



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Síndrome de Tako-Tsubo. Discinesia transitoria del ventrículo izquierdo

F.M. Pérez Pérez^{a,*} y J. Sánchez Salado^b

^a Servicio de Emergencias, Empresa Pública de Emergencias Sanitarias de Andalucía, Servicio Provincial de Cádiz, Cádiz, España

^b Servicio de Enfermería, Empresa Pública de Emergencias Sanitarias de Andalucía, Servicio Provincial de Cádiz, Cádiz, España

Recibido el 19 de septiembre de 2012; aceptado el 31 de enero de 2013

Disponible en Internet el 11 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Síndrome de discinesia transitoria del izquierdo;
Síndrome de Tako-Tsubo;
Síndrome de ballooning;
Cardiomiopatía de Tako-Tsubo;
Síndrome de disfunción apical transitoria;
Síndrome coronario agudo

KEYWORDS

Transient left ventricular dyskinesia;
Takotsubo syndrome;
Ballooning syndrome;
Takotsubo cardiomyopathy;

Resumen El síndrome de Tako-Tsubo, llamado también síndrome de discinesia apical transitoria, fue descrito por primera vez en Japón en los años noventa. Es una entidad poco frecuente cercana al 1% de todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Generalmente afecta a mujeres posmenopáusicas con pocos factores de riesgo cardiovascular. Se caracteriza por dolor precordial anginoso, cambios electrocardiográficos, elevación de enzimas de daño miocárdico, ausencia de obstrucción coronaria en la angiografía y una característica discinesia anteroapical del ventrículo izquierdo que se normaliza en unos pocos días. El estrés emocional severo es el desencadenante más común. La etiopatogenia de este síndrome está aún por definir. Este síndrome se considera entidad clínica desde el año 2001, cuando se publicó una serie de 88 casos. Tiene un mecanismo parcialmente conocido, caracterizado por la morfología que adopta el ventrículo izquierdo secundaria a hipocinesia o discinesia de los segmentos apicales e hipercontractilidad de los basales. A diferencia del síndrome coronario agudo, los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo no presentan enfermedad aterotrombótica en las arterias coronarias; además, las alteraciones descritas poseen un carácter reversible. Se han propuesto unos criterios clínicos diagnósticos, existiendo en la actualidad cierta controversia en los mismos, así como en las exploraciones complementarias necesarias para su diagnóstico. © 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Takotsubo syndrome. Transient left ventricular dyskinesia

Abstract The Takotsubo syndrome, also called transient apical dyskinesia syndrome, was first described in Japan in the 1990s. It is a rare entity found in almost 1% of all patients with suspicion of acute coronary syndrome. It usually affects postmenopausal women with a few cardiovascular risk factors. It is characterized by angina-type chest pain, electrocardiographic changes, elevation of the enzymes of myocardial injury, absence of coronary obstruction on angiography, and a characteristic left ventricular anteroapical dyskinesia, which returns to normal within a few days. Severe emotional stress is the most common trigger for this syndrome. The

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anibal.barca.221@gmail.com (F.M. Pérez Pérez).

Transient apical dysfunction syndrome;
Acute coronary syndrome

aetiopathogenesis of this syndrome remains to be defined. This syndrome has been considered a clinical condition since 2001, when a series of 88 cases was published. It is a disease with a partially known mechanism, characterised by the morphology adopted by the left ventricle secondary to hypokinesis or dyskinesia of the apical segments, and hypercontractility of basal segments. Unlike acute coronary syndrome, patients with left ventricle dysfunction do not have atherothrombotic disease in the coronary arteries. In addition, the alterations described are reversible. Some clinical diagnostic criteria have been proposed, although they are still controversial, as well as in the complementary examinations required for diagnosis.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Sato et al.^{1,2}, en 1990, describieron un cuadro de dolor torácico y elevación anterolateral del segmento ST, sin lesiones en la coronariografía. En la ventriculografía observaron discinesia anteroapical con hipercinesia basal, transitoria, que retorna a la normalidad en 1-3 semanas. Denominaron a este síndrome Tako-Tsubo al parecerse la imagen sistólica del ventrículo izquierdo (vi), en la ventriculografía, al antiguo recipiente con que los pescadores japoneses capturaban los pulpos (en japonés *tako* significa «pulpo» y *tsubo*, «recipiente») (fig. 1)

El síndrome de Tako-Tsubo es una entidad de reciente descripción, originariamente en Japón, y que posteriormente se ha descrito en otras zonas del mundo³. En los años noventa se describió como casos aislados en Japón. En el año 2001 se consolida como entidad clínica con la publicación de 88 casos en Japón por Tsuchihashi et al.⁴. Después se han documentado más series de casos en otros lugares, no existiendo asociación con áreas geográficas o grupos étnicos.

Ha recibido diferentes denominaciones: ampulla cardiomyopathy, apical ballooning, balonamiento apical del ventrículo izquierdo, síndrome del corazón roto, aturdimiento miocárdico, cardiomiopatía inducida por estrés, síndrome de discinesia apical transitoria y miocardiopatía Tako-Tsubo. En 2006, la American Heart Association incorpora el síndrome de Tako-Tsubo como miocardiopatía primaria adquirida en su clasificación de las miocardiopatías⁵.

El síndrome de Tako-Tsubo o de disfunción ventricular transitoria (SDAT) es una entidad clínicamente indistinguible del síndrome coronario agudo (SCA), con elevación enzimática de daño miocárdico, elevación anterolateral del segmento ST y extensa acinesia anterior con abombamiento apical del vi durante la angiografía, pero sin alteraciones significativas en las arterias coronarias y con recuperación de las alteraciones segmentarias de la contractilidad en las semanas siguientes. El diagnóstico diferencial con el infarto agudo de miocardio (IAM) se realiza mediante coronariografía urgente, fundamental para el tratamiento y pronóstico, que son muy diferentes. El tratamiento con fibrinólisis y/o nitratos puede ser perjudicial.

Epidemiología

La miocardiopatía de Tako-Tsubo puede ocurrir en alrededor del 1% de todos los IAM (alrededor de 12.000 americanos

puedieron tener este síndrome en 2007⁶). Bybee et al.⁷ informan de que el síndrome acontece en el 1,5 y 2,2% de los síndromes coronarios con onda Q y sin elevación del segmento ST, respectivamente. La edad media de los pacientes fue 68,5 años.

Un 82-100% de los casos se da en mujeres posmenopáusicas con pocos factores de riesgo cardiovascular^{4,7,8}. Se desconoce la razón del predominio femenino, atribuyéndose a la privación de estrógenos, que puede influir en el sistema nervioso simpático y afectar a la reactividad vascular coronaria o tendencia al espasmo. Es posible que la disfunción endotelial, que empeora tras la menopausia, incremente la vulnerabilidad al aturdimiento miocárdico mediado simpáticamente⁸.

En un 50% de casos se ha identificado la hipertensión arterial como factor de riesgo asociado⁴. Hasta en el 75% de los casos es precedido de un factor estresante emocional o físico. El factor emocional más descrito suele ser el fallecimiento de una persona allegada. En el 34% no se encontró ningún factor estresante⁸ (tabla 1).

Tabla 1 Factores estresantes físicos y emocionales asociados con la miocardiopatía de Tako-Tsubo

Estresantes emocionales	Estresantes físicos
Muerte inesperada de pariente o amigo	Exacerbación de trastornos sistémicos
Abuso doméstico	Procedimientos invasivos no cardíacos
Confrontación	Esfuerzos físicos extenuantes
Diagnóstico médico catastrófico	Ataque de asma
Negocio devastador	Neumotórax
Fiesta sorpresa	Fibrilación ventricular
Reunión sorpresa	Exposición al frío
Accidente de coche	
Miedo al procedimiento	
Robo a mano armada	
Comparecencia en tribunal	
Actuación en público	

Fuentes: Tsuchihashi et al.⁴ y Bybee et al.⁷.

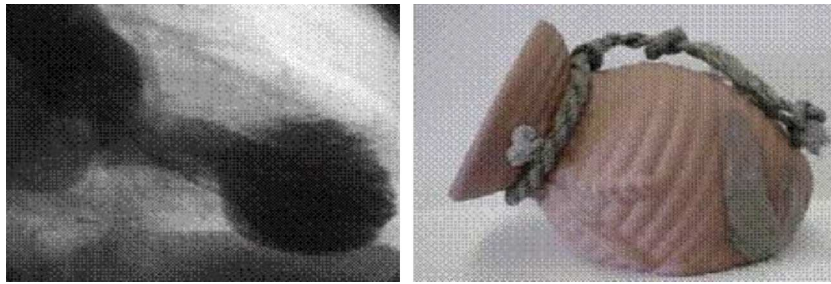


Figura 1 A la derecha, antiguo recipiente con que los pescadores japoneses capturaban los pulpos (en japonés *tako* significa «pulpo» y *tsubo*, «recipiente»). A la izquierda, imagen sistólica del ventrículo izquierdo en la ventriculografía, en la que se observa discinesia anteroapical con hiperkinesia basal, característica del síndrome de Tako-Tsubo.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida^{3,9,10}. Mediante PET y ecocardiografía con perfusión de contraste¹⁰ se ha evidenciado disminución del flujo sanguíneo en la región apical y distal del septo, estando preservada la perfusión sanguínea en las zonas media y mediolateral. Existe acuerdo general en considerar el síndrome de Tako-Tsubo una forma de aturdimiento miocárdico, de etiopatogenia aún desconocida en la que los mecanismos más frecuentemente invocados son los siguientes.

Espasmo de las arterias coronarias epicárdicas

Era una de las primeras hipótesis¹¹, debido a la coincidencia del espasmo coronario y el aturdimiento miocárdico en casos aislados. Sin embargo, la coronariografía precoz en el SDAT muestra espasmo espontáneo difuso en escasas ocasiones, y su reproducción mediante test de provocación con ergonovina o acetilcolina solo resultó positiva en el 15-30%^{4,12,13}. Aunque el espasmo podría tener un papel en la miocardiopatía de Tako-Tsubo, no explica muchos casos.

Trastorno de la microvascularización

La microvascularización coronaria inmediatamente después de la presentación del SDAT se encuentra difusamente afectada, existiendo una disminución transitoria en la reserva del flujo coronario^{4,7}, que podría ser el mecanismo de la reversibilidad de este síndrome.

Disfunción miocárdica secundaria a catecolaminas

La hiperactividad aguda del sistema simpático local, secundaria a descarga masiva de catecolaminas, provocaría un aturdimiento miocárdico¹². Parece apoyado por la frecuente presencia de estrés físico o emocional desencadenante del síndrome¹⁴⁻²⁰. Hay similitudes entre el SDAT y el aturdimiento miocárdico debido a la descarga de catecolaminas de otras enfermedades, como la hemorragia subaracnoidea o la crisis del feocromocitoma¹⁹. Otro argumento a favor es un modelo experimental de SDAT en el que el estrés continuado provoca hipocinesia en la región anteroapical del v_1 , atenuándose los cambios en animales que recibían estrógenos

suplementarios, o normalizándose tras un bloqueo de los adrenorreceptores alfa o beta¹⁴.

Pero esta prometedora hipótesis no explica el origen del SDAT, al no haberse podido comprobar una elevada concentración de catecolaminas a nivel local (miocardio apical) durante la fase aguda del SDAT. Tampoco explica por qué la disfunción afecta solamente a los segmentos apicales, puesto que todo el miocardio recibe innervación simpática por igual.

Obstrucción dinámica aguda, severa y transitoria del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Desmet et al.¹² y Kawai et al.¹³ observan en algunos pacientes un septo o «resalte» en la parte medial del tabique interventricular de morfología sigmoide y una orientación anormal en la inserción de la válvula mitral. Ambas variantes de la normalidad —más frecuente en mujeres—, ante una intensa estimulación adrenérgica o una deshidratación, condicionarían una reducción del volumen ventricular y predispondrían a obstrucción dinámica, grave y transitoria del tracto de salida del v_1 , al dividir este ventrículo en 2 cámaras funcionalmente diferentes, con un marcado aumento de la presión intraventricular en la pared ventricular distal de la cámara apical²⁰⁻²². Esta obstrucción provoca isquemia subendocárdica secundaria a la reducción de la perfusión miocárdica, que no corresponde a un territorio específico de una arteria coronaria, sustrato del aturdimiento miocárdico de este síndrome.

Merli et al. han demostrado estos hallazgos mediante ecocardiografía de estrés con dobutamina, lo que tiene gran trascendencia, porque el tratamiento con nitratos podría aumentar dicho gradiente causando mayor deterioro, mientras que el tratamiento con beta-bloqueantes, volumen o estimulantes alfaadrenérgicos sería beneficioso al reducirlo²⁰⁻²².

Clínica

La clínica consiste en dolor torácico, no siempre típico, de intensidad leve a moderada, en ocasiones con insuficiencia cardíaca (IC). El solapamiento de síntomas hace difícil distinguir clínicamente el síndrome de Tako-Tsubo de un SCA. El 77% de los pacientes de Elesber presentó dolor torácico. Hasta un 44% de los pacientes presentaron signos de IC, necesitando un 10% de intubación y un 7% balón de

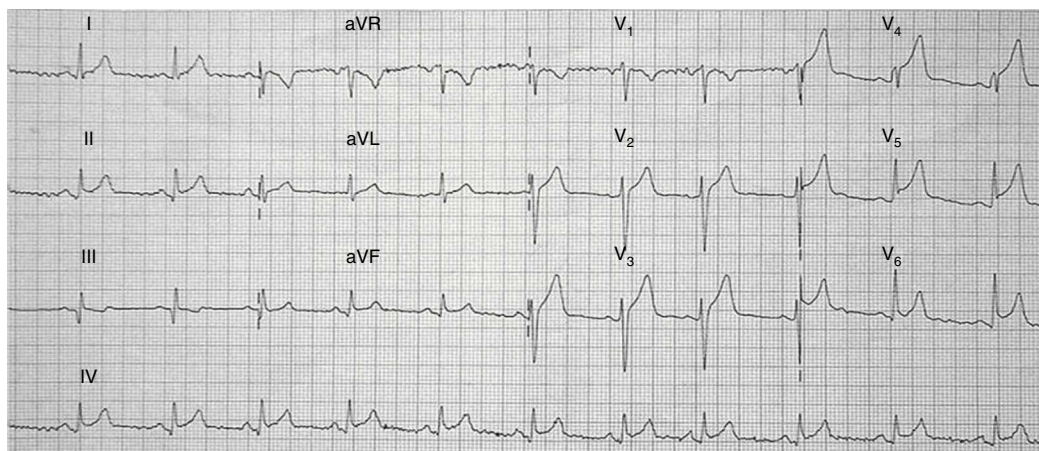


Figura 2 El electrocardiograma (ECG) inicial puede ser similar al del SCA con elevación del segmento ST en precordiales, ondas T negativas en precordiales y onda Q, siendo rara la imagen especular en cara inferior.

contrapulsación. Una presentación inicial con disnea o insuficiencia cardíaca ocurre en un 7-20% de los pacientes, con shock^{4,6,8,23} que en la serie de Tsuchihashi⁴ llega hasta un 15%, presentando el 10% bradicardia importante y el 9% arritmias ventriculares graves (tabla 2).

Patrones electrocardiográficos

El electrocardiograma (ECG) inicial puede ser similar al del SCA con elevación del segmento ST en precordiales, ondas T negativas en precordiales y onda Q, siendo rara la imagen especular en cara inferior (fig. 2).

En una revisión de 59 pacientes con SDAT²⁴, el 56% presentaba elevación del segmento ST, un 17% tenía ondas T invertidas y un 10% presentaba una cicatriz de infarto anterior. En un 8,5% de los pacientes no se encontraron

alteraciones y en un 8,5% se observaron alteraciones poco específicas del ECG. El ECG puede ser normal.

Datos que ayudan a distinguir el SDAT son la mayor elevación del segmento ST en V4-V6 en relación con V1-V2, la ausencia de cambios recíprocos en cara inferior, la normalización progresiva del segmento ST en las primeras horas de evolución, con una inversión posterior de las ondas T. El alargamiento del QTc desde las primeras 24 h se prolonga a veces en las siguientes semanas.

Estos cambios se explican por la variabilidad entre la repolarización miocárdica de la zona discinética —que afecta a las zonas apicales— y las zonas basales habitualmente hiperkinéticas.

Enzimas y marcadores de daño miocárdico

Muchos pacientes presentan elevación de los biomarcadores cardíacos, aunque no de una forma tan intensa como en el IAM clásico⁷. La elevación media de los biomarcadores cardíacos en el SCA fue 10 veces mayor que en la miocardiopatía de Tako-Tsubo, en la que la curva de los biomarcadores cardíacos evoluciona rápidamente hacia la normalidad.

Tabla 2 Características clínicas de la miocardiopatía de Tako-Tsubo

1. Inicio súbito de dolor torácico o alteración de la respiración
2. Estresante físico o emocional actuando como factor precipitante
3. Predominante en mujeres posmenopáusicas
4. Cambios electrocardiográficos indicativos de infarto agudo de miocardio
5. De mínima a moderada elevación de biomarcadores cardíacos
6. Acinesia o hipocinesia apical y medioventricular transitoria del ventrículo izquierdo, con hiperkinesia basal
7. Típica forma de recipiente para la recogida de pulpos en la ecocardiografía o ventriculografía izquierda
8. Ausencia de lesiones coronarias en la coronariografía
9. Ausencia de otros estados catecolaminérgicos como feocromocitoma, traumatismo craneoencefálico con sangrado intracraneal agudo, etc.
10. Completa resolución de la disfunción ventricular izquierda a las pocas semanas del inicio del cuadro

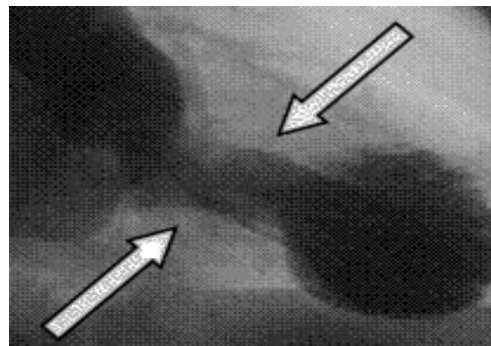


Figura 3 Discinesia o acinesia del ápex del v_1 , con normo o hiperkinesia basal.

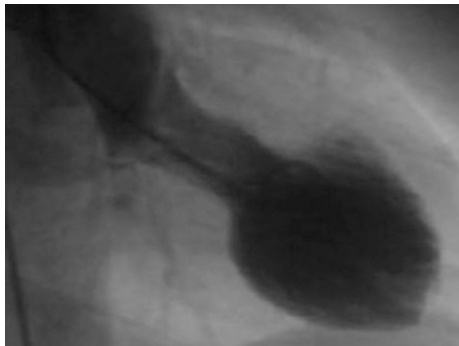


Figura 4 La coronariografía no muestra lesiones coronarias. En la ventriculografía se objetiva una disfunción del v_1 con hipocinesia, acinesia o discinesia de los segmentos apicales con hipercontractilidad de los basales, dando como resultado la balonización durante la sístole.

Ecocardiografía

Inicialmente muestra una discinesia o acinesia del ápex del v_1 , con normo o hipocinesia basal. La repetición tras la fase aguda confirmará que las anomalías han revertido (fig. 3).

Actualmente se admite la hipocinesia, acinesia o discinesia de los segmentos medios, con o sin afectación apical^{25,26}. Esta situación se describió como variante (*apical sparing variant*).

En la ecografía puede encontrarse movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (SAM). Hasta en un 20% de los casos se encuentra obstrucción dinámica en el flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo con gradiente intra-ventricular superior a 30 mmHg^{4,27,28}.

Se ha comunicado formación de trombo intraventricular con embolia cerebral durante la fase hospitalaria.

Coronariografía y ventriculografía

La coronariografía no muestra lesiones coronarias. En la ventriculografía se observa una disfunción del v_1 con hipocinesia, acinesia o discinesia de los segmentos apicales con hipercontractilidad de los basales, dando como resultado la balonización durante la sístole (fig. 4).

En pocos pacientes se encontró espasmo multivaso espontáneo, y los resultados del test de provocación son controvertidos^{4,6,8}. Aunque en pacientes con SDAT se ha encontrado alteración difusa de la microcirculación con disminución de la reserva de flujo, no se puede asegurar si es causa o fenómeno secundario. Según algunos autores, estaría producido por efecto tóxico de las catecolaminas, originado por la actividad simpática local, induciendo aturdimiento miocárdico.

Criterios diagnósticos

Se han empleado diversos criterios. Aún no existe una definición de consenso del síndrome. Algunos autores como Abe y posteriormente Bybee^{7,29}, de la Clínica Mayo (tabla 3), proponen 4 criterios basados fundamentalmente en su presentación clínica:

Tabla 3 Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo

1. Discinesia o acinesia transitoria de los segmentos apicales y medios del ventrículo izquierdo, con alteraciones de la motilidad regional de la pared con una distribución vascular correspondiente a más de una arteria epicárdica
2. Ausencia de enfermedad coronaria oclusiva o evidencia de rotura aguda de placa en la angiografía
3. Anomalías en el trazado electrocardiográfico de nueva aparición (como elevación del segmento ST o inversión de la onda T)
4. Ausencia de traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea, feocromocitoma, miocarditis, miocardiopatía hipertrófica y aturdimiento miocárdico de origen isquémico

Fuentes: Bybee et al.^{7,29}.

1. Discinesia o acinesia transitoria de segmentos apicales y medios del v_1 de distribución vascular correspondiente a más de una arteria epicárdica.
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia de rotura aguda de la placa en la angiografía.
3. Anomalías en el ECG de nueva aparición, como elevación del segmento ST o inversión de la onda T.
4. Ausencia de traumatismo craneoencefálico reciente, hemorragia subaracnoidea, feocromocitoma, miocarditis, miocardiopatía hipertrófica o aturdimiento miocárdico de origen isquémico.

Complicaciones

Muchas complicaciones ocurren durante la fase aguda, siendo raras en fase tardía porque el síndrome es reversible. La tasa de complicaciones es de alrededor del 19%. El fallo cardíaco y el edema pulmonar ocurren en el 3 al 46% de los pacientes y la tasa de mortalidad es del 1⁷ hasta el 3%. Otras complicaciones son: obstrucción dinámica del v_1 secundaria a un gradiente de presión⁷, regurgitación mitral por movimiento anterior sistólico del aparato valvular mitral⁷, arritmias ventriculares⁷, bloqueo auriculoventricular agudo transitorio³⁰, formación de trombos intramurales en el V_1 ⁷, accidente cerebrovascular de origen embólico, rotura de la pared libre del V_1 ^{7,31} y muerte⁷.

Tratamiento

No se dispone de datos a partir de ensayos clínicos. Dado que inicialmente es indistinguible del síndrome coronario agudo, el tratamiento inicial debería ser el de la isquemia coronaria con monitorización, antiagregación y/o anticoagulación, oxigenoterapia, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa , y/o anticoagulantes con inhibición directa de la trombina, nitratos, betabloqueantes, IECA y diuréticos si lo precisa la situación clínica.

Con el rápido reconocimiento de este síndrome se evita la administración inútil de fibrinolíticos y la realización de cateterismo en la fase aguda³²⁻³⁴. Una vez diagnosticado

SDAT, el tratamiento es de soporte. Akashi et al.⁶ observaron reversión completa y recuperación sin tratamiento. El AAS puede interrumpirse salvo que exista enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica concomitante.

Beta-bloqueantes

Se pueden administrar a largo plazo para proteger de la sensibilidad a las catecolaminas. Su eficacia no ha sido formalmente probada aunque es razonable iniciarlos ya que el exceso de catecolaminas ha sido implicado en su patogenia³.

Los beta-bloqueantes o los agonistas alfa-adrenérgicos, añadidos a IECA, son de gran utilidad para disminuir o anular el gradiente dinámico en el tracto de salida del v_1 durante la fase aguda. También se han demostrado útiles durante la fase crónica y posiblemente de modo indefinido para prevenir las recurrencias¹².

En ausencia de IC puede utilizarse la administración cautelosa de líquidos y beta-bloqueantes para reducir la hipercontractilidad de la base del v_1 y así aumentar el llenado cardíaco, reduciendo la obstrucción³.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca y del shock cardiogénico

De haber IC se administran diuréticos y terapia estándar de la disfunción ventricular, incluyendo el uso de IECA y beta-bloqueantes. El shock cardiogénico se maneja con tratamiento estándar incluyendo inotropos y balón de contrapulsación³. Los inotropos están contraindicados en caso de obstrucción dinámica. Suelen evitarse agentes adrenérgicos para prevenir estimulación catecolaminérgica adicional.

Heparina y anticoagulantes orales

Un severo defecto apical hace probable la formación de trombos. La heparina y la warfarina se usan para tratar o prevenir los trombos apicales de V_1 igual que en la prevención de trombos en aneurismas ventriculares que complican el IAM clásico. Pueden usarse anticoagulantes si la disfunción del v_1 es grave durante varias semanas, especialmente si existe recuperación lenta. La warfarina puede dejarse una vez que la función ventricular ha retornado a la normalidad.

Pronóstico

Una vez pasada la fase aguda, el pronóstico sin comorbilidad significativa es bueno. Se recomienda ecocardiografía a las 4-6 semanas del alta para documentar la normalización de la función ventricular. Es característica la completa resolución de las alteraciones de la contractilidad en semanas; si persisten debería pensarse en otro diagnóstico. La mortalidad, menor del 1%, es muy baja comparada con la del IAM⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Tako-tsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M, editores. *Clinical aspect of myocardial injury; from ischemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsya; 1990. p. 56-64.
2. Dote KK, Sato H, Teteishi H, Uchida T, Isihara M. Myocardial stunning due to multivessel coronary spasm: a review of 5 cases. *J Cardiol*. 1991;21:203-14.
3. del Nogal Sáez F, Meyer García-Sípido E, Villar Molina M, Blasco Navalpotro MA, Díaz Abad R, Grande Ingelmo JM. Síndrome de tako-tsubo. Discinesia transitoria del ventrículo izquierdo. Presentación de nuestra casuística. *Med Intensiva*. 2011;35:307-11.
4. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:11-8.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. American Heart Association contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113:1807-16.
6. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Koike H, Sasaka K. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM*. 2003;96:563-73.
7. 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.
8. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E, et al. Apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27:1523-9.
9. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J*. 2004;68:77-81.
10. Upadya SP, Hoq SM, Pannala R, Alsous F, Tuohy E, Zarich S. Tako-tsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning): a case report *Myocardial Perfusion Echocardiogram Study*. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:883.
11. Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med*. 2006;119:10-7.
12. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003;89:1027-31.
13. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, Tanaka K, Sawada H, Aizawa T, et al. Ampulla cardiomyopathy (Takotsubo cardiomyopathy) reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J*. 2000;64:156-9.
14. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2002;66:712-3.
15. Hayashi M, Yamada H, Agatsuma T, Nomura H, Kitahara O. A case of takotsubo-shaped hypokinesis of the left ventricle caused by a lightning strike. *Int Heart J*. 2005;46:933-8.
16. Mitani M, Funakawa I, Jinnai K. Transient left ventricular apical ballooning, Takotsubo cardiomyopathy, in an amyotrophic lateral sclerosis patient on long-term respiratory support. *Rinsho Shinkeigaku*. 2005;45:740-3.
17. Yamamoto Y, Akashi YJ, Yamaguchi H, Sakurada H, Hiraoka M. Reversible left ventricular dysfunction (takotsubo

- cardiomyopathy) with deep negative T waves due to possible cardiac sympathetic denervation. *Can J Cardiol.* 2005;21:181-4.
18. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Sasaka K. Reversible left ventricular dysfunction Takotsubo cardiomyopathy related to catecholamine cardiotoxicity. *J Electrocardiol.* 2002;35:351-6.
 19. Ono Y, Kawamura T, Ito J, Kanayama S, Miura T, Kikuchi F. Ampulla (takotsubo) cardiomyopathy associated with subarachnoid hemorrhag worsening in the late phase of vasospasm-case report. *Neurol Med Chir.* 2004;44:72-4.
 20. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Takotsubo cardiomyopathy: New insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:53-61.
 21. Ohba Y, Takemoto M, Nakano M, Yamamoto H. Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction. *Int J Cardiol.* 2006;107:120-2.
 22. Kyuma M, Tsuchihashi K, Shinshi Y, Hase M, Nakata T, Ooiwa H, et al. Effect of intravenous propranolol on left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis (ampulla cardiomyopathy): three cases. *Circ J.* 2002;66:1181-4.
 23. 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.
 24. 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 patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101:1723-8.
 25. 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.
 26. van de Walle SO, Gevaert SA, Gheeraert PJ, de Pauw M, Gillebert TC. Transient stress induced cardiomyopathy with an inverted Takotsubo contractile pattern. *Mayo Clin Proceed.* 2006;81:1499-502.
 27. Thorne KD, Kerut EK, Moore CK. Apical ballooning tako-tsubo syndrome associated with transient left ventricular outflow tract obstruction. *Echocardiography.* 2007;24:770-2.
 28. Villareal RP, Achari A, Wilanasky S, Wilson JM. Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:79-83.
 29. Bybee KA, Rihal CS. Transient left ventricular apical ballooning. *Ann Intern Med.* 2005;142:678-9.
 30. Lee WL, Miao LF, Chan HW, Chen MZ. Takotsubo syndrome with transient complete atrioventricular block. *Chin Med J (Engl).* 2006;119:73-6.
 31. Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H, Matsuda H, Suzuki K, Kawasaki K, et al. Left ventricular ruptura associated with takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:821-4.
 32. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115:56-9.
 33. 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.
 34. Ibáñez B, Farré J, Navarro F. Transient left ventricular apical ballooning. *Ann Intern Med.* 2005;142:677-8.