

Miocardopatía *takotsubo*. Características clínicas, evolución hospitalaria y seguimiento alejado

Takotsubo cardiomyopathy. Clinical features, hospital evolution and long-term follow-up

Eduardo D. Gabe¹, Fadi Nehme^{*,2}, Juan F. Del Pozo², Hernán Pavlovsky², Lorena Arismendi², Francisco Peralta Bazán², Florencia Sartori², Matías Rodríguez Granillo²

RESUMEN

Objetivos. Establecer incidencia, analizar características clínicas, evolución hospitalaria y seguimiento a largo plazo de pacientes (pts) con CT. Identificar grupos de evolución hospitalaria diferente.

Métodos. Entre los años 2008 y 2015 fueron internados 960 pts con SCA, 54 pts presentaron CT. Los pts CT se dividieron en dos grupos: Grupo A (aislados); ingresaron como SCA y Grupo B; donde CT fue un epifenómeno de otra enfermedad que motivó su internación. Se utilizaron porcentajes para las variables categóricas y promedios con desvío estándar para las variables continuas y curva de Kaplan Meier para el análisis de supervivencia.

Resultados. Edad promedio: 71,6 años; 94,4% mujeres. La incidencia de CT fue 5,6%. De total de mujeres con SCA, 16% presentaron CT. El angor como síntoma inicial y la variante tipo "apical ballooning" predominaron (87%). Complicaciones hospitalarias principales; ruptura cardíaca, embolias periféricas, taquicardia ventricular e insuficiencia cardíaca. Grupo A; 35 pts y Grupo B 19 pts. La mortalidad hospitalaria fue de 16,7%, todos en el grupo B ($p < 0.001$). El seguimiento promedio fue de 636 +/- 750 días, la recidiva fue del 1,8%. La mortalidad alejada fue del 11,5%, similar en ambos grupos ($p = 0.37$).

Conclusiones. La incidencia de CT fue 5,6% de los SCA, mayoritariamente mujeres. Hubo complicaciones hospitalarias graves, sin mortalidad en la forma aislada. En el seguimiento alejado (8 años) la recidiva fue esporádica sin muertes cardíacas.

Palabras clave: *miocardopatía de estrés, cardiomiopatía takotsubo, síndrome de corazón roto.*

ABSTRACT

Objectives: To determine incidence, analyse clinical, in-hospital course and to assess the long-term prognosis of patients with CT. Secondly; to identify different groups of in-hospital outcome.

Methods. Since January 2008 to December 2015, 960 patients (pt) with Acute Coronary Syndrome (ACS) were admitted in our hospital, of them 54 pt were CT. The CT pt were divided into two groups: Group A (isolated); admitted as ACS and Group B; where CT was an epiphenomenon of another illness which led to their hospitalization. Percentages for categorical variables with averages and standard deviation for continuous variables and Kaplan Meier curve for survival analysis were used.

Results. Average age: 71.6 years old; 94.4% women. The incidence of CT was 5.6%. Of all women with ACS, 16% had CT. Angina as initial symptom and variant type "apical ballooning" predominated (87%). The major in-hospital complications were; cardiac rupture, peripheral embolism, ventricular tachycardia and cardiac failure. Group A; 35 pt and Group B 19 pt. The in-hospital mortality was 16.7%, all in group B ($p < 0.001$). Mean follow-up was 636 +/- 750 days. Recurrence occurred in 1.8%. Late mortality was 11.5%, similar in both groups ($p = 0.37$).

Conclusions. The incidence of CT was 5.6% of SCA, mostly women. There were serious hospital complications but no mortality in isolated form. In the follow-up (8 years) was sporadic recurrence without cardiac deaths.

Key words: *stress cardiomyopathy, takotsubo cardiomyopathy, broken heart syndrome.*

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2016;7(2):072-077

INTRODUCCIÓN

La cardiomiopatía *takotsubo* (CT) se manifiesta clínicamente como un síndrome coronario agudo (SCA) caracterizado por exhibir una acinesia transitoria de las porciones apicales (su forma más común) o mediales del ventrículo izquierdo (VI)^{1,2}.

La manifestación clínica inicial es dolor de pecho y/o disnea, alteraciones reversibles y dinámicas del

segmento ST-T en el electrocardiograma (ECG) y un aumento leve de las enzimas cardíacas. En la CT las arterias coronarias epicárdicas son angiográficamente normales o no muestran obstrucciones significativas que pudieran justificar los cambios observados en la contractilidad del VI. Se manifiesta preferentemente en mujeres posmenopáusicas que han estado expuestas a un estrés emocional o físico durante las horas o días previos a su ingreso en la unidad coronaria¹⁻³.

Cabe señalar que aún no existe un consenso universal acerca de su incidencia, aunque la mayoría de las series la ubica en el 1-2 % de los SCA¹⁻³.

Han sido propuestas numerosas teorías para explicar su fisiopatogenia, aunque hasta la fecha ninguna ha sido aprobada universalmente.

Varios autores han sugerido diferentes criterios de diagnóstico para definir la CT. Los enunciados por la

1. Jefe de Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología.

2. Residente de Cardiología.

Sanatorio Otamendi y Miroli. CABA, Argentina.

*Para optar a miembro titular SAC

✉ Correspondencia: Dr. Eduardo D. Gabe | Azcuénaga 870, C1115AAB CABA, Argentina | edudagabe@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido: 25/04/2016 | Aceptado: 31/05/2016

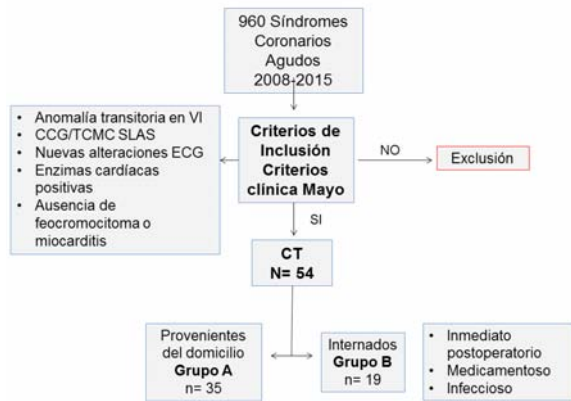


Figura 1. Diagrama de flujo de ingreso al estudio. VI: ventrículo izquierdo. CCG: cinecoronariografía. TCMC: tomografía computarizada multicorte. ECG: electrocardiograma. SLAS: sin lesiones angiográficas significativas; CT: cardiomiopatía takotsubo.

Clínica Mayo de EE.UU. son los más aceptados en la actualidad^{4,5}.

La mayoría de los investigadores coinciden en que la CT tiene un pronóstico y curso benigno cuando se compara con el SCA, aunque en nuestra experiencia, aquí presentada, se han registrado complicaciones graves hospitalarias que nos animan a discutir este concepto.

Hasta la fecha, no hay evidencia suficiente para garantizar una baja tasa de recurrencia de la enfermedad^{1,2}.

Los objetivos del presente trabajo fueron; establecer la incidencia, analizar las características clínicas basales y describir la evolución hospitalaria y del seguimiento a largo plazo de pacientes (pts) con diagnóstico de CT. Secundariamente, identificar grupos de evolución hospitalaria diferente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Se analizaron en forma retrospectiva todas las historias clínicas de los pts ingresados en nuestra institución que fueron incorporadas prospectivamente desde el 1 de enero de 2008 hasta el 1 de enero de 2016 con diagnóstico SCA; para ello se utilizó una base de datos de la Unidad Coronaria que se cotejó con los registros de todos los pts ingresados al Servicio de Cardiología Intervencionista con diagnóstico inicial de SCA. De los 960 pts con diagnóstico de SCA, 54 cumplían los criterios diagnósticos de CT.

Criterios de inclusión y exclusión (Figura 1)

- **Criterios de inclusión.** Los pacientes incluidos siguieron los criterios diagnósticos para CT enunciados por la Clínica Mayo (EE.UU.)^{4,5} (Tabla 1).
- **Criterios de exclusión.** Fueron excluidos aquellos pts que no cumplían con los requisitos diagnósticos

TABLA 1. Criterios diagnósticos para CT de la Clínica Mayo^{4,5}

<ul style="list-style-type: none"> • Hipocinesia transitoria, acinesia o discinesia de los segmentos ventriculares con o sin participación apical, observados en la ventriculografía o la ecografía. Las alteraciones de la motilidad regional se extienden más allá de la distribución de una sola arteria coronaria epicárdica.
<ul style="list-style-type: none"> • Arterias coronarias normales confirmadas por arteriografía (Estrechamiento luminal de menos del 50% en todas las arterias coronarias) en las primeras 24 horas después de la aparición de los síntomas. Sin evidencia de ruptura aguda de placa.
<ul style="list-style-type: none"> • Nuevas alteraciones del ECG (elevación del segmento ST y/o inversión de la onda T) o troponina cardíaca elevada.
<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de traumatismo craneal reciente, hemorragia intracranial, sospecha de feocromocitoma, miocarditis o miocardiopatía hipertrófica.

de SCA, CT o que no tuvieran cinecoronariografía convencional o coronariografía multicorte.

Evaluación inicial

A todos los individuos se les realizaron sistemáticamente todos los estudios complementarios necesarios para establecer el diagnóstico de SCA e indispensables para efectuar un seguimiento evolutivo hospitalario de SCA según normas indicadas por los consensos y guías establecidas por las Sociedades de Cardiología Argentina, Americanas y Europea de Cardiología⁶⁻⁸.

Perfil clínico

Los pts fueron divididos en dos grupos: grupo A (CT aislada), enfermos con CT que ingresaron desde sus domicilios con el típico cuadro de SCA; y grupo B (CT asociada a otra enfermedad), donde la CT fue un epifenómeno que complicó la evolución de una enfermedad que dio origen a su internación en terapia intensiva o cursando un posoperatorio de cirugía.

Seguimiento alejado

Estos datos fueron obtenidos por los miembros del equipo médico basándose en la revisión de la historia clínica, visitas ambulatorias o entrevistas telefónicas. Se analizaron los siguientes eventos: muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular y evento adverso importante cardiovascular y/o cerebrovascular (insuficiencia cardíaca, arritmias, recurrencia de CT, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio).

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico del SPSS v.17.0.1* (IBM, Nueva York, EE.UU.). Las variables continuas fueron medidas utilizando el test de ANOVA con corrección de Bonferroni y las variables categóricas mediante chi cuadrado o *test* exacto de Fisher. Las variables continuas fueron expresadas en promedios y desvío estándar y las categóricas mediante porcentajes. En el seguimiento alejado las comparaciones entre subgrupos se realizaron mediante curvas de sobrevida por el método de Kaplan Meier y *test* de *log rank*.

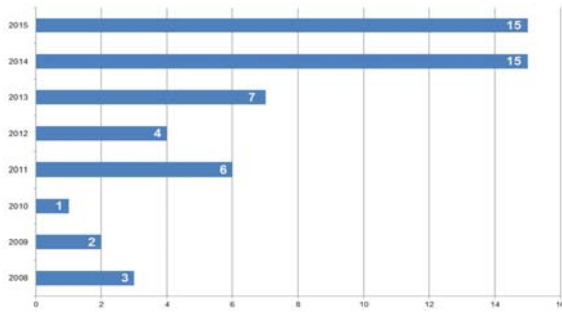


Figura 2. Progresión de la incidencia de miocardiopatía takotsubo por año en el Sanatorio Otamendi y Miroli (2008-2015).

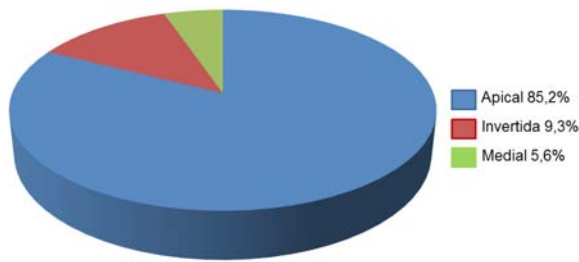


Figura 4. Tipo de presentación de cardiomiopatía takotsubo de acuerdo al patrón ecocardiográfico de ingreso.

RESULTADOS

Incidencia

Ingresaron 960 pts con diagnóstico de SCA, de los cuales 54 con CT se incorporaron al estudio, correspondiendo al 5,6% del total. Si solo se considera a las mujeres internadas con diagnóstico de SCA, el 16% cumplía criterios para CT.

La **Figura 2** muestra la progresión de la frecuencia ascendente del número de pts con diagnóstico de CT en nuestra casuística a través de los últimos años.

Características demográficas y factores de riesgo

En la **Tabla 2** se presentan las características demográficas y clínicas así como los factores de riesgo coronario de la población en estudio, donde se destaca la alta prevalencia de mujeres (94,4%). En la **Tabla 3** se aprecian los diferentes eventos estresantes que precedieron al síndrome CT.

Manifestaciones clínicas y laboratorio al ingreso

Las manifestaciones clínicas de ingreso y los resultados de laboratorio al ingreso se muestran en la **Tabla 4**.

Los hallazgos electrocardiográficos iniciales y la evolución se detallan en la **Tabla 5**, donde los cambios tipo T y el supradesnivel del segmento ST fueron las manifestaciones más frecuentes.

En el 87% de los pts se realizó una cinecoronariografía diagnóstica y en el 13%, angiogramografía *multislice* coronaria contrastada de 128 cortes, lo que significa

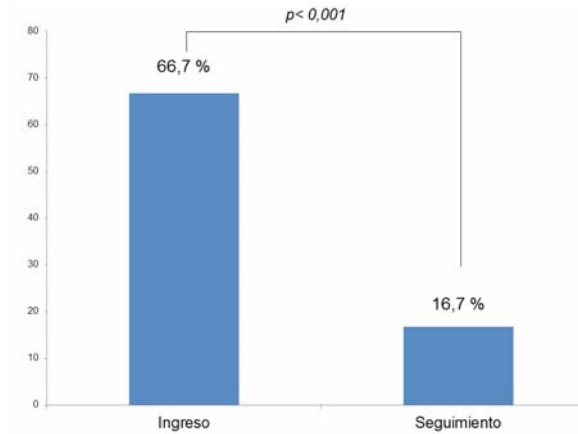


Figura 3. Evolución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo moderada o severa medida por ecocardiografía al ingreso y al alta hospitalaria.

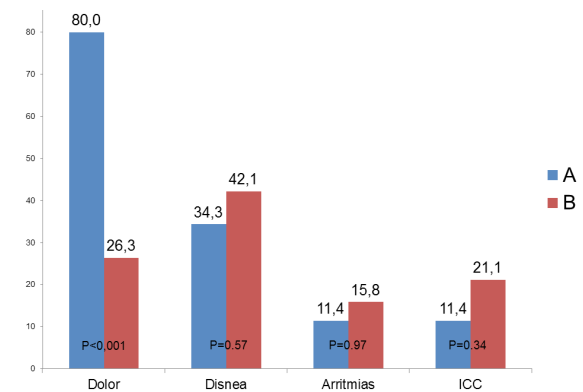


Figura 5. Comparación entre las formas de presentación entre ambos subgrupos estudiados.

que se conoció la anatomía coronaria en todos los pts; las arterias coronarias en todos los casos no mostraron lesiones angiográficamente significativas. El 66,7% de los pts presentó un deterioro moderado o grave de la función ventricular izquierda, medida por ecocardiografía, que revirtió durante la evolución hospitalaria ($p<0,001$), normalizándose completamente en el seguimiento posterior (**Figura 3**).

De acuerdo con el patrón ecocardiográfico de ingreso, la forma de presentación preponderante fue la apical (**Figura 4**). La estancia hospitalaria fue de 10 ± 15 días, con una mortalidad global del 16,7%.

Análisis comparativo de los dos grupos estudiados

Se realizó la comparación entre el grupo A (CT aislada) vs. grupo B (CT asociada a otras patologías o epifenómeno de ellas).

En el grupo A ($n=35$), el síndrome se presentó en forma aislada y los pts ingresaron desde el domicilio a Unidad Coronaria con diagnóstico inicial de SCA. Y en el grupo B ($n=19$), la CT se presentó como un epifenómeno, desencadenándose durante la evolución de otra enfermedad que había motivado su ingreso hospitalario. En la **Tabla 6** se comparan las características basales clínicas de ambos grupos, signos vitales y datos

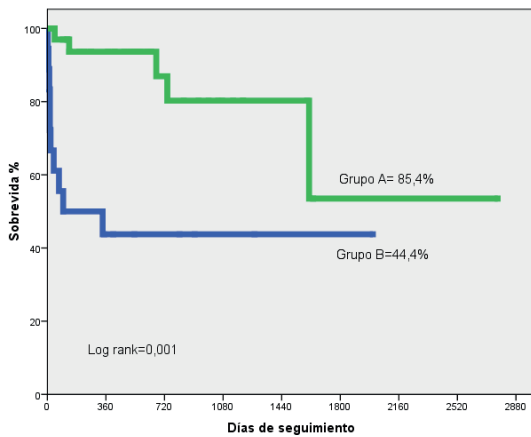


Figura 6. Comparación de la supervivencia actuarial (Kaplan Meier) a 636±571 días de seguimiento entre ambos grupos.

TABLA 3. Disparadores de la patología en la población estudiada (n=54).

Variable	% (n)
Estrés emocional	64,8
Posoperatorio inmediato	22,2
Infección	9,3
Medicamentos	1,8

de laboratorio relevantes, y en la **Figura 4**, la forma de clínica de presentación.

La manifestación clínica inicial de los pts en el grupo A fue el dolor precordial, significativamente más frecuente que en el grupo B (80% *vs.* 26,3%; $p < 0,001$), mientras que en el resto de los síntomas iniciales no hubo diferencias significativas entre los grupos (**Figura 5**).

La estancia hospitalaria fue significativamente más prolongada en el grupo B (18,6±17 días *vs.* 7±12 días; $p = 0,04$).

La mortalidad durante la internación fue del 47,4% en el grupo B en comparación con 0,0% en el grupo A ($p < 0,001$). En esta serie, dos (5,7%) de los pacientes del grupo A presentaron complicaciones graves intra-hospitalarias: una, embolia periférica en miembros inferiores; y otra, ruptura del *septum* interventricular que requirió reparación percutánea por catéter.

Seguimiento alejado

El 96,2% cumplió con el seguimiento, con una media de 636±571 días, y la mortalidad en ese período fue del 14,7% en el grupo A *vs.* 5,5% del grupo B ($p = 0,23$). La mortalidad global se presenta en la **Figura 6**. Una paciente (grupo A) presentó recidiva de su CT ocho meses después del primer episodio.

DISCUSIÓN

La incidencia hallada en nuestro estudio es sensiblemente superior a lo publicado por otros autores de diferentes lugares^{1,2,9-11}. La explicación a este hallazgo pa-

TABLA 2. Características demográficas y factores de riesgo de los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía *takotsubo* durante el período 2010-2015 (n=54)

Variable	%
Edad años	71,6±14,5
Sexo femenino	94,4
Hipertensión arterial	66,7
Dislipidemia	38,9
Tabaquismo	12,9
Extabaquismo	24,1
Diabetes mellitus	16,7
Antecedentes heredofamiliares	11,1
Índice de masa corporal >27	5,6
Insuficiencia cardíaca congestiva	42,3
Insuficiencia renal crónica	5,6
Accidente cerebrovascular previo	9,3

TABLA 4. Manifestaciones clínicas y laboratorio al ingreso de la población estudiada.

Variable	%
4A. Clínica de Ingreso	
Dolor precordial	61,1
Disnea	37,0
Arritmias	13,0
Fibrilación auricular	7,4
Fibrilación ventricular/taquicardia ventricular	3,7
Bloqueo A-V completo	1,8
Insuficiencia cardíaca congestiva	14,8
<i>Shock</i> cardiogénico	13,0
Edema agudo de pulmón	5,5
4B. Datos positivos en el análisis de laboratorio de ingreso	
Troponina ultrasensible positiva (%)	85,2
CPK MB positiva (%)	77,8
Glucemia mg/ml	132±38

rece vincularse a dos aspectos primordiales, una mayor sospecha diagnóstica de la entidad en los últimos años y la modalidad de tratamiento de los SCA en nuestra institución, con predominancia de una estrategia invasiva inicial. El primero de estos hechos se comprueba por una tasa creciente de CT en los últimos años y mayor que los primeros años del inicio de este registro. Se manifestó en esta serie una amplia preponderancia de mujeres de edad avanzada, acorde con otras publicaciones^{1,2,9,12}. En nuestra experiencia, una de cada seis mujeres que ingresaron con SCA resultó ser una CT. Esto obligaría a un replanteo, según nuestra opinión, en el estudio de la enfermedad coronaria de la mujer y otorgarle un capítulo más relevante, dada su incidencia, a esta entidad.

La forma de presentación fue similar a la de un SCA, concordante con lo publicado por la mayoría de los autores, la angina de pecho fue el síntoma más frecuente^{1,2,9,11}. Los hallazgos y la evolución del ECG mostraron un predominio de ondas T negativas y supradesnivel del segmento ST generalmente en cara anterior. El intervalo QTc acompañó la evolución y se normalizó paralelamente a la regresión de las anomalías de la contractilidad que exhibía el

TABLA 5. Hallazgos electrocardiográficos al ingreso y durante la evolución de la población en estudio.

Variable	%
Electrocardiograma de ingreso	
Normal	14,8
Supradesnivel del segmento ST	35,2
Cambios tipo Q	5,6
Cambios tipo T	42,6
Infradesnivel del segmento ST	3,7
Cara afectada	
Inferior	22,2
Anterior	81,5
Lateral	50,0
Electrocardiograma de evolución	
Normal	9,3
Supradesnivel del segmento ST	7,4
Cambios tipo Q	7,4
Cambios tipo T	75,9

VI en el ecocardiograma, quizá testimoniando un *aturdimiento miocárdico*, sin lesión transmural. La forma más usual de presentación fue la variante típica discinesia apical (*apical ballooning*), aunque las otras representaciones (medio ventricular e *invertida*) también estuvieron presentes en un 1/3 de los individuos. En estos enfermos el nombre *takotsubo* estaría solo justificado como homenaje al nombre con que Dote^{13,14} lo designó en su primera descripción y no por la forma que adopta el VI. La elevación enzimática fue una constante aunque su magnitud fue pequeña y no guardó relación con el área eléctrica y ecocardiográfica amenazada. La evolución hospitalaria, con las complicaciones graves observadas; ruptura cardíaca con comunicación interventricular reparada con el implante de un dispositivo *Amplatzer*[®] (primera comunicación en la literatura mundial en ese aspecto)¹⁵, embolias periféricas, taquicardia ventricular sostenida e insuficiencia cardíaca de diferentes manifestaciones, nos hacen plantearnos acerca de la benignidad de este síndrome. Pudimos identificar dos grupos con diferente evolución y pronóstico. Cuando está vinculada a otra patología o asociada como epifenómeno no ocasionó la muerte porque las causas de ellas no fueron cardíacas, aunque no podríamos aseverar que no condicionó la evolución de la enfermedad primaria que generó su internación.

En la evolución a largo plazo se pudo constatar la recidiva en solo un paciente (1,58%), similar a lo expuesto en otras series^{1,2,16}. Ausencia de reinternaciones por causa cardíaca en esta población. La mortalidad alejada observada nos exime de mayores comentarios debido a que se trata de una población anciana y recordando que la esperanza de vida para las mujeres en nuestro país es de 79 años.

TABLA 6. Comparación de las características basales de los distintos subgrupos.

Variable	Grupo A (n=35)	Grupo B (n=19)	P
Edad (años)	74,4±10	64,8±19	0,01
Sexo masculino (%)	0	15,8	0,07
Hipertensión (%)	65,7	68,4	0,84
Dislipidemia (%)	45,7	26,3	0,16
Tabaquismo (%)	17,1	5,3	0,41
Ex - Tabaquismo (%)	20,0	31,6	0,34
Diabetes mellitus (%)	14,3	21,1	0,52
Antecedentes familiares de EC (%)	11,4	10,5	1,00
Sobrepeso/obesidad (%)	0	10,5	0,23
ICC (%)	34,3	57,9	0,09
Insuficiencia renal crónica (%)	0	15,8	0,07
ACV previo (%)	2,9	21,1	0,08
TnT al ingreso positiva (%)	85,7	84,2	1,00
Fracción MB de creatininkinasa (%)	82,9	68,4	0,22

EC: enfermedad coronaria; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ACV: accidente cerebrovascular; TnT: troponina ultrasensible.

CONCLUSIONES

La incidencia CT fue del 5,6% de todos los SCA tratados en nuestra Institución durante un periodo de 8 años. La incidencia del sexo femenino fue del 16% de todas las mujeres con SCA, lo que implica que casi 1 de cada 6 mujeres con diagnóstico de SCA padecen este síndrome. En nuestra serie pudimos identificar dos grupos con CT, una aislada o primaria donde la CT es la causa del SCA y el motivo primario de su internación en la unidad coronaria (grupo A) y un grupo donde la presentación clínica fue un epifenómeno secundario a una enfermedad de base que motivó su admisión en la unidad de cuidados intensivos (grupo B) diferentes en su evolución y pronóstico. Si bien la mortalidad hospitalaria de la CT de forma aislada o primaria fue 0%, las complicaciones hospitalarias, especialmente la ruptura del *septum* interventricular asociado a *shock* cardiogénico, sugieren que esta patología debe ser cuidadosamente evaluada y que su pronóstico inmediato no es siempre benigno, similares a aquellos SCA sin elevación del segmento ST. El cierre de la ruptura del *septum* interventricular de manera percutánea, si bien es un hecho aislado, constituye el primer reporte de la literatura mundial al respecto. Finalmente, la recurrencia de esta patología fue muy baja en el seguimiento alejado (1,8%).

LIMITACIONES

Se puede objetar que se trata de un número pequeño de enfermos para extraer conclusiones definitivas y que la población es proveniente de un solo centro, con el sesgo que esto significa. Sin embargo, es dable recalcar que es una enfermedad de baja prevalencia y esta serie representa la más extensa publicada en nuestro país, con el valor agregado de un seguimiento prolongado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabe E, Ambrose J. Takotsubo Cardiomyopathy – An Interesting and Somewhat Unexplained Clinical Entity. In: Ambrose J & Rodriguez A, editors. *Controversies in Cardiology*. 1st ed. New York Dordrecht London: Springer Cham Heidelberg; p 99-109.
2. Gabe E, Calvo F, Pavlowsky H. Miocardiopatía takotsubo. Una entidad clínica con varios interrogantes. *Revista Argentina de Cardioangiología* 2014; 5: 248 -252.
3. Sy F, Basraon J, Zheng H, Singh M, Richina J, Ambrose J. Frequency of takotsubo cardiomyopathy in postmenopausal women presenting with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 112:479– 482.
4. 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.
5. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 2010; 35:240-3.
6. 6)Tajer C, Charask A, Castillo Costa Y, Antonietti L, Geronazzo R, Allín J, y col. Consenso de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2015; 83:1-44.
7. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, Casey D Jr, Ganiats T, Holmes D, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am CollCardiol* 2014; 64:e139-228.
8. Roffi M, Patrono C, Collet J, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, y col. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *RevEspCardiol* 2015; 68:1125.e1-e64 - DOI: 10.1016/j.recesp.2015.10.012.
9. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am CollCardiol* 2010; 55: 333–341.
10. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis D, Hannam S, Rysz J, Michalska M, Akashi YJ, et al. Takotsubo cardiomyopathy-the current state of knowledge. *Int J Cardiol* 2010; 142: 120-125.
11. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H et al: Guidelines For Diagnosis Of Takotsubo (Ampulla) Cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71: 990–992.
12. Sharkey S, Lesser J, Zenovich A, Maron M, Lindberg J, Longe T, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005; 111: 472– 547.
13. 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 – 214 (in Japanese).
14. 14)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 – 214 (in Japanese).
15. 15)Rodríguez A, Fernandez-Pereira C, Mieres J, Ascarrunz D, Gabe E, et al.Ventricular Septal Perforation after Biventricular Takotsubo Cardiomyopathy Successfully Repaired with an Amplatzer Device: First Report in the Literature. *Case Reports in Cardiology* 2016; dx.doi.org/10.1155/2016/3251032.
16. Templin C, Ghadri, Diekmann J, Napp L, Bataiosu D, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373:929-938.