

Miocardopatía *takotsubo*. Una entidad clínica con varios interrogantes

Takotsubo cardiomyopathy. A clinic entity with several questions

Eduardo D. Gabe¹, Fanny Calvo¹, Hernán Pavlowsky¹

RESUMEN

La cardiomiopatía *takotsubo* (TCM) es una enfermedad caracterizada por una disfunción ventricular izquierda (VI) transitoria que por lo general afecta las regiones anteroapical e inferoapical del miocardio VI, en ausencia de obstrucciones coronarias significativas. El síndrome a menudo se presenta con dolor en el pecho y/o disnea, alteraciones reversibles y dinámicas del segmento ST-T en el ECG, y aumento ligero de las enzimas cardíacas, desproporcionado en relación con el grado de alteraciones observadas en la contractilidad. Existe un amplio predominio de mujeres de edad avanzada que con frecuencia han padecido un estrés mental o físico específico que precede en horas o días a la aparición de los síntomas. En muchos casos, se puede identificar factores desencadenantes de la enfermedad dentro de la esfera afectiva y en otros, el evento precipitante es un suceso neurológico agudo, más comúnmente una hemorragia subaracnoidea. Se ha mencionado que los niveles elevados de catecolaminas juegan un rol importante como un mecanismo fisiopatológico en la mayoría de los pacientes, aunque esto no se ha podido demostrar en todos los enfermos. Desde que fuera descrita por primera vez en 1991, se han comunicado en forma creciente una innumerable cantidad de publicaciones sobre MCT. Sin embargo, varios aspectos de la enfermedad permanecen aún sin resolverse.

Palabras claves: miocardopatía, infarto con coronarias normales, *takosubo*.

ABSTRACT

Takotsubo cardiomyopathy (TCM) is a curious clinical entity characterized by transient left ventricular dysfunction usually involving the antero apical and infero apical regions of the myocardium in the absence of significant coronary artery disease. The syndrome often presents with chest pain and/or dyspnea, dynamic reversible ST-T segment abnormalities, and mildly increased cardiac enzymes disproportionate to the extent of wall motion abnormalities. Most patients are usually elderly women and there is often a significant mental or physical stress preceding the appearance of symptoms. Common triggers that have been identified include the death of a loved one, becoming a victim of theft, the experience of a great loss such as with gambling, a surprise party or severe illness (hospitalization in an intensive care unit), etc. In others, an acute neurologic event, most commonly a subarachnoid hemorrhage is the precipitating event. While elevated catecholamine levels have been suggested as a significant pathophysiologic mechanism in most patients, in others, the pathophysiology is unknown as well as how elevated catecholamines alter left ventricular function. Since it was first described in 1991, multiple articles have been published on this subject. However, several aspects of the disease remain unresolved. These revolve around its incidence, pathophysiology, the diagnostic criteria used to define it and its appropriate management.

Key words: *takosubo* myocardopathy, normal coronary arteries, myocardopathy.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2014;5(4):248-252

INTRODUCCIÓN

La miocardopatía *takotsubo* (MCT) es una enfermedad caracterizada por una disfunción ventricular izquierda (VI) transitoria que por lo general afecta las regiones anteroapical e inferoapical del miocardio VI, en ausencia de obstrucciones fijas coronarias significativas. El síndrome a menudo se presenta con dolor en el pecho y/o disnea, alteraciones reversibles y dinámicas del segmento ST-T en el ECG, y aumento ligero de las enzimas cardíacas, desproporcionado en relación con el grado de alteraciones observadas en la contractilidad. Existe un amplio predominio de mujeres de edad avanzada, que con frecuencia han padecido un estrés mental o físico específico que precede en horas o

días a la aparición de los síntomas. En muchos casos, se pueden identificar factores desencadenantes de la enfermedad dentro de la esfera afectiva (muerte de un ser querido, víctimas de un robo, enfermedad grave, etc.)¹. En otros, el evento precipitante es un suceso neurológico agudo, más comúnmente una hemorragia subaracnoidea. Se ha mencionado que los niveles elevados de catecolaminas juegan un rol importante como un mecanismo fisiopatológico en la mayoría de los pacientes, aunque esto no se ha podido demostrar en todos los enfermos. Desde que fue descrita por primera vez en 1991, se ha comunicado en forma creciente una gran cantidad de publicaciones sobre MCT. Sin embargo, varios aspectos de la enfermedad permanecen aún sin resolverse. Entre los principales interrogantes se puede citar a la incidencia, la fisiopatología, los criterios de diagnóstico y el manejo terapéutico de la MCT.

1. Departamento de Cardiología, Sanatorio Otamendi y Miroli. CABA, Argentina.

✉ Correspondencia: edudagabe@gmail.com

Conflictos de intereses: no existen.

Recibido: 11/11/2014 | Aceptado: 18/11/2014

INCIDENCIA

Se ha informado en la mayoría de los estudios que aproximadamente el 1-2% de los pacientes diagnosti-

TABLA 1. Criterios de diagnóstico de la Clínica Mayo.

1.	Sospecha de IAM basado en el dolor precordial y elevación del ST observada en el ECG de fase aguda.
2.	Hipocinesia transitoria o acinesia de las regiones media y apical del VI e hiperquinesia funcional de la región basal, observados en la ventriculografía o la ecocardiografía.
3.	Arterias coronarias normales confirmadas por arteriografía (estrechamiento luminal de menos de 50% en todas las arterias coronarias) en las primeras 24 horas después de la aparición de los síntomas.
4.	Ausencia de traumatismo craneal reciente, hemorragia intracranial, sospecha de feocromocitoma, miocarditis o miocardiopatía hipertrófica.

cados como síndrome coronario agudo (SCA) podría sufrir de MCT. Sin embargo, su verdadera incidencia es desconocida. Las posibles razones que contribuyen a esto incluyen el hecho de que a menudo hay un bajo índice de sospecha clínica inicial de MCT. Los criterios diagnósticos formulados no son uniformes, aunque el propuesto por Clínica Mayo, de los EE.UU., es el más ampliamente usado (Tabla 1)⁶. La estimación de la prevalencia de MCT proviene de pequeñas series de pacientes consecutivos con sospecha de SCA⁷⁻¹⁰. Si bien cada una de estas series incluye un pequeño número de pacientes, cada una de ellas representaba aproximadamente 1,7 a 2,2% de los casos ingresados en la unidad coronaria con sospecha de SCA. Investigadores de la Universidad de Arkansas identificaron 21.748 pacientes con diagnóstico de MCT en el año 2011 utilizando una base de datos de alta hospitalaria nacional en los EE.UU.¹¹. En un análisis de los casos por estado, se observó que Vermont y Misurí tuvieron las tasas más altas, con 380 por millón de habitantes en Vermont y 169 por millón en Misurí. La tasa de pacientes con MCT en Vermont en el 2011 fue más del doble que en los otros estados. Este fue el mismo año en que la tormenta tropical Irene golpeó el estado con fuertes lluvias y viento. Del mismo modo, los investigadores encontraron una tasa de 169 casos por millón en Misurí en 2011, el mismo año en que un tornado masivo devastó Joplin Mo. La mayoría de los estados tenían menos de 150 casos por millón de habitantes¹¹.

Hay otros datos que sugieren que la incidencia puede ser mayor de lo publicado anteriormente, sobre todo si uno examina mujeres posmenopáusicas que presentan SCA. Sy et al. evaluaron prospectivamente mujeres posmenopáusicas consecutivas con test de troponina positivo, el 25% de las cuales cumplieron con los criterios para infarto agudo de miocardio según la definición universal. De ellas, 6% cumplieron con los criterios para MCT definitivo o probable¹².

FISIOPATOLOGÍA

Se han propuesto varias teorías para explicar la fisiopatología de la MCT. Estas incluyen el exceso de catecolaminas, espasmo múltiple de las arterias coronarias epicár-

dicas, disfunción microvascular y obstrucción del tracto de salida del VI aguda en presencia de niveles bajos de estrógeno. Estas teorías no son mutuamente excluyentes. En general, la disfunción del VI de MCT, aun si se trata de la variante apical o de las otras presentaciones menos frecuentes (ventricular media o basal), no corresponde a un territorio de una sola arteria coronaria. Migliore et al.¹⁵ encontraron que el infarto por puente muscular de la descendente anterior en la angiografía o la MCT fue un hallazgo frecuente, aunque esta manifestación no fue observada por otros autores. Ibanez et al. sugirieron que la MCT podría ser un infarto de miocardio abortado con la lisis espontánea del trombo¹⁶. Una vez más, la evidencia global no lo corroboró. También se ha sugerido que la disfunción reversible de la microcirculación coronaria podría ser un importante mecanismo fisiopatológico. Utilizando ecocardiografía de contraste e infusiones de adenosina, Galiuto et al. mostraron que la adenosina mejora transitoriamente la perfusión microvascular y el movimiento de la pared en MCT, pero no en STEMI anterior¹⁷. La causa de esta intensa constricción microvascular y la predilección por esta región del miocardio es aún en gran medida desconocida, aunque el efecto de la estimulación simpática sobre la vasculatura es probablemente un mecanismo importante. Se han descrito niveles suprafsiológicos de catecolaminas en la mayoría pero no en todos los pacientes con MCT y se ha sugerido que esto conduce a aturdimiento miocárdico. Los niveles de catecolaminas y de dopamina en plasma durante la presentación aguda de MCT son significativamente más altos que los encontrados en personas con infarto agudo de miocardio Killip III/IV y siguen siendo muy altos, incluso una semana después de la aparición de los síntomas¹⁸. Muestras de biopsia cardíaca durante el período agudo en algunos pacientes con MCT han demostrado infiltración de monocitos y bandas de contracción con necrosis consistentes con exceso de catecolamina¹⁸. La liberación de catecolaminas excesiva podría generar espasmo microvascular y disfunción endotelial que conduce a aturdimiento miocárdico¹⁹⁻²¹. Disfunción VI transitoria similar a MCT podría ser inducida en ratas expuestas a estrés físico con niveles elevados de catecolaminas²².

Los receptores simpáticos no se distribuyen uniformemente en el corazón; se sabe que existe una mayor densidad en el segmento del ápice VI, lo que proporciona una posible explicación para el clásico abombamiento apical VI visto en MCT. Apoya esta hipótesis la alta frecuencia del antecedente de estrés mental o físico en estos pacientes y la similitud de las alteraciones de la contractilidad de MCT con los individuos que tienen cardiomiopatía de feocromocitoma o de exceso de catecolaminas²³⁻²⁵. Desafortunadamente, los niveles de catecolaminas elevados no se han encontrado en todos los pacientes con MCT.

Otra hipótesis que se ha propuesto es el espasmo multivaso de las arterias coronarias epicárdicas. Parece poco

probable que la disfunción VI que se produce en este síndrome podría deberse sólo a espasmo de una única arteria coronaria. En un estudio en el que se evaluó el espasmo, el espasmo multivaso se demostró en algunos pocos pacientes²⁶. Sin embargo, la elevación persistente del ST sin estenosis coronaria en la angiografía no podría estar relacionada con el espasmo epicárdico como la fisiopatología primaria²⁶.

Otra posibilidad fisiopatológica de la MCT ha sido la demostración de la obstrucción aguda del tracto de salida VI en algunos pacientes²⁷. La hipercontractilidad de los segmentos basales en la variante apical habitual puede conducir a la obstrucción del tracto de salida en los VI pequeños de las mujeres posmenopáusicas. La sobrecarga de presión aguda en el ápice adelgazado relacionada con la obstrucción podría llevar a acinesia apical transitoria. Sin embargo, si este mecanismo es causal, participa en sólo una minoría de los casos.

Se han descrito anormalidades metabólicas en MCT, incluyendo una reducción en el metabolismo de ácidos grasos similar a lo que ocurre bajo condiciones de isquemia. Esto ha sido documentado a través de imágenes SPECT con I-123 BMIPP²⁸.

Todos los autores coinciden en que la gran mayoría de los pacientes ($\geq 90\%$) con diagnóstico de MCT son mujeres posmenopáusicas. ¿Cómo contribuyen los estrógenos y, específicamente, la deficiencia de estrógenos después de la menopausia, a la MCT? La respuesta no es clara. Podría haber una compleja interacción entre factores neurohormonales, el perfil genético, anormalidades anatómicas y otros factores que contribuyen conjuntamente a la disfunción cardíaca²⁹. La deficiencia de estrógeno promueve la inestabilidad vasomotora y la vasoconstricción, la disfunción endotelial y disfunción microvascular. Los niveles más bajos de estrógeno pueden explicar la disparidad de género en la expresión de esta entidad cardíaca²⁹⁻³¹.

En resumen, es probable que haya múltiples mecanismos fisiopatológicos relacionados entre sí. La mayoría gira en torno a los efectos de un aumento transitorio de los niveles de catecolaminas en presencia de deficiencia de estrógenos. Resultados de la disfunción VI transitoria, posiblemente relacionadas con los efectos de las catecolaminas sobre los receptores β regulados en el ápice y la disfunción microvascular transitoria.

DIAGNÓSTICO

Se han propuesto varios criterios diagnósticos por diferentes autores³²⁻³⁵. Los de la Clínica Mayo^{36,37} son los más ampliamente aceptados. La mayoría de los criterios excluyen a los pacientes con traumatismo craneoencefálico, hemorragia intracraneal o subaracnoidea, aunque no parece lógico ya que estos enfermos suelen desarrollar los síntomas típicos de MCT en el ECG y en la imagen no invasiva. La enfermedad coronaria epicárdica significativa es una exclusión natural.

TABLA 2. Cuadro clínico diagnóstico.

1.	Síntomas: dolor precordial y disnea similar a los hallazgos en el síndrome coronario agudo. Cardiomiopatía <i>takotsubo</i> también puede ocurrir sin síntomas.
2.	Los disparadores: el estrés emocional o físico, aunque también puede ocurrir sin ningún desencadenante obvio.
3.	Edad y género: hay una tendencia reconocida a una mayor frecuencia en las personas de edad avanzada, principalmente mujeres.
4.	Morfología ventricular: discinesia apical con una recuperación rápida en la ventriculografía y la ecocardiografía.
5.	ECG: elevación del ST se puede observar inmediatamente después del evento. Ondas T se vuelven progresivamente negativas y el intervalo QT se alarga progresivamente. Estos cambios mejoran poco a poco, pero las ondas T negativas pueden permanecer durante meses. Pueden observarse ondas Q patológicas en la fase aguda.
6.	Biomarcadores cardíacos: Sólo hay un ligero aumento de las enzimas cardíacas y la troponina.
7.	Resonancia Magnética Nuclear: Las anomalías se pueden detectar en algunos casos.
8.	Pronóstico: La recuperación es rápida en la mayoría de los casos, pero algunos desarrollan edema agudo de pulmón y otras secuelas, incluso la muerte.

Otras situaciones también pueden impedir el diagnóstico, tal como no realizar un angiograma para excluir enfermedad coronaria debido a que el paciente está demasiado enfermo, es decir, aquellos individuos ingresados en la UTI con un traumatismo o sepsis, etc. En ocasiones, los pacientes potenciales mueren antes de que el diagnóstico pueda ser confirmado por un estudio de imagen de repetición que muestra la mejora en movimiento de la pared regional. La **Tabla 2** resume el cuadro clínico diagnóstico de MCT

Luego de las comunicaciones iniciales de MCT con la descripción inicial de la disfunción VI apical típica, se informaron nuevas variantes de MCT con geometría ventricular diferente. La alteración puede preservar el ápice y afectar a diferentes segmentos del VI y también del ventrículo derecho. Acinesia del segmento medio con la contracción ventricular apical y basal normal o aumentada (variante medio ventricular). La acinesia basal con la contractilidad apical conservada se conoce como "*takotsubo* invertido". La variante típica apical se observa en más de 2/3 de los pacientes^{38,39}.

Eitel et al.⁴⁰, sólo sobre la base de imágenes de resonancia magnética, establecieron un diagnóstico de MCT en el 68% de los pacientes. Típicamente, no hay realce tardío de gadolinio con MCT en comparación con la disfunción VI relacionada con el infarto. Presumiblemente, esta técnica podría ser utilizada en algunos pacientes con enfermedad coronaria con una presentación típica de MCT para sugerir el diagnóstico.

MANEJO AGUDO Y CRÓNICO DE MCT

No existe un tratamiento específico y se emplea la misma terapia de apoyo de cualquier miocardiopatía. La mayoría usa bloqueadores beta dado el presunto papel del exceso de catecolaminas, pero se desconoce si estos aceleran la recuperación. Además, no está claro si

los bloqueadores selectivos beta tales como metoprolol frente a carvedilol son los fármacos preferidos. Tampoco hay datos que apoyen el hecho de que estos agentes reducen las recurrencias. Afortunadamente, la tasa de recurrencia es $\leq 10\%$.

Si hay presión arterial adecuada, el tratamiento médico por lo general incluye no sólo un betabloqueante, sino también un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina II. La anticoagulación sistémica se debe considerar sólo si existe un trombo VI, evento poco usual. Puede ser necesario el apoyo inotrópico si la presión arterial es baja, pero no debe utilizarse en pacientes con obstrucción del tracto de salida. Por lo tanto, esto indica la importancia de mediciones completas en el estudio hemodinámico o ecocardiográficas. El balón de contrapulsación intraaórtico está indicado con disfunción VI marcada asociada con hipotensión severa o shock en ausencia de la obstrucción del tracto de salida. La mortalidad hospitalaria en la mayoría de las series publicadas es $< 3\%$. Estos pacientes también deben ser vigilados cuidadosamente después de la admisión para prevenir arritmias significativas.

Si una mujer de edad avanzada es admitida con un STEMI, especialmente de pared anterior, y no se en-

cuentra en o cerca de un hospital con capacidad de angioplastia primaria, ¿debe ella recibir tratamiento trombolítico? Siempre hay que individualizar la terapia pero, a menos que ella se encuentre en alto riesgo de sangrado, la respuesta es sí porque la terapia podría salvar la vida. Sin embargo, la angiografía es siempre preferible para excluir el ocasional MCT y proporcionar la terapia de intervención adecuada. Esto se sugiere particularmente si el índice de sospecha de MCT es alto, como cuando hay un gran estrés emocional anterior y una gran anomalía de movimiento de la pared apical en la ecocardiografía.

CONCLUSIÓN

A pesar de ser una forma reversible, en su mayoría benigna, de miocardiopatía, siempre debe haber un alto índice de sospecha de este diagnóstico sobre todo en mujeres posmenopáusicas que presentan un SCA o disfunción del VI inexplicable. Aunque hay datos controvertidos en relación con la incidencia, mecanismos fisiopatológicos, criterios diagnósticos, estrategias terapéuticas y tal vez incluso el nombre del síndrome, siempre hay que tener en cuenta MCT como una posibilidad diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111:472-47.
2. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-Mura N, Kimura K, Owa M, Yoshiyama M, Miyazaki S, Haze K, Ogawa H, Honda T, Hase M, Kai R, Morii I. 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;38:11-18.
3. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Kono Y, Umemura T, Nakamura S. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:448-455.
4. Akashi YJ, Musha H, Kida K, Itoh K, Inoue K, Kawasaki K, Hashimoto N, Miyake F. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1171-1176.
5. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277-286.
6. Gaibazzi N, Ugo F, Vignali L, Zoni A, Reverberi C, Gherli T. Tako-Tsubo cardiomyopathy with coronary artery stenosis: a case-series challenging the original definition. *Int J Cardiol* 2009;133:205-212.
7. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754-2762. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012.
8. Kurrowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, Schunkert H, Radke PW. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132:809-816.
9. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Transient left ventricular apical ballooning syndrome: a mimic of ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-865.
10. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-1529.
11. Pant S, Deshmukh A, Mehta K, Patel N, Badheka A, Shah N, Chothani A, Giri S, Dabhadkar K, Mehta J, Rihal C. Clustering of takotsubo cardiomyopathy cases in United States in 2011. *J Am Coll Cardiol* 2014 April 1;63(12):A828.
12. Sy F, Basraon J, Zheng H, et al. Frequency of takotsubo cardiomyopathy in postmenopausal women presenting with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013;112:479-482.
13. Cunnion RE, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in sepsis: recent insights. *Chest* 1989;95:941-945.
14. Narula J, Khaw BA, Dec GW, et al. *N Engl J Med* 1993;328:100-104.
15. Migliore F, Maffei E, Perazzolo Marra M, Bilato C, Napodano M, Corbetti F, Zorzi A, Andres AL, Sarais C, Cacciavillani L, Favaretto E, Martini C, Seintun S, Cademartiri F, Corrado D, Illiceto S, Tarantini G. LAD coronary artery myocardial bridging and apical ballooning syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013 Jan;6(1):32-41.
16. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, Alberca PM, Farre J. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005;91:102-104 doi:10.1136/hrt.2004.035709.
17. Galuto L, De Caterina AR, Porfida A, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in apical ballooning or Tako-Tsubo syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:1319-1327.
18. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gersztenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005 Feb 10;352(6):539-548.
19. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Hannam S, Rysz J, Michalska M, Akashi YJ, et al. Takotsubo cardiomyopathy - the current state of knowledge. *Int J Cardiol* 2010;142:120-125.
20. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:53-61.
21. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:800-811.
22. Ueyama T, Kawabe T, Hano T, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 in an animal model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2009;73:1141-1146.
23. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* (2008) 5, E2 doi:10.1038/ncpcardio.1236.

24. Shaw T, Rafferty P, Tait G W. Transient shock and myocardial impairment caused by pheochromocytoma crisis. *Br Heart J* 1987;57:194-198 doi:10.1136/hrt.57.2.194.
25. Yamanaka O, Fujiwara Y, Takamura T, et al. 'Myocardial stunning'-like phenomenon during a crisis of pheochromocytoma. *Jpn Circ J* 1994;58:737-742.
26. 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. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-18.
27. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Tako-tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:53-61.
28. Alexanderson E, Cruz P, Talayero JA, Damas F, Zeron J, Meave A. Transient perfusion and motion abnormalities in takotsubo cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2007;14(1):129-133.
29. Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006;92(Suppl 3):iii5-9.
30. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:2993-2999.
31. Demir H, Kahraman G, Isgoren S, et al. Evaluation of post-stress left ventricular dysfunction and its relationship with perfusion abnormalities using gated SPECT in patients with cardiac syndrome X. *Nucl Med Commun* 2008;29:208-214.
32. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:737-742
33. Prasad A. Apical ballooning syndrome. An important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:e56-59.
34. Segovia Cubero J, Peraira Moral R. Transient apical ballooning syndrome: a transition towards adulthood. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:194-197 [in Spanish with English abstract].
35. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, et al. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. *Circ J* 2007;71:990-992.
36. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-417.
37. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 2010;35(4):240-3. doi: 10.1007/s00059-010-3339-x.
38. Cortese B, Robotti S, Puggioni E, et al. Transient left ventricular apical ballooning syndrome: all that glitters is not apical. *J Cardiovasc Med* 2007; 8:934-936.
39. Kurowski V, Kaiser A, Von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132:809-816.
40. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2008;29:2651-2659.