

## Cardiomiopatía de Takotsubo: disfunción transitoria apical de ventrículo izquierdo

B. OBÓN AZUARA, M.R. ORTAS NADAL, I. GUTIÉRREZ CÍA Y B. VILLANUEVA ANADÓN

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

El síndrome de disfunción apical transitoria, *ballooning* o cardiomiopatía de Takotsubo es un síndrome de reciente descripción. Se trata de una entidad de mecanismo parcialmente conocido, caracterizada por la morfología que adopta el ventrículo izquierdo secundaria a la hipocinesia o discinesia de los segmentos apicales e hipercontractilidad de los basales. En la mayoría de los casos publicados se trata de un síndrome con elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales, cuya forma de presentación es también el dolor torácico o la disnea, pudiendo existir una moderada elevación de los biomarcadores cardíacos. 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 realizar su diagnóstico.

**PALABRAS CLAVE:** cardiomiopatía de Takotsubo, síndrome de disfunción apical transitoria, síndrome de ballooning.

Correspondencia: Dra. B. Obón Azuara.  
Servicio de Medicina Intensiva.  
Hospital Clínico Universitario.  
Avda. San Juan Bosco, 15.  
50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: blankaobona@yahoo.es

Manuscrito aceptado el 1-VI-2006.

### TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY: TRANSIENT APICAL DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE

Transient apical dysfunction syndrome, ballooning or Takotsubo cardiomyopathy is a recently described syndrome. It is a disease with a partially known mechanism, characterized by the morphology adopted by the left ventricle secondary to hypokinesia and dyskinesia of the apical segments and hypercontractibility of the basal segments. In most of the cases published, it is a syndrome with ST segment elevation in the precordial leads, whose presentation form is also thoracic pain or dyspnea, with the possible existence of moderate elevation of cardiac biomarkers. On the contrary to the acute coronary syndrome, patients with left ventricle dysfunction do not have atherothrombotic disease in the coronary arteries. Furthermore, the alterations described have a reversible character. Some diagnostic clinical criteria have been proposed and there is presently some controversy on them and on the complementary examination needed to diagnose it.

**KEY WORDS:** Takotsubo cardiomyopathy, transient apical dysfunction syndrome, ballooning syndrome.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de apical *ballooning* o abalonamiento, también conocido como síndrome de discinesia apical transitoria (SDAT) o cardiomiopatía de Takotsubo ha sido descrito recientemente. Los primeros casos aparecen en la población japonesa durante los años noventa<sup>1,2</sup>, aunque es en el año 2001 cuando se consolida como entidad independiente, describiéndose por Tsuchihashi et al de nuevo en

**TABLA 1. Características de las principales series de pacientes con síndrome de disfunción transitoria del ventrículo izquierdo**

	Tsuchihashi <sup>3</sup> (n = 88)	Kurusu <sup>16</sup> (n = 30)	Abe <sup>18</sup> (n = 17)	Bybee <sup>5</sup> (n = 16)	Desmet <sup>4</sup> (n = 13)	Kawai <sup>2</sup> (n = 9)	Akashi <sup>17</sup> (n = 7)	Hertting <sup>7</sup> (n = 32)	Lipiecki <sup>6</sup> (n = 10)
País	Japón	Japón	Japón	EE.UU.	Bélgica	Japón	Japón	Alemania	Francia
Tipo de estudio	Restrospectivo	Restrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Desconocido	Desconocido	Prospectivo	Restrospectivo	Desconocido
Edad (años) <sup>a</sup>	67 ± 13	70 ± 8	74	71 ± 12	62	66	75	67	66 ± 15
Mujeres (%)	86	93	82	100	92	89	86	91	100
Dolor precordial o disnea (%)	67	67	53	69	62	33	71	78	70
Elevación ST (%)	90	100	82	81	46	100	86	69	100
Elevación ST derivaciones precordiales (%)	56	—	—	100	100	—	86	38	30
Ondas Q patológicas (%)	27	—	6	31	31	—	—	—	—
QTc (mseg) <sup>a</sup>	—	—	500	501 ± 55	450	—	—	—	400
FEVI inicial <sup>a</sup>	0,41 ± 0,11	0,49 ± 0,12	—	0,4	—	—	0,40 ± 0,08	0,42	0,58 ± 0,8
FEVI en la evolución <sup>a</sup>	0,64 ± 0,10	0,69 ± 0,12	—	0,6	—	0,76	0,63 ± 0,07	0,7	0,72 ± 0,07
Insuficiencia cardíaca									
o EAP (%)	22	3	—	44	46	—	29	—	100
BCAo (%)	8	0	—	6	46	—	14	—	—
Estenosis coronaria >50% (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arterias coronarias angiográficamente normales (%)	—	83	—	25	38	100	100	100	100
Vasoespasmos espontáneos multivaso (%)	0	10	0	0	0	11	0	0	0
Vasoespasmos multivaso provocable (%)	10	43	29	—	—	—	—	—	—
Gradiente dinámico intraventricular transitorio (%)	18	—	—	13	15	—	—	—	—
Estrés emocional previo (%)	20	17	18	38	23	22	14	41	100
Estrés fisiológico previo (%)	43	17	77	44	46	33	71	44	70
Mortalidad intrahospitalaria (%)	1	0	0	0	8	0	0	2	10
Recurrencia (%)	2,7	0	0	6	8	0	0	0	0

<sup>a</sup>Media ± desviación estándar. QTc: intervalo QT corregido; BCAo: balón de contrapulsación aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EAP: edema agudo de pulmón.

Japón la primera serie de 88 pacientes<sup>3</sup>. Posteriormente, se han documentado más series de casos en EE.UU.<sup>4</sup>, Bélgica<sup>5</sup> y en los últimos años también en otros lugares, de lo que se deduce que no existe asociación con determinadas áreas geográficas o grupos étnicos<sup>6-20</sup>. Del análisis de los casos descritos en las principales series publicadas (tabla 1) se infieren las principales características diferenciales del SDAT<sup>2,5,7,16-18</sup>: tiene lugar en mujeres de mediana edad (entre 50 y 70 años) y está precedido de un estrés físico o psíquico que actúa como desencadenante.

La disfunción apical transitoria se caracteriza por la morfología que adopta el ventrículo izquierdo, con el ápex redondeado y el cuello estrecho, originada por la hipocinesia, acinesia o discinesia de los segmentos apicales, e hipercontractilidad de los segmentos basales. Debe su nombre a un antiguo recipiente empleado para atrapar pulpos en los mares de Japón, que posee la misma forma que la que adopta el ventrículo izquierdo en la ventriculografía<sup>3,19,20</sup>.

Su aparición es aguda y transitoria, normalizándose la función ventricular de una a tres semanas, aunque se puede retrasar hasta dos meses. La ausencia de enfermedad aterotrombótica en las arterias coronarias de los pacientes que presentan este síndrome es condición indispensable para su diagnóstico<sup>2,4,18,19</sup>. Este criterio es importante, existiendo autores que consideran que no se puede realizar su diagnóstico si no se cuenta con una coronariografía

precoz, en las primeras 24 horas de su aparición, aunque en la actualidad no existe un acuerdo sobre la obligatoriedad de la realización de exploraciones invasoras para llevar a cabo su diagnóstico. Unos autores admiten la realización tardía, otros preconizan la realización de ultrasonografía intravascular o ventriculografía con isótopos y finalmente se describen series que incluyen casos en los que no se realiza angiografía, al considerar que la realización de ecocardiograma o resonancia son también válidos para objetivar las alteraciones descritas<sup>21-23</sup>.

De etiología parcialmente conocida, se calcula que en nuestro medio aproximadamente el 1-2% de los pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM) padece en realidad este síndrome, pues la presentación clínica y electrocardiográfica del mismo es similar a la de los pacientes con síndrome coronario agudo, con la existencia de elevación del segmento ST más acusada en la cara anterior en el 90% de las ocasiones –aunque con mayor elevación en V4-V6 que en V1-V3, a diferencia de los IAM anteriores-. En una cuarta parte de las ocasiones aparecen además ondas Q que desaparecen tras el período agudo, y prácticamente todos presentan a partir del segundo día ondas T negativas (fig. 1). El intervalo QT corregido (QTc) se encuentra más alargado que en el IAM. Todas estas alteraciones son transitorias, aunque la negatividad de la onda T puede prolongarse durante más tiempo<sup>24-32</sup>.

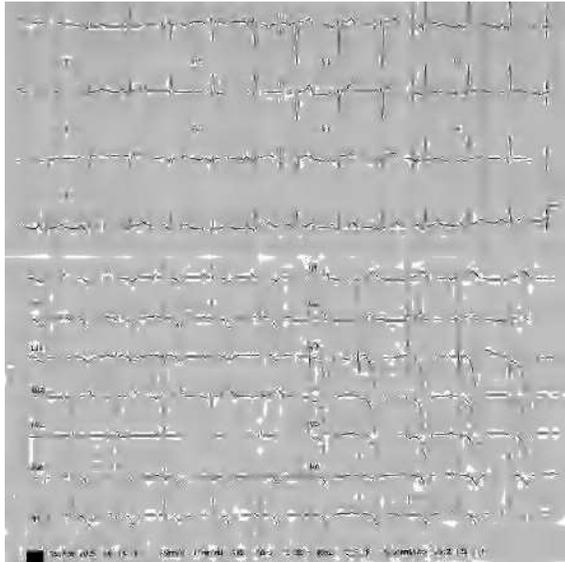


Figura 1. Electrocardiograma (ECG) de una paciente de 57 años durante el episodio agudo de disfunción del ventrículo izquierdo, donde se aprecia una elevación del segmento ST en la serie precordial e inferior (trazado ECG en la parte superior) y su evolución con el desarrollo de isquemia subepicárdica (trazado ECG en la parte inferior) y aparición de inversión de la onda T.

En el 50% de los pacientes existe también una ligera elevación de las enzimas cardíacas, con gran discrepancia entre su incremento y la extensión del área acinética a juzgar por las alteraciones en el electrocardiograma (ECG)<sup>3,5</sup>.

Aunque las alteraciones son por definición reversibles y el pronóstico habitualmente bueno, pueden existir en la evolución complicaciones como arritmias, insuficiencia cardíaca, estenosis subaórtica dinámica, *shock* cardiogénico, accidente cerebrovascular de origen embólico e incluso muerte (tabla 2)<sup>3,28-32</sup>.

TABLA 2. Principales complicaciones descritas en el síndrome de disfunción transitoria del ventrículo izquierdo

Insuficiencia cardíaca izquierda con o sin edema agudo de pulmón Shock cardiogénico Obstrucción dinámica del ventrículo izquierdo secundaria a un gradiente de presión Regurgitación mitral por movimiento anterior sistólico del aparato valvular mitral Arritmias ventriculares Formación de trombos intramurales en el ventrículo izquierdo Rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo
--

TABLA 3. Criterios diagnósticos propuestos para el diagnóstico de síndrome de disfunción transitoria del ventrículo izquierdo

1. Discinesia o acinesia transitoria de los segmentos apicales y medios del ventrículo izquierdo de distribución vascular correspondiente a más de una arteria epicárdica 2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o de 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 reciente Hemorragia subaracnoidea Feocromocitoma Miocarditis Miocardiopatía hipertrófica Aturdimiento miocárdico de origen isquémico
---

En el presente trabajo se han revisado los artículos más relevantes acerca de la disfunción apical transitoria mediante la revisión de los mismos en las bases de datos Medline, EMBASE, BIOBASE y Web of Knowledge, deteniéndonos en las diversas hipótesis que intentan explicar su fisiopatología, (aún desconocida), y en los criterios clínicos para su diagnóstico, (no admitidos por todos los autores). Los términos empleados para la búsqueda han sido: *Takotsubo cardiomyopathy, transient left ventricular apical syndrome, ballooning syndrome*.

### CRITERIOS QUE DEFINEN EL SÍNDROME

Se han empleado numerosos y diversos criterios en las diferentes series publicadas, sin embargo, y con las implicaciones terapéuticas que ello supone, aún no existe una definición de consenso del mismo. Conscientes de ello, y para facilitar su rápido reconocimiento, algunos autores como Abe<sup>18,33</sup> y posteriormente Bybee de la Clínica Mayo<sup>19,34</sup>, proponen cuatro criterios basados fundamentalmente en su presentación clínica (tabla 3), para discriminar fácilmente este síndrome de otras patologías como el IAM:

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

Dichos criterios pueden ser empleados cuando no existan otras causas evidentes que provoquen similares alteraciones en la función apical ventricular<sup>35</sup>, aunque para algunos autores la reversibilidad de la disfunción ventricular es un argumento suficiente para su diagnóstico<sup>36</sup>. Dentro de estos criterios, el grupo de Abe<sup>33</sup> discrimina entre dos criterios mayores (entre los que se encuentran la reversibilidad de los trastornos de la contractilidad del ventrículo izquierdo y las alteraciones en el ECG) y dos menores (la existencia de un factor precipitante como el estrés físico o emocional y el ligero incremento de las enzimas cardíacas). Sin embargo, otros autores, como el grupo de Segovia et al<sup>37</sup>, proponen añadir otros criterios además de los mencionados, subrayando que la existencia de una coronariografía urgente normal es criterio diagnóstico per se, aunque la realización de la misma no es imprescindible, admitiendo la realización de exploraciones no invasoras como el ecocardiograma, la resonancia magnética cardíaca o la ventriculografía con isótopos asociadas a otras manifestaciones clínicas para lograr su diagnóstico<sup>15,21-23</sup>.

## ETIOPATOGENIA

Éste es otro punto de controversia en el que no existe una única teoría propuesta. Debido a que la etiología de este síndrome permanece aún desconocida, especulativamente se han propuesto varios mecanismos implicados en su génesis, como el espasmo de las arterias epicárdicas, la alteración en la microvascularización coronaria o la disfunción miocárdica mediada por catecolaminas, entre otros.

### Espasmo de las arterias coronarias

La hipótesis de un espasmo de las arterias coronarias epicárdicas como origen de esta entidad ha sido descrita desde las primeras descripciones, debido a la coincidencia del espasmo coronario y aturdimiento miocárdico en casos aislados. Sin embargo, el empleo de la coronariografía precoz en el SDAT muestra la presencia de espasmo espontáneo difuso en escasas ocasiones, y su reproducción mediante la prueba de provocación con ergonovina o acetilcolina únicamente resultó positiva en el 15-30% de los sujetos estudiados<sup>2-4,16,18</sup>. Abe et al buscaron la confirmación de este mecanismo realizando Doppler intracoronario de modo prospectivo en la fase aguda del SDAT sin encontrar tampoco lesiones significativas<sup>18</sup>.

### Trastorno de la microvascularización

En ausencia de obstrucción coronaria se pensó en la existencia de un trastorno en la microvascularización coronaria que ocasionaría aturdimiento miocárdico y que podría ser el origen de la cardiomiopatía de Takotsubo. Así, la función de la microvascularización coronaria inmediatamente después de la presentación del SDAT se encuentra difusamente afectada, existiendo una disminución en la reserva del

flujo coronario, tanto si es medida con técnicas invasoras (trombólisis en el infarto de miocardio [TIMI]) o no invasoras, mediante Doppler o tomografía por emisión de fotones (SPECT)<sup>5,16,19,38-42</sup>. Esta reducción transitoria de la reserva coronaria puede ser el mecanismo que produce la reversibilidad de este síndrome, aunque no queda claro si dicha disfunción en la microvascularización es el mecanismo primario en la patogénesis del síndrome, o bien si se trata de un fenómeno secundario<sup>43,44</sup>.

### Disfunción miocárdica secundaria a catecolaminas

Otra de las hipótesis considera a esta entidad como un síndrome metabólico determinado por una hiperactividad aguda del sistema simpático local secundaria a la descarga masiva de catecolaminas que provocaría un aturdimiento miocárdico<sup>4,45</sup>. La presencia frecuente de un estrés físico (traumatismo, intervención quirúrgica, etc.) o emocional que desencadena el síndrome en casi todas las series publicadas parece apoyar esta hipótesis<sup>3,7,9,10,17,20,45-58</sup>. La alteración transitoria en la actividad simpática cardíaca inducida por el estrés se ha puesto de manifiesto mediante pruebas de imagen como la gammagrafía cardíaca<sup>15,59,60</sup>. Se han observado, además, claras similitudes entre el SDAT y el aturdimiento miocárdico debido a la descarga de catecolaminas, que se encuentra presente en patologías como la hemorragia subaracnoidea o la crisis del feocromocitoma<sup>61</sup>. Otro argumento a favor es el descubrimiento de un modelo experimental de SDAT, en el que el estrés continuado provoca hipocinesia de la región anteroapical del ventrículo izquierdo, quedando atenuados los cambios en aquellos animales que recibían estrógenos suplementarios, o normalizándose tras realizar un bloqueo de los adrenerceptores alfa o beta<sup>48</sup>.

Esta teoría, aunque prometedora, no aclara el origen del SDAT, pues no se ha podido comprobar la existencia de una elevada concentración de catecolaminas a nivel local (miocardio apical) durante la fase aguda del SDAT. Además, se desconoce por qué la disfunción afecta únicamente a los segmentos apicales, sobre todo si se tiene en cuenta que todo el miocardio recibe inervación simpática por igual. Autores como el grupo de Akashi encuentran una distribución de terminaciones nerviosas simpáticas y una mayor densidad de sus receptores, y un incremento en la respuesta al estímulo adrenérgico en el área apical, pero los resultados no han sido concluyentes<sup>17,62,63</sup>. El ligero aumento de las catecolaminas en sangre periférica durante la fase aguda tampoco explicaría este fenómeno, al tratarse de un hallazgo absolutamente inespecífico presente en la mayoría de enfermedades agudas.

### Otras teorías

Otra de las hipótesis que explicarían esta patología es la existencia de anomalías en la arquitectura

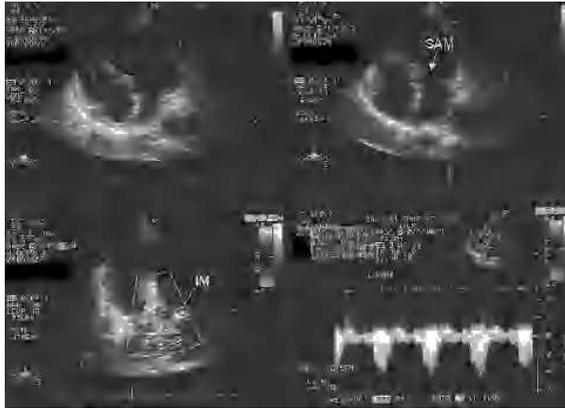


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico realizado en un plano apical de cuatro cámaras donde se aprecia la geometría del tracto de salida de ventrículo izquierdo (TSVI) con movimiento anterior sistólico de la válvula mitral (parte superior), insuficiencia mitral significativa y gradiente elevado en el TSVI (parte inferior).

normal del miocardio. Así, Desmet<sup>4</sup> y Kawai<sup>2</sup> observan en algunos pacientes la presencia de un septo o «resalte» en la parte medial del tabique interventricular de morfología sigmoide (fig. 2), así como una orientación anormal en la inserción de la válvula mitral. Ambas variantes de la normalidad suceden con mayor frecuencia en mujeres y se cree que ante una intensa estimulación adrenérgica o una deshidratación condicionan un reducido volumen ventricular, predisponiendo a una obstrucción dinámica, grave y transitoria en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), al subdividir este ventrículo en 2 cámaras funcionalmente diferentes, con marcado aumento de la presión intraventricular en la pared ventricular distal de la cámara apical<sup>8,64-70</sup>. Dicha obstrucción provoca una isquemia subendocárdica secundaria a la reducción de la perfusión miocárdica, que no se corresponde a un territorio específico de una arteria coronaria, y que es el sustrato del aturdimiento miocárdico presente en este síndrome. Autores como Merli han podido demostrar estos hallazgos mediante el empleo de la ecocardiografía de estrés con dobutamina. Estas investigaciones revisitan una gran importancia, ya que el tratamiento con nitratos podría aumentar dicho gradiente causando mayor deterioro, mientras que el tratamiento con bloqueadores beta, volumen, o estimulantes alfa-adrenérgicos sería beneficioso al reducirlo<sup>67,70</sup>.

Otras etiologías actualmente en investigación son la genética, existiendo por una parte una agrupación entre personas de la misma familia, y por otra una especial respuesta al estrés que se encuentra mediada genéticamente<sup>71</sup>.

## TRATAMIENTO

Las implicaciones pronósticas y terapéuticas del SDAT difieren del IAM y conllevan diferente manejo clínico. Con su rápido reconocimiento se puede evitar la administración fútil de agentes fibrinolíticos

cos y la realización de cateterismo en la fase aguda. El tratamiento con bloqueadores beta o con agonistas alfa-adrenérgicos, añadidos a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son de gran utilidad para disminuir o anular el gradiente dinámico que se genera en el TSVI durante la fase aguda. Así mismo, su empleo durante la fase crónica, y posiblemente de modo indefinido, ha demostrado ser muy útil para prevenir las recurrencias<sup>4,7,65,72</sup>.

## CONCLUSIONES

La cardiomiopatía de Takotsubo es un síndrome de reciente descripción caracterizado por la discinesia apical del ventrículo izquierdo de carácter transitorio, que tiene lugar con mayor frecuencia en mujeres que se encuentran alrededor de la menopausia. Su presentación clínica, ECG y enzimática simula un síndrome coronario agudo, aunque la diferencia con el mismo radica en la ausencia de estenosis en las arterias coronarias, lo que le confiere un buen pronóstico.

Su manejo clínico y la prevención de las recidivas son difíciles, ya que este síndrome plantea todavía muchas incógnitas en cuanto a su fisiopatología. Varios son los mecanismos propuestos y es posible que todos participen en la génesis del SDAT, aunque es la descarga de catecolaminas el mecanismo inicial que lo desencadena. Parecen necesarias ulteriores investigaciones para lograr el conocimiento del mismo. El empleo de los criterios diagnósticos basados en su presentación clínica facilita su sospecha y rápido reconocimiento para diferenciarlo del IAM, evitando la administración de tratamiento fibrinolítico (con su riesgo de complicaciones hemorrágicas) y de nitratos (con probable empeoramiento de la disfunción al provocar un aumento del gradiente dinámico). En la actualidad el empleo de bloqueadores beta ha demostrado ser un tratamiento eficaz tanto en la fase aguda como a largo plazo.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Stunned myocardium with specific (tsubo-type) left ventriculographic configuration due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hori M, editors. Clinical aspects of myocardial injury: from ischemia to heart failure, Tokio: Kagakuhyouronsya Co.; 1990. p. 56-64.
2. 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.
3. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. 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.

4. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003;89:1027-31.
5. 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.
6. Lipiecki J, Durel N, Decalf V, Soubeyrand P, Moisa A, Citron B, et al. Transient ballooning of the left ventricular apex. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98:275-80.
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. Rosenmann D, Balkin J, Butnaru A, Wanderman K, Klustein M, Tzivoni D. Transient Left Ventricular Apical Ballooning. Report of 5 Israeli Patients. *Cardiology*. 2005;105:124-7.
9. Auer J, Porodko M, Berent R, Punzengruber C, Weber T, Lamm G, et al. Transient left ventricular apical ballooning mimicking acute coronary syndrome in four patients from central Europe. *Croat Med J*. 2005;46:942-9.
10. Finn BC, Young P, Bruetman JE. Takotsubo, reversible apical ballooning of the left ventricle. Report of 4 cases. *Medicina (B. Aires)*. 2005;65:415-8.
11. Auer J, Porodko M, Berent R, Punzengruber C, Weber T, Lamm G, et al. Left ventricular apical ballooning-A novel cardiac disease mimicking acute coronary syndrome: A case report in a Caucasian patient. *Int J Cardiol*. 2006;106:398-400.
12. Lupi G. Transient ballooning of the left ventricle: a case report. *Ital Heart J*. 2004;5:635-7.
13. Assennato P, Alfano R, Novo G, Fazio G, Zito R, Fernández D, et al. Two cases of Takotsubo cardiomyopathy in Caucasians. *Ital Heart J*. 2005;6:614-7.
14. Stelios C, Forclaz A, Eeckhout E, Waeber G, Roguelov C, Seravalli L. Takotsubo cardiomyopathy: a rare and badly known clinical entity. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98:935-9.
15. Morandi F, Bartesaghi G, Romano M, Albonico P, Provasoli S, Salerno-Uriarte JA. A case of transient left ventricular apical ballooning. A condition simulating an acute myocardial infarction. *Ital Heart J*. 2004;5:789-92.
16. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Takotsubo like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002;143: 448-55.
17. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Koike H, Sasaka K. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM*. 2003;96:563-73.
18. 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.
19. Bybee K, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness G, 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.
20. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, Tighe DA, Untereker WJ, Meyer TE. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology*. 2003;100:61-6.
21. Ramakrishna G, Ravi BS, Chandrasekaran K. Apical ballooning syndrome in a postoperative patient with normal microvascular perfusion by myocardial contrast echocardiography. *Echocardiography*. 2005;22:606-10.
22. Upadya SP, Hoq SM, Pannala R, Alsous F, Tuohy E, Zarich S. Tako tsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning): case report of a myocardial perfusion echocardiogram study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:883.
23. Fritz J, Wittstein IS, Lima JA, Bluemke DA. Transient left ventricular apical ballooning: magnetic resonance imaging evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:34-6.
24. Inoue M, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Fujino N, et al. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circ J*. 2005;69:89-94.
25. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Fujiwara K, Ohara Y, et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with 'Takotsubo' cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J*. 2003;67:687-90.
26. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with Takotsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Cir J*. 2004;68:77-81.
27. Denney SD, Lakkireddy DR, Khan IA. Long QT syndrome and torsade de pointes in transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Int J Cardiol*. 2005;100:499-501.
28. Matsuoka K, Nakayama S, Okubo S, Fujii E, Uchida F, Nakano T. Transient cerebral ischemic attack induced by transient left ventricular apical ballooning. *Eur J Intern Med*. 2004;15:393-5.
29. Akashi YJ, Nakazawa K, Kida K, Ryu S, Takagi A, Kishi R, et al. Reversible ventricular dysfunction (takotsubo cardiomyopathy) following polymorphic ventricular tachycardia. *Can J Cardiol*. 2003;19:449-51.
30. Sakai K, Ochiai H, Katayama N, Nakamura K, Arataki K, Kido T, et al. Ventricular septal perforation in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2005;69:365-7.
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. Soni A, LeLorier P. Sudden death in nondilated cardiomyopathies: pathophysiology and prevention. *Curr Heart Fail Rep*. 2005;2:118-23.
33. Abe Y, Kondo M. Apical ballooning of the left ventricle: a distinct entity? *Heart*. 2003;89:974-6.
34. Bybee KA, Rihal CS. Transient left ventricular apical ballooning. *Ann Intern Med*. 2005;142:678-9.
35. Dehnavi RA, van der Wall EE. Transient left ventricular apical ballooning. *Ann Intern Med*. 2005;142:678.
36. Ibáñez B, Farre J, Navarro F. Transient left ventricular apical ballooning. *Ann Intern Med*. 2005;142:677-8.
37. Segovia J, Peralta R. Disfunción apical transitoria: un síndrome en transición hacia la edad adulta. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:194-7.
38. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Yoshitani H, Watanabe N, Neishi Y, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J*. 2005;69:934-9.
39. Yanagi S, Nagae K, Yoshida K, Matsumura Y, Nagashima E, Okada M, et al. Evaluation of coronary flow reserve using Doppler guide wire in patients with ampulla cardiomyopathy: three case reports. *J Cardiol*. 2002;39:305-12.
40. Nishikawa S, Ito K, Adachi Y, Katoh S, Azuma A, Matsubara H. Ampulla ("takotsubo") cardiomyopathy of both ventricles: evaluation of microcirculation disturbance using 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography and doppler guide wire. *Circ J*. 2004;68:1076-80.
41. Ito K, Sugihara H, Kinoshita N, Azuma A, Matsubara H. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using 99mTc-tetrofosmin, 123I-BMIPP, 123I-MIBG and 99mTc-PYP myocardial SPECT. *Ann Nucl Med*. 2005;19:435-45.
42. Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT-comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003;17:115-22.
43. Malafronte C, Farina A, Tempesta A, Lobiati E, Galbiati R, Cantu E, et al. Tako-tsubo: a transitory impairment of microcirculation? A case report. *Ital Heart J*. 2005;6:933-8.
44. Graven T, Dalen H, Klykken B, Gil RJ. Takotsubo cardiomyopathy-potential differential diagnosis to myocardial infarction. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125:2641-4.
45. Korlakunta HL, Thambidorai SK, Denney SD, Khan IA. Transient left ventricular apical ballooning: a novel heart syndrome. *Int J Cardiol*. 2005;102:351-3.
46. Ohwada R, Hotta M, Kimura H, Takagi S, Matsuda N, Nomura K, et al. Ampulla cardiomyopathy after hypoglycemia in three young female patients with anorexia nervosa. *Intern Med*. 2005;44:228-33.
47. Sakai K, Ochiai H, Katayama N, Nakamura K, Arataki K, Kido T, et al. A serious clinical course of a very elderly patient with takotsubo cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2005;20:77-81.

48. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypoco-  
ntraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of "Takotsubo" cardiomyopathy. *Circ J*. 2002;66:712-3.
49. Sganzerla P, Perlasca E, Passaretti B, Tavasci E, Savasta C. Stress-induced transient left ventricular apical ballooning. *Ital Heart J Suppl*. 2004;5:910-3.
50. 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.
51. Akashi YJ, Sakakibara M, Miyake F. Reversible left ventricular dysfunction "Takotsubo" cardiomyopathy associated with pneumothorax. *Heart*. 2002;87:E1.
52. 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.
53. Miyazaki S, Kamiishi T, Hosokawa N, Komura M, Konagai H, Sagai H, et al. Reversible left ventricular dysfunction "Takotsubo" cardiomyopathy associated with hyperthyroidism. *Jpn Heart J*. 2004;45:889-94.
54. Arai M, Ukigai H, Miyata H. A case of transient left ventricular ballooning ("Takotsubo"-shaped cardiomyopathy) developed during plasmapheresis for treatment of myasthenic crisis. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004;44:207-10.
55. Takayama N, Iwase Y, Ohtsu S, Sakio H. "Takotsubo" cardiomyopathy developed in the postoperative period in a patient with amyotrophic lateral sclerosis Masui. 2004;53:403-6.
56. Takigawa T, Tokioka H, Chikai T, Fukushima T, Ishizu T, Kosogabe Y. A case of undiagnosed "Takotsubo" cardiomyopathy during anesthesia. *Masui*. 2003;52:1104-6.
57. Sousa JM, Knobel M, Buchelle G, Sousa JA, Fisher CH, Born D, et al. Transient ventricular dysfunction (Takotsubo cardiomyopathy). *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:340-2.
58. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "Takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2004;45:1121-7.
59. 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.
60. Gallego Page JC, Lafuente Gormaz C, Domínguez Rodríguez P, Chafer Rudilla M, Fuentes Manso R, Aguilera Saldana M. Disfunción ventricular transitoria tras estrés emocional. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1124-7.
61. Ono Y, Kawamura T, Ito J, Kanayama S, Miura T, Kikuchi F. Ampulla (takotsubo) cardiomyopathy associated with subarachnoid hemorrhage worsening in the late phase of vasospasm-case report. *Neurol Med Chir*. 2004;44:72-4.
62. 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.
63. Akashi Y. Reversible ventricular dysfunction takotsubo (ampulla-shaped) cardiomyopathy. *Intern Med*. 2005;44:175-6.
64. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Takotsubo cardiomyopathy: New insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:53-61.
65. Penas M, Barriales R, Goicochea J. Transient left ventricular apical ballooning and outflow tract obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1143-4.
66. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Mitsuba N, et al. Takotsubo-like transient biventricular dysfunction with pressure gradients. *Intern Med*. 2005;44:727-32.
67. Barriales Villa R, Bilbao Quesada R, Iglesias Río E, Bayon Meleiro N, Mantilla González R, Penas Lado M. Síndrome de discinesia apical transitoria sin lesiones coronarias: importancia del gradiente intraventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:85-8.
68. Yeo KK, Fukuyama O. Multiple cardiac papillary fibroelastoma and transient left ventricular apical ballooning syndrome in an elderly woman: case report. *J Heart Valve Dis*. 2005;14:137-9.
69. Ohba Y, Takemoto M, Nakano M, Yamamoto H. Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction. *Int J Cardiol*. 2006;107:120-2.
70. 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.
71. Pison L, De Vusser P, Mullens W. Apical ballooning in relatives. *Heart*. 2004;90:e67.
72. Stollberger C, Finsterer J, Schneider B. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: Clinical presentation, instrumental findings, additional cardiac and non-cardiac diseases and potential pathomechanisms. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53:139-45.