiográficas. La presencia de arterias coronarias sin obstrucciones significativas y la forma típica en la ventriculografía, junto con la ulterior recuperación total del ventrículo apoyan el diagnóstico. Se observa generalmente en mujeres posmenopáusicas y es frecuente la presencia de una situación estresante, tanto física como emocional. El tratamiento, empíricamente, es similar al del infarto agudo de miocardio, con especial atención en la introducción de betabloqueantes y anticoagulación. Aunque durante el momento agudo es una patología no exenta de complicaciones, predominantemente insuficiencia cardíaca, a largo plazo tiene buen pronóstico y su recurrencia es rara. En la presente revisión se discuten estos aspectos, así como la fisiopatología de este síndrome, cuyo diagnóstico es cada vez más frecuente en nuestro medio.

REV ARGENT CARDIOL 2009;77:218-223.

Palabras clave >

Infarto del miocardio - Tako-Tsubo - Insuficiencia cardíaca - Mujeres - Dolor de pecho

INTRODUCCIÓN

Es conocida la popular expresión “se murió de pena” para hacer referencia a alguna persona fallecida tras un gran disgusto o la muerte de un familiar. En los últimos años se ha podido comprobar que podría no ser tan figurada. A principios de la década de los noventa, Sato y Dote describieron, en japoneses, una entidad que clínica, analítica, electrocardiográfica y ecocardiográficamente mimetiza un infarto de miocardio. (1) La sorpresa llega en el momento de la coronariografía, que revela que no hay obstrucción en la vasculatura coronaria, y posteriormente en la evolución, con la resolución total de las extensas anomalías en la contractilidad ventricular. Este cuadro se denominó síndrome de Tako-Tsubo por la forma en la ventriculografía de bote o tarro con cuello estrecho (similar al que usan los pescadores para cazar pulpos en Japón, Figura 1, A-B). También ha recibido muchos otros nombres, como discinesia apical transitoria, síndrome del corazón roto o miocardiopatía de estrés.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El síndrome de Tako-Tsubo es una miocardiopatía aguda, reversible, capaz de producir los mismos síntomas que un infarto, con elevación de biomarcadores y alteraciones electrocardiográficas isquémicas. En los

estudios por imágenes se destaca una alteración importante en la contractilidad de todo el casquete apical, con hipercontractilidad de los segmentos basales, compensatoria. En algunos casos, la función sistólica está tan deprimida que la situación hemodinámica del paciente llega a ser de Killip IV (*shock* cardiogénico). Si el paciente supera ese momento, resultan llamativas la rápida normalización de la función ventricular, la escasa elevación de marcadores de necrosis (teniendo en cuenta la extensa afectación miocárdica) y la alteración miocárdica de varios territorios coronarios, sin lesiones significativas en los vasos epicárdicos correspondientes.

Se ha descrito en todas las razas y, posteriormente, también las llamadas formas atípicas. Entre ellas encontramos formas con predominio inferior o basal (Figura 1, C-D), conocidas como Tako-Tsubo invertido, las formas medioventriculares (el ápex se contrae normalmente, Figura 1, F-G), biventriculares o de afectación en el ventrículo derecho exclusivamente, que son menos frecuentes que la típica, a la que nos referiremos principalmente en esta revisión y con la cual se cree que comparten fisiopatología. (2-7)

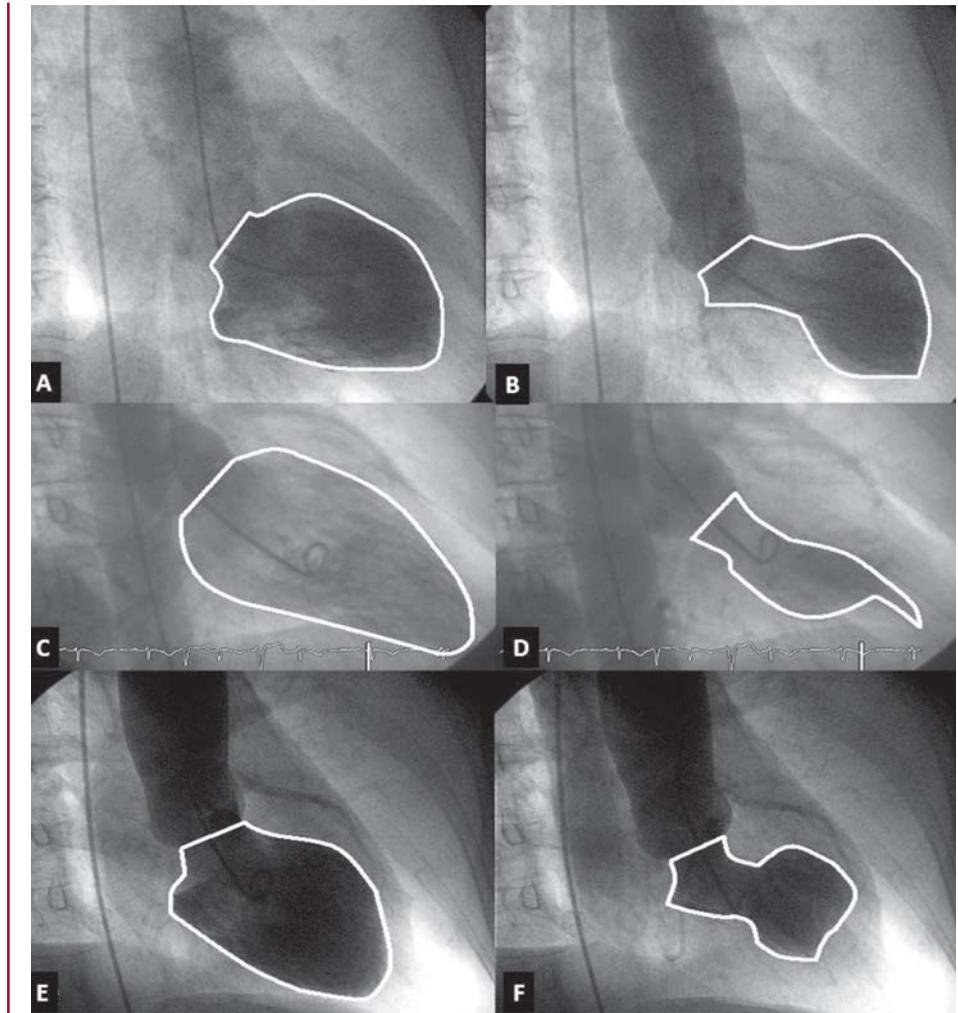
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se han descrito múltiples criterios diagnósticos, como los de Abe (8) o los de la Clínica Mayo, que son los

¹ Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España

² Servicio de Cardiología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid, España

Fig. 1. **A.** Imagen ventriculográfica de una variante típica, en diástole. **B.** Imagen ventriculográfica en sístole, donde se observa la hipercontractilidad de los segmentos basales. **C y D.** Forma con predominante afectación inferior. **E y F.** Una variante medioventricular. **A, C, E:** Imágenes en diástole. **B, D, F:** Imágenes en sístole.



más empleados. (9) Recientemente, en 2008, estos últimos se han modificado sutilmente. (10) Se necesitan los cuatro criterios para realizar el diagnóstico (Tabla 1).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia precisa se desconoce. La mejor difusión del conocimiento sobre la enfermedad y la actitud cada vez más intervencionista posiblemente justifican que se hagan más diagnósticos de *apical ballooning*. (11) Varios estudios estadounidenses han estimado que aproximadamente representan el 1-2% de los síndromes coronarios agudos. (10, 12) Una serie alemana apunta a una incidencia del 0,1-2,3% y un estudio francés de alrededor del 0,9%. (13) De acuerdo con datos de la Asociación Americana del Corazón, cada año se producen aproximadamente 732.000 altas por infarto de miocardio. (14) Así, nos encontraríamos con una incidencia anual en los Estados Unidos de unos 14.000 casos. Alrededor del 90% de ellos ocurren en mujeres, habitualmente posmenopáusicas. En nuestra serie, el 85% son mujeres, con una edad media de

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo

Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo (2008) para síndrome de Tako-Tsubo
1 Alteraciones transitorias en la contractilidad ventricular izquierda (discinesia, acinesia o hipocinesia), con afectación apical o sin ella; extendiéndose más allá del territorio de una arteria coronaria determinada; ocasionalmente hay una situación estresante desencadenante, aunque no siempre
2 Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de rotura de placa aguda
3 Nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación del ST y/o inversión de la onda T) o elevación modesta de troponina
4 Ausencia de feocromocitoma o miocarditis

69 años. (4, 15) En la bibliografía, la edad media varía entre los 58 y los 75 años, (10, 16) aunque se han descrito casos en gente muy mayor y en niños. (17)

En pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, en las que las situaciones de estrés

son diferentes, el perfil varía, con una prevalencia mayor de varones. (18)

Algunos autores han referido distintas variaciones estacionales en la incidencia del síndrome, con predominio en verano (7) o en invierno, (19) aspecto que no hemos podido comprobar en nuestra serie. La influencia familiar no está claramente establecida. (20)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación más frecuente es de dolor torácico en el 50-60% de los casos, caracterizado como angina de reposo. La disnea, el síncope o el paro cardíaco se describen con menos frecuencia.

La presencia de una situación estresante, física o psíquica, que precede al cuadro en el 7% a 86% de los casos, (9, 16) en nuestros pacientes es del 46,2%. Paralelamente, se ha referido un aumento de la incidencia de la cardiopatía de estrés tras los terremotos ocurridos en Japón en 2004. (21) Esta relación nos hace creer que el aumento de morbilidad cardiovascular que se produce en desastres naturales, guerras y eventos deportivos (p. ej., campeonato de fútbol) podría relacionarse con la cardiopatía de estrés. (10, 22) En la Tabla 2 se detallan desencadenantes específicos. (10, 16, 23-25)

Tabla 2. Desencadenantes asociados con la cardiopatía de estrés

Psíquicos

- Muerte o enfermedad de un familiar
- Malas noticias
- Tormenta
- Discusiones con personas del entorno
- Hablar en público
- Problemas legales
- Accidente de tránsito
- Fiesta sorpresa
- Pérdida económica, apuestas, negocios, despido
- Cambio de residencia
- Caída casual con imposibilidad para levantarse

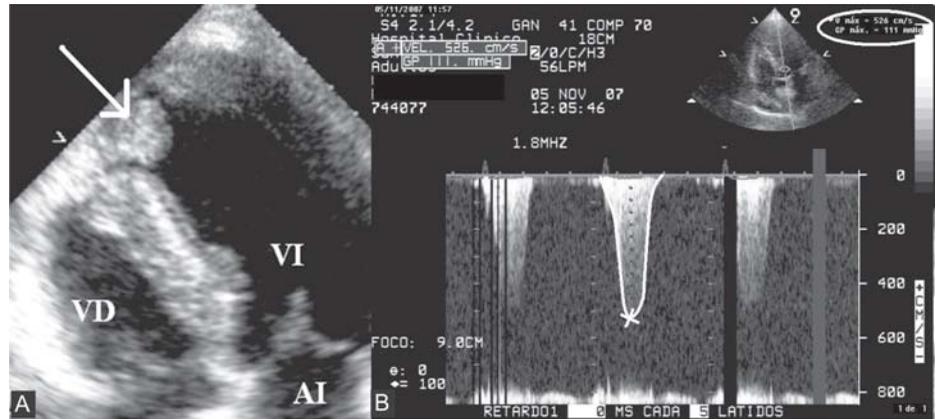
Físicos

- Cirugía no cardíaca de cualquier tipo
- Implante de marcapasos
- Enfermedad importante, asma, sepsis
- Dolor intenso, fracturas, crisis renoureterales, etc.
- Recuperación posanestésica
- Retiro de opioides
- Sobredosis con nortriptilina
- Abuso de cocaína, anfetaminas u otros betamiméticos
- Pruebas de estrés, como ergometría, farmacológicas (dobutamina)
- Tirotoxicosis
- Crisis comicial

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- *Biomarcadores*: la mayor parte de los enfermos presentan una elevación modesta. (7, 10, 26) Otras determinaciones, como la del BNP, tendrían dudosa importancia pronóstica. (27)
- *Electrocardiograma*: se han descrito elevación del segmento ST, descenso de éste o alteraciones en la repolarización. Es característico observar la presencia, una vez que el segmento ST se ha normalizado (2 o 3 días), de ondas T negativas, grandes y simétricas en muchas derivaciones en forma simultánea, normalmente las precordiales. Los occidentales tienden a presentar ondas T invertidas en detrimento de la elevación del ST en el momento de la presentación en el centro hospitalario, más común en orientales. (2, 28) Estas alteraciones electrocardiográficas se normalizan con el tiempo, aunque algo más lentamente que 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 *torsade de pointes*. (29) Por lo tanto, el electrocardiograma por sí solo no es capaz de distinguirlo del infarto de miocardio. (10)
- *Ecocardiograma transtorácico*: demuestra las alteraciones de la contractilidad iniciales y reversibles. (30) También sirve para diagnosticar las infrecuentes complicaciones mecánicas (31) o para cuantificar la presencia de gradiente intraventricular (en hasta 1 de cada 5) (32) o de insuficiencia mitral, (10, 33) cuando existen. Es fundamental para descartar la presencia de trombos intracavitarios (Figura 2 A), favorecidos por la acinesia apical, y que justifican el tratamiento con anticoagulantes hasta verificar su desaparición (habitualmente en los primeros tres meses).
- *Coronariografía y ventriculografía*: es imprescindible para confirmar el diagnóstico; no deben existir ninguna lesión obstructiva mayor del 50% en un vaso epicárdico ni ninguna otra lesión potencialmente responsable del cuadro, como placas ulceradas o trombos de tamaño suficiente. (10) La ventriculografía permite objetivar las alteraciones en la contractilidad ventricular típicas (ventrículo en bote) y su recuperación en los estudios en los que se ha repetido de seguimiento. Existen escasos estudios con ecografía intracoronaria (IVUS) y guía de presión intracoronaria; no obstante, no han resuelto las incógnitas fisiopatológicas de la enfermedad. (34) 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 síndrome de Tako-Tsubo, lo que pone de manifiesto que la presencia de una no excluye a otra. (35) La relación entre ambas entidades todavía está por esclarecer. (36)

Fig. 2. A. Trombo en la punta del ventrículo izquierdo. Desapareció con la normalización espontánea de la discinesia apical y tres meses de tratamiento con anticoagulantes. VI: Ventrículo izquierdo. VD: Ventrículo derecho. AI: Aurícula izquierda. **B.** Imagen de Doppler continuo que muestra un gradiente (obstrucción) pico de 111 mm Hg en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (cruz).



- *Cardiorresonancia magnética*: aporta información precisa, morfológica y funcional, con valor adicional en la afectación del VD. En estos pacientes, no detecta alteraciones de la perfusión focal y permite un excelente diagnóstico diferencial, ya que tampoco detecta captación tardía de gadolinio, a diferencia de las miocarditis (criterio de exclusión). (37, 38) Algunos autores recomiendan su realización en todos los enfermos con sospecha de esta enfermedad. (39)
- *SPECT-PET*: además de las alteraciones, transitorias, en la contractilidad ventricular, evalúa la actividad metabólica cardíaca. Se ha descrito un defecto perfusión en fase aguda (^{201}Tl), que posteriormente se recupera por completo. Con otros trazadores se ha objetivado también disminución de la captación de ^{123}I (MIBG) en la región alterada. También se ha demostrado con PET. (40) Otros autores han publicado una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos, pero no tanto de perfusión. (13)
- *Biopsia endomiocárdica*: en trabajos aislados se han descrito lesiones reversibles inespecíficas, con hallazgos histológicos similares a los observados por lesión por catecolaminas (hemorragia subaracnoidea, feocromocitoma). (41)

FISIOPATOLOGÍA

Cuando se describió el síndrome, se sopesaba la hipótesis del espasmo multivaso, (42) pero sólo se ha demostrado espasmo (con pruebas de provocación) en no más del 30% de los casos. (16) Posteriormente se han postulado numerosos mecanismos, entre los que se destacan miocarditis, rotura de placas no obstructivas con trombólisis espontánea, alteraciones microvasculares, (12) alteraciones anatómicas (arteria descendente anterior muy larga) (43) y geométricas ventriculares (gradiente con obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo), (32) sepsis (18, 23) y, el más aceptado, toxicidad por niveles elevados de catecolaminas y neuropéptidos de estrés, propuesto

en un estudio en el que se compararon los niveles de catecolaminas en este síndrome, muy superiores a los que tenían enfermos con un infarto agudo de miocardio clásico en Killip III. (44) Esta última teoría se sustenta en la relación clínica y anatomopatológica, ya descrita, con el estrés psíquico (fallecimiento de un familiar, discusión con un vecino) o físico (asma, cirugía) y la que se produce neuromediada en ictus, hemorragias subaracnoideas, traumatismos craneoencefálicos y feocromocitoma. (44) El mecanismo está lejos de ser dilucidado: espasmo de las coronarias epicárdicas, espasmo microvascular con disminución de reserva coronaria y disfunción endotelial o bien lesión miocárdica directa (sobrecarga de calcio mediada por AMP cíclico, radicales libres). Lyon y colaboradores han postulado que dado que la acción de las catecolaminas circulantes ha de afectar globalmente al miocardio, este desequilibrio dependería de una densidad diferente en el número de adrenoceptores (en modelos caninos se ha demostrado que hay una concentración mayor en el ápex de receptores beta). (45) En virtud de los anteriores mecanismos, los pacientes sufrirían más un aturdimiento miocárdico (*stunning*) neuromediado que un infarto en el sentido clásico. (46) Esta teoría, que necesita más estudios para ser comprobada, ya ha recibido las primeras críticas. (47)

El gran predominio del sexo femenino se ha explicado por las diferencias hormonales existentes entre ambos sexos y también entre las mujeres antes y después del climaterio. (10) De hecho, en modelos de estrés en animales causado por inmovilización, ratas ovariectomizadas que recibieron suplementos de estrógenos fueron más resistentes al estímulo nocivo. (48)

Sin embargo, la disfunción sistólica transitoria en relación con el estrés no es exclusiva del síndrome de Tako-Tsubo, ya que en la actualidad se están empezando a encuadrar otras enfermedades dentro de lo que genéricamente se conoce como cardiopatías de estrés. Brevemente, en este grupo se podrían incluir las derivadas de patología intracraneal (hemorragias,

ictus, traumatismos), feocromocitoma, neuroblastoma, administración exógena de catecolaminas, betaagonistas, cocaína, anfetaminas, sepsis, procedimientos quirúrgicos, etc. (23)

TRATAMIENTO

No hay recomendaciones terapéuticas claras y éstas se limitan al tratamiento habitual de los síndromes coronarios agudos, de las complicaciones y a sugerir el uso de betabloqueantes, con la idea de contrarrestar el teórico efecto deletéreo de las catecolaminas. (10) Por similitud con el tratamiento con el feocromocitoma, en el que se asocian alfabloqueantes y betabloqueantes, se podría considerar adecuado el tratamiento con carvedilol (efecto bloqueante alfa y beta, no cardioespecífico), aunque no hay ensayos aleatorizados. En algunos casos, durante la presentación clínica, la situación hemodinámica puede ser tan delicada que el paciente precise aporte de líquidos, fármacos vasoactivos e inotrópicos (fenilefrina, levosimendán), (49) intubación orotraqueal e incluso balón de contrapulsación u otro tipo de soporte mecánico. (10, 50) Es importante descartar la presencia de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo con ecocardiografía (gradiente, Figura 2 B) en pacientes inestables o hipotensos. (10) Cabe destacar la importancia de la anticoagulación durante el momento agudo en las formas no complicadas y durante el tiempo necesario en pacientes en los que se ha objetivado un trombo intracavitario o hay disfunción ventricular grave (FEVI \leq 35%), con la intención de prevenir los fenómenos embólicos. (51)

Empíricamente, se aconseja el mantenimiento con betabloqueantes. Asimismo, algunos autores recomiendan un seguimiento anual hasta conocer mejor la historia natural de la enfermedad. (10)

PRONÓSTICO

El pronóstico es benigno, tanto si se compara con infartos con elevación del ST como con infartos sin elevación del segmento ST. (12, 16, 37) No obstante, esta enfermedad no está exenta de complicaciones graves, de las que la insuficiencia cardíaca es la más frecuente (13-23%), (10, 16) ni de mortalidad (hasta un 7,7% en una serie corta de Desmet de 13 enfermos, en la que falleció uno). (26) En nuestra experiencia, de los 39 casos típicos, diagnosticados de 2003 a 2007, la mayoría se presentaron en Killip I (71,8%), pero también hubo en II (15,4%), III (2,6%) y IV (10,3%). (4, 15) Ningún paciente falleció durante su ingreso y durante el seguimiento (media de 596 meses) dos de ellos precisaron reingreso por causas cardiovasculares y otras dos pacientes fallecieron (una con disnea y muerte súbita y otra de sepsis). (4, 15) Las recurrencias son raras; en la bibliografía se estiman en alrededor del 3%. (6)

SUMMARY

Stress-Related Cardiomyopathy or Tako-Tsubo Syndrome: Current Concepts

Tako-Tsubo syndrome, also referred to as stress-related cardiomyopathy or apical ballooning syndrome, is a condition that has been recently described mimicking an acute coronary syndrome in its clinical, analytical, electrocardiographic and echocardiographic characteristics. The diagnosis is made on the basis of coronary arteries with absence of significant obstruction, a typical left ventricular shape and complete recovery of ventricular function. This condition occurs mostly in post-menopausal women under some form of physical or mental stress. Treatment is empirical and similar to that of acute myocardial infarction, with special attention in the administration of beta blockers and anticoagulation therapy. Although associated complications, such as heart failure, may occur in the acute phase, its clinical course is favorable and recurrence is exceptional. These features, as well as the pathophysiology of this syndrome that is becoming more frequent in our environment, are discussed in this review.

Key words > Myocardial Infarction - Takotsubo - Heart Failure - Female - Chest Pain

BIBLIOGRAFÍA

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co; 1990. p. 56-64.
2. Nunez Gil IJ, Garcia-Rubira JC, Luaces Mendez M, Fernandez-Ortiz A, Vivas Balcones D, Gonzalez Ferrer JJ, et al. Transient left midventricular dyskinesia: clinical features of a new variant. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:322-6.
3. Nunez-Gil IJ, Fernandez-Ortiz A, Luaces M, Garcia-Rubira JC, Pozo E, Gonzalez JJ, et al. Transient Inferior Left Ventricular Dyskinesia: A New Tako-Tsubo Variant? *The Internet Journal of Cardiology* 2008.
4. Nunez-Gil IJ, Fernandez-Ortiz A, Luaces Mendez M, Garcia-Rubira JC, Alonso J, Vivas Balcones D, et al. Apical transient dyskinesia (TakoTsubo cardiomyopathy): a five-year clinical experience in Caucasians. *Eur Heart J* 2008;29(abstract supplement):53.
5. Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, Lee RW, Sweeney JP, Fortuin FD, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:579-83.
6. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132:809-16.
7. Hertting K, Krause K, Harle T, Boczor S, Reimers J, Kuck KH. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. *Int J Cardiol* 2006;112:282-8.
8. Abe Y, Kondo M. Apical ballooning of the left ventricle: a distinct entity? *Heart* 2003;89:974-6.
9. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115:e56-9.
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. Nunez-Gil IJ, Garcia-Rubira JC. Respuesta. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1124-5.

12. 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.
13. Nef HM, Mollmann H, Elsasser A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart* 2007;93:1309-15.
14. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics– 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
15. Nunez-Gil IJ, Fernandez-Ortiz A, Perez-Isla L, Luaces M, Garcia-Rubira JC, Vivas D, et al. Clinical and prognostic comparison between left ventricular transient dyskinesia and a first non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2008;19:449-53.
16. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-9.
17. Maruyama S, Nomura Y, Fukushima T, Eguchi T, Nishi J, Yoshinaga M, et al. Suspected takotsubo cardiomyopathy caused by withdrawal of buprenorphine in a child. *Circ J* 2006;70:509-11.
18. 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.
19. Eshtehardi P, Koestner SC, Adorjan P, Windecker S, Meier B, Hess OM, et al. Transient apical ballooning syndrome– clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population. *Int J Cardiol* 2008.
20. Cherian J, Angelis D, Filiberti A, Saperia G. Can takotsubo cardiomyopathy be familial? *Int J Cardiol* 2007;121:74-5.
21. Watanabe H, Kodama M, Okura Y, Aizawa Y, Tanabe N, Chinushi M, et al. Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 2005;294:305-7.
22. Farzaneh-Far R, Farzaneh-Far A. Cardiovascular events during World Cup Soccer. *N Engl J Med* 2008;358:2408-9; author reply 09.
23. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 2008;118:397-409.
24. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, 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. J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-8.
25. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Hata T, et al. Persistent left ventricular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *Circ J* 2006;70:641-4.
26. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003;89:1027-31.
27. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2004;97:599-607.
28. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005;10:311-6.
29. Furushima H, Chinushi M, Sanada A, Aizawa Y. Ventricular repolarization gradients in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Europace* 2008;10:1112-5.
30. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:2433-9.
31. Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H, Matsuda H, Suzuki K, Kawasaki K, et al. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2004;79:821-4.
32. Barriales R, Bilbao R, Iglesias E, Bayón N, Mantilla G, Penas M. Síndrome de discinesia apical transitoria sin lesiones coronarias: importancia del gradiente intraventricular. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:85-8.
33. Parodi G, Del Pace S, Salvadori C, Carrabba N, Olivotto I, Gensini GF. Left ventricular apical ballooning syndrome as a novel cause of acute mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:647-9.
34. 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.
35. Haghi D, Papavassiliu T, Hamm K, Kaden JJ, Borggrefe M, Suselbeck T. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2007;71:1092-4.
36. Nunez-Gil IJ, Garcia-Rubira JC, Fernandez-Ortiz A, Vivas D, Gonzalez JJ, Luaces M, et al. Apical ballooning syndrome and previous coronary artery disease: A novel relationship. *Int J Cardiol* 2008.
37. 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.
38. 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.
39. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Takotsubo cardiomyopathy or myocardial infarction? Answers from delayed enhancement magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2008.
40. Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, et al. A pathophysiological study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007;28:2598-604.
41. 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.
42. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-14.
43. Ibanez B, Navarro F, Farre J, Marcos-Alberca P, Orejas M, Rabago R, et al. Tako-tsubo syndrome associated with a long course of the left anterior descending coronary artery along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:209-16.
44. 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.
45. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy– a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22-9.
46. Cheng TO. Takotsubo cardiomyopathy represents a stress-induced myocardial stunning. *J Cardiol* 2007;49:106-7.
47. Angelini P. Re: Stress (Takotsubo) cardiomyopathy– a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:E1; author reply E2.
48. Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, Asanuma T, Ueda K, Ichinose M, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circ J* 2007;71:565-73.
49. 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.
50. Padayachee L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ* 2007;16 Suppl 3:S65-70.
51. Ando G, Saporito F, Trio O, Cerrito M, Oretto G, Arrigo F. Systemic embolism in takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2009;134:e42-3.