

# Puesta al día de la cardiopatía de Takotsubo o síndrome de corazón roto

## A propósito de dos casos clínicos

Jiménez-González Adrián,\* Jiménez-Serrano José Adrián,\*\* Flores-Flores José Tomás\*\*

### Resumen

La cardiopatía de Takotsubo (CTT) es un síndrome isquémico agudo del miocardio que se caracteriza por una clínica idéntica a la de un infarto agudo de miocardio de causa ateroesclerótica, pero sin la presencia de lesiones aterotrombóticas relevantes; y en el ventriculograma, se aprecia acinesia del ápex y cara inferior acompañada con hiperkinesia de la base, tomando el ventrículo izquierdo una forma de jarrón, parecido al que los japoneses utilizaban para capturar pulpos (de ahí adquiere su nombre). Se presentan dos casos de cardiopatía de Takotsubo y una revisión de la literatura sobre la patología, la cual ha sido subdiagnosticada debido al poco conocimiento que se tiene de la enfermedad. Se hace hincapié en la fisiopatología, diagnóstico y evolución apoyados en la literatura médica. La gravedad del cuadro amerita el conocimiento profundo sobre esta patología. **LUXMÉDICA, AÑO 13, NÚMERO 37, SEPT 2017 ABR 2018 PP 37-45**

### Abstract

Takotsubo heart disease (THD) is an acute myocardial ischemic syndrome with identical clinical findings as an acute myocardial infarction of atherosclerotic origin but without relevant atherothrombotic lesions; the ventriculogram shows akinesia of the apex and lower region accompanied by hyperkinesis of the base, the left ventricle forms a vase-shape, similar to the one used by the Japanese to capture octopuses (hence its name). Two cases of takotsubo cardiopathy are presented and a review of the literature on the pathology, which has been underdiagnosed due to the little knowledge of the disease. Emphasis is placed on the pathophysiology, diagnosis, and evolution supported in the medical literature. The seriousness of the symptoms merits in-depth knowledge about this pathology. **LUXMÉDICA, AÑO 13, NÚMERO 37, SEPT 2017 ABR 2018 PP 37-45**

Palabras clave Cardiopatía de Takotsubo, Síndrome Isquémico Coronario Agudo, Takotsubo inverso, mujeres postmenopáusicas, catecolaminas.

Keywords: Takotsubo cardiopathy, acute coronary syndrome, reverse takotsubo, postmenopausal women, catecholamines

### Introducción

La cardiopatía de Takotsubo (CTT) es conocida también como síndrome de disfunción transitoria del ventrículo izquierdo, cardiomiopatía inducida por estrés, síndrome del corazón roto o síndrome del balonamiento apical.<sup>1</sup> Fue descrita por primera vez en Japón, en el año de 1991 por Sato y cols., como una enfermedad cardíaca de tipo no isquémico, pero que imita los síntomas, cambios

\* Médico Pasante del Servicio Social, del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, México. Correo electrónico: kapiistrano@gmail.com

\*\* Profesor investigador del Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. Maestría en Ciencias morfológicas, Cardiólogo Intervencionista, Hospital Starmédica. Aguascalientes, México. Correo electrónico: adrian.jimenez.uaa@gmail.com

\*\* Cardiólogo Intervencionista, Hospital Starmédica, Aguascalientes, México. Correo electrónico: jtomasmflores@gmail.com

Fecha de recibido: 28 de octubre 2017  
Fecha de aceptación: 15 de enero 2018

Correspondencia: Dr. José Adrián Jiménez Serrano. Departamento de Medicina del Centro de Ciencias de la Salud. Edificio 107 planta alta. Avenida Universidad 940 Campus Universitario. Código postal 20131. Aguascalientes, Ags., México. Teléfono 01 (449) 9108433 Correo electrónico adrian.jimenez.uaa@gmail.com

electrocardiográficos y biomarcadores de un síndrome isquémico coronario agudo (SICA),<sup>2</sup> sin encontrar evidencia alguna de lesión, trombosis o ateroma en las arterias coronarias epicárdicas durante la angiografía.<sup>3</sup> La CTT se caracteriza por una disfunción transitoria y reversible del ventrículo izquierdo que no se justifica por alguna enfermedad subyacente como lesión valvular aórtica, isquemia o miocarditis.<sup>2</sup>

El término “Takotsubo” hace referencia a las trampas utilizadas en Japón para pescar pulpos. (Del japonés *tako* significa pulpo y *tsubo* significa olla) (figura 1).



Fig. 1 Jarrón japonés para la pesca del pulpo (Tako Tsubo)

En general, su presentación predomina en mujeres postmenopáusicas; sin embargo, se reportan cada vez más casos en hombres y en población joven.<sup>3</sup> Originalmente, se le atribuía como causa a un evento psicológico fuertemente estresante, pero en estudios recientes, se ha hecho énfasis en la importancia del estrés físico como un evento gatillo, sin embargo, el 30% de los casos reportados no tuvo ningún antecedente de estrés físico o emocional como desencadenante.<sup>4,5</sup>

En esta patología se genera la forma característica de trampa de pulpo vista por angiografía o ecocardiograma; éste último, nos permite apreciar el clásico patrón de hipercontractibilidad en la base y acinesia o hipocinesia en el ápex y paredes lateral, anterior y media del ventrículo izquierdo que corresponde a más de un solo territorio cardiaco;<sup>6</sup> además de la presencia de fracción de eyección (FEVI) baja, pero que se recupera totalmente en la mayor parte de las veces.<sup>7</sup> También se ha reportado una variante llamada síndrome de Takotsubo Invertido (r-CTT), por su presentación atípica de hipocinesia en la base del ventrículo izquierdo e hipercinesia en el ápex del mismo ventrículo, hasta en un 40% de los pacientes diagnosticados con CTT.<sup>8,9</sup> La falta de conocimiento de los criterios de diagnósticos y de las formas atípicas ha contribuido a una baja incidencia reportada de CTT.<sup>10</sup> Hay posibilidad de encontrar enfermedad coronaria concomitante en un 15% de los pacientes, sin embargo, no es la causa de este evento.<sup>10</sup>

## Presentación de los casos

### Caso I

Femenino de 63 años de edad que ingresó en agosto 2012 con un cuadro de dolor precordial opresivo, irradiado a cuello y brazo izquierdo, diaforesis profusa y disnea, su presión arterial (PA) fue 150/100 mmhg, frecuencia cardiaca (FC) de 90x'. Su electrocardiograma (EKG) mostró desnivel positivo del segmento ST de V1 a V5 hasta de 6 mm. La troponina I fue de 22.0 ng/ml.

Como antecedente de importancia se destaca que, un año atrás presentó cáncer de mama izquierda, por lo que se le practicó una resección de la misma y exploración de axila del mismo lado. No recibió radioterapia. Es hipertensa desde hace un año. No es diabética ni cursa con hipercolesterolemia, niega ser fumadora.

Debido al cuadro clínico, la evidencia electrocardiográfica y la troponina elevada, se hizo el diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y se pasó a sala de cateterismo a las seis horas de iniciado el dolor. Se encontró en la coronaria izquierda: tronco sin lesiones, descendente anterior muy delgada pero muy larga y circunfleja, así como sus ramos secundarios sin obstrucciones coronarias; la coronaria derecha dominante sin lesiones ateromatosas significativas (figura 2), y el ventriculograma mostró acinesia de la punta y cara anterior con hipercontractilidad en la base del ventrículo izquierdo, observándose la forma del Takotsubo (figura 3).

La paciente fue egresada a los cuatro días asintomática, en la actualidad, se mantiene en clase funcional I y sin angina.

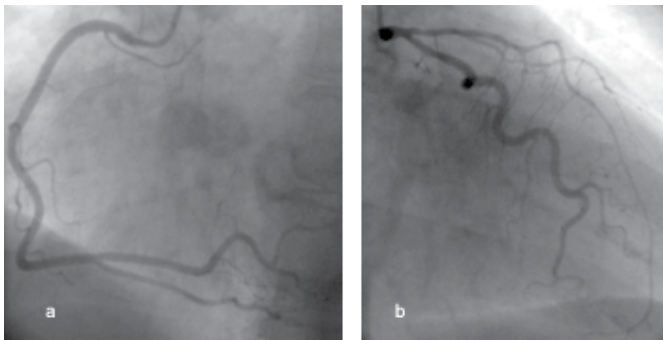


Figura 2 (a) coronaria derecha, sin lesiones, (b) coronaria izquierda que muestra arteria circunfleja sin lesiones, la descendente anterior muy delgada, la cual da la vuelta a la punta.

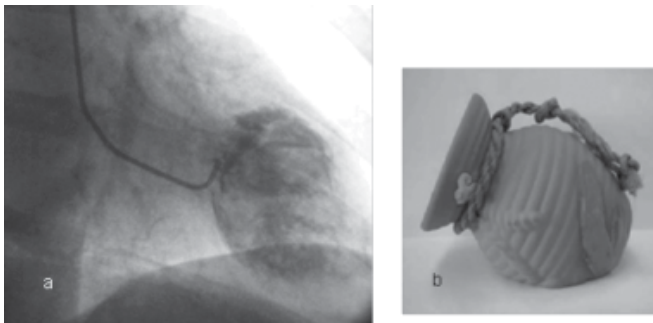


Figura 3 (a) Venticulograma en oblicua derecha anterior en sístole y donde se observa contractilidad aumentada en base y dilatación de cara inferior punta y anterior que semeja a un takotsubo (b) Jarrón Japonés para la pesca de pulpo (Tako tsubo)

## Caso 2

Femenino de 51 años de edad, ama de casa, la cual inició con dolor precordial cuatro horas antes de su ingreso al hospital, se acompañó de disnea y diaforesis profusa. Como antecedentes de importancia, es hipotiroidea tratada con levotiroxina 125 microgramos al día y por sobrepeso toma metformina 500 mg al día. Tiene seis meses tomando 15 mgs de fentermina diario, para bajar de peso. Mencionó tener demasiado estrés las últimas dos semanas. Sus signos fueron: presión arterial de 160/100 mmHg, frecuencia cardíaca de 110x', estertores crepitantes basales y bilaterales. Su electrocardiograma (figura 4), tuvo elevación del segmento ST en DII, DIII, AVF, y de V3 a V6, por lo que se hizo el diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Se pasó a sala de cateterismo. Se encontraron coronarias normales (figura 5), ventrículo izquierdo con imagen de Takotsubo en el cateterismo y en ecocardiografía (figura 6).

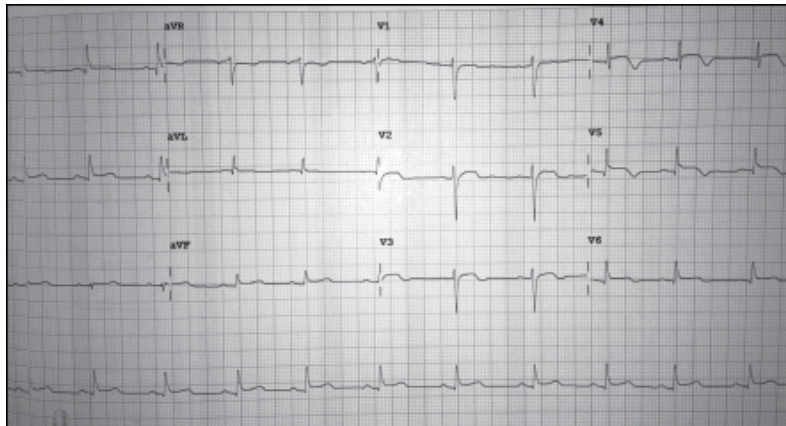


Figura 4. Electrocardiograma tomado a las seis horas posterior al inicio del dolor precordial. Se observa elevación del segmento ST de V2 a V6 y en cara inferior, en ritmo sinusal.



Figura 5. (a) Coronaria derecha sin lesiones ateromatosas, (b) Coronaria izquierda sin obstrucciones significativas.

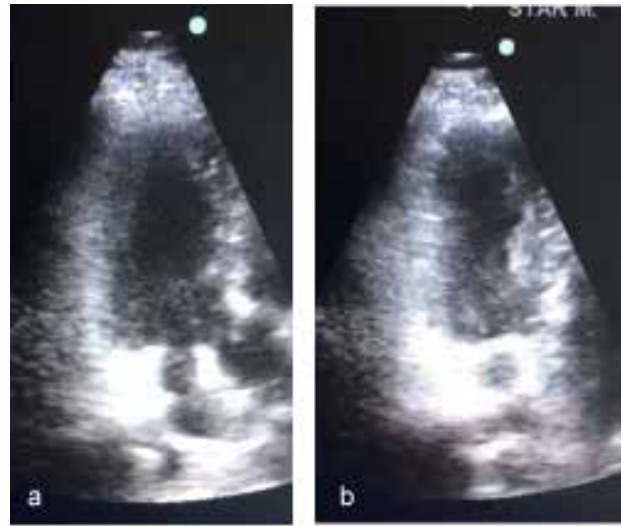


Figura 6. Estudio ecocardiográfico con vista apical que muestra en (a) el ventrículo izquierdo (VI) en diástole y en (b) en sístole donde se evidencia la contractilidad aumentada de la base y acinesia de la punta del VI.

### **Epidemiología**

La CTT es más común en mujeres (70-95%), que en hombres (5-30%), particularmente en post-menopáusicas (78-85.7%).<sup>11,12</sup> Hay casos en pacientes menores de 50 años, la mayor parte de ellos de raza blanca, pero solo representan el 3% de todos los casos. Los pacientes blancos tienen mayor susceptibilidad de eventos estresantes psicológicos que desencadenen una CTT en comparación con los pacientes asiáticos.<sup>13</sup> Algunos factores de riesgo para enfermedad coronaria pueden estar presentes en la CTT como hipertensión arterial sistémica (13-80%), hiperlipidemia (0-60%), diabetes mellitus (0-33%), fumadores (0-50%) e historia familiar de enfermedad cardiovascular (0-50%).<sup>14</sup>

### **Pronóstico**

La CTT diagnosticada como enfermedad primaria tiene mucho mejor pronóstico

que la CTT secundaria o concomitante. Se define como primaria cuando es la enfermedad de base y como secundaria cuando se encuentra acompañando a otra enfermedad considerada como patología principal.<sup>10</sup> La incidencia de complicaciones intrahospitalarias alcanza el 22%, algunas de ellas serían la taquicardia ventricular, paro cardíaco, choque cardiogénico y muerte. La recurrencia a largo plazo de un segundo evento de CTT es del 2% y de complicaciones cardíacas o cerebrovasculares del 10%.<sup>15</sup> Templin sostiene que la morbilidad y mortalidad son iguales a un síndrome coronario agudo.<sup>10</sup>

### **Etiología**

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la etiología de CTT, sin embargo sigue siendo desconocida. La hipótesis mejor aceptada es una sobreestimulación adrenérgica que provoca un daño en la función cardíaca por una liberación excesi-

va de catecolaminas las cuales afectan más el ápex, debido a que existe un predominio de receptores B2 adrenérgicos en el ápex y B1 adrenérgicos en la base del ventrículo.<sup>16</sup> Reproduciendo la CTT en un modelo de roedores, ésta se puede prevenir al conseguir el bloqueo de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos.<sup>16</sup>

Hay casos familiares de CTT, sin embargo, aún no está esclarecido si esta enfermedad tiene un componente genético.<sup>13</sup> Investigaciones recientes encontraron una asociación de varios genes con CTT como el BAG3 (*Bcl-2-associated athanogene 3* por sus siglas en inglés).<sup>17</sup>

### Fisiopatología

Se cree que una sobreestimulación por exceso de catecolaminas provoca las alteraciones en la movilidad de las paredes del VI. Lyon propuso la teoría llamada "tráfico de estímulos"; en la cual explica que niveles suprafisiológicos de catecolaminas inducen un acoplamiento en los receptores B2 de la terminal Gs a Gi, esto con la finalidad de proteger a los cardiomiocitos de una fuerte estimulación de terminales Gs que provocaría apoptosis.<sup>18</sup> Se ha visto que los pacientes que presentan CTT, tienen anomalías en la inervación simpática cardíaca, lo que condiciona un aumento en la sensibilidad a la sobreexcitación por catecolaminas en el

VI.<sup>19</sup> Histológicamente, se han encontrado otras alteraciones por la sobrestimulación por catecolaminas como hemorragias focales y difusas en subendocardio, miocardio y epicardio. Inclusive pasadas las 72 horas de la exposición, se localizó la presencia de bandas delgadas de tejido conectivo y numerosos fibroblastos.<sup>20</sup>

Más del 90% de pacientes con CTT son mujeres postmenopáusicas. En un estudio realizado en roedores, se comprobó un decremento mayor de la función del VI en ratones ooforectomizados que en ratones que recibían suplementación con estradiol. Lo anterior se debe a los receptores de estrógenos  $\alpha$  y  $\beta$  en los cardiomiocitos. De acuerdo con lo investigado por Ueayama et al, los estrógenos refuerzan la transcripción de factores cardioprotectores como la proteína de choque cardíaco y el péptido natriurético auricular, que protegen de los efectos tóxicos de las catecolaminas: exceso de calcio y reducen el estrés oxidativo.<sup>19</sup>

### Diagnóstico

Existen diferentes criterios diagnósticos como los propuestos por Abe y Kondo, los criterios de Prasad, los establecidos por Segovia Cubero, los criterios de Kawai<sup>21</sup> y los más aceptados; los criterios propuestos por la clínica Mayo (tabla 1).

**Tabla I Criterios Diagnósticos de la Clínica Mayo para CTT**

Discinesia o acinesia transitoria de los segmentos apicales y medios del ventrículo izquierdo de distribución vascular correspondiente a más de una arteria.
Sospecha de SICA basado en dolor precordial con anomalías en el electrocardiograma como elevación del segmento ST o inversión de onda T.
Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o de ruptura aguda de placa en la angiografía.
Ausencia de traumatismo craneoencefálico reciente, hemorragia intracraneal, sospecha de feocromocitoma, miocarditis, aturdimiento cardíaco de origen isquémico o cardiopatía hipertrófica.

En el electrocardiograma, los hallazgos principales son elevación del segmento ST en las derivaciones de la cara anterior (36-100%), algunas veces puede encontrarse en cara inferior (4-50%) o lateral (5-70%). Se ha reportado depresión del segmento ST en 6-23%. La inversión de onda T es un dato común (17-100%), es más común en pacientes blancos y se ha asociado a un peor pronóstico.<sup>22</sup> No es raro encontrar ondas T picudas (86%) en la fase aguda. Otros hallazgos en la fase subaguda o posterior, son el intervalo QT largo (50-100%) y ondas Q patológicas (20-63%). Sin embargo, son reversibles y desaparecen de uno a cuatro meses, aunque pueden persistir indefinidamente en el 10% de los casos.<sup>23</sup>

La fase aguda del cuadro clínico de Takotsubo se asocia con el incremento de las troponinas I mayor a 4.5 ng/ml y CPK-MB mayor a 10.5 U/L. La medición del péptido natriurético cerebral (BNP) y NT-proBNP se ha correlacionado con el grado de falla cardiaca y disfunción del ventrículo izquierdo subsecuente a la enfermedad.<sup>24</sup>

Por la similitud con el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, estos pacientes son sometidos a coronariografía inmediata. Teniendo como hallazgos característicos, la ausencia de lesiones ateroscleróticas importantes en las arterias coronarias epicárdicas que expliquen el cuadro clínico. Puede haber obstrucciones por ateroma no obstructivos que no explican el cuadro en un 10-21% de los pacientes.<sup>25</sup>

La angiografía puede revelar espasmo coronario en 1.4 a 10%.<sup>23</sup> La tomografía axial computarizada (TAC) y la imagen de resonancia magnética nuclear (IRM) han demostrado alteraciones en la contractibilidad, ausencia de lesiones o enfermedad en las arterias coronarias epicárdicas y ausencia de realzamiento de gadolinio retardado; que sugiere alta sospecha de un IAM.<sup>26,27</sup>

### Manifestaciones Clínicas

La presentación clásica de la CTT es la manifestación de dolor precordial con una prevalencia del 55 al 100%, siendo más común en blancos. Puede incluir síntomas abdominales (8-10%), mialgias (0.5-3.33%), palpitaciones (5-9%), presíncope o síncope (6-22%); generalmente relacionado con arritmias, incluso paro cardiorespiratorio (0.5-8%) y muerte súbita (3%).<sup>28,29</sup> En la ecocardiografía, encontramos disfunción ventricular manifestada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja, hipocinesia o acinesia de la pared lateral, anterior y media. La afectación miocárdica, por lo regular, corresponde a más de un territorio irrigado por una arteria coronaria.

La falla cardíaca es una forma común en su evolución (11-28%), presentándose como edema agudo de pulmón (3-50%) o choque cardiogénico (2-46%).<sup>26</sup> Así como la existencia de arritmias, la más común son las extrasístoles. Otro hallazgo significativo son los trombos intracavitarios debidos a las áreas de discinesia con una incidencia de 2.5-9%.<sup>30</sup>

### Diferencias entre cardiopatía de Takotsubo y su variación inversa

Existen diferentes presentaciones alternas de CTT (tabla 2). La más común llamada síndrome de Takotsubo inverso, siendo Bonnemeier quien lo nombró "corazón en forma de alcachofa".<sup>31</sup> Se caracteriza por hipocinesia o discinesia basal pero hipercontractilidad apical. El cuadro clínico es muy similar al CTT.

Tipo	Tipos de presentaciones de CTT
Tipo I	Cardiomiopatía de Takotsubo clásica
Tipo II	Balonamiento medioventricular
Tipo III	Cardiomiopatía con hipercontractilidad apical
Tipo IV	Balonamiento Basal
Tipo V	Cardiomiopatía de Takotsubo con otros segmentos involucrados

La r-CTT es frecuente en pacientes jóvenes con una alta carga de estrés como efecto gatillo.<sup>9,17</sup> Se ha visto un aumento en la incidencia de r-CTT en pacientes con hemorragia subaracnoidea como evento desencadenante.<sup>17</sup> Kumai dice que la incidencia de r-CTT vs CTT es de 1:4. Cuando se acompaña de un evento de hemorragia subaracnoidea la incidencia cambia a 1:2.<sup>32</sup> Es importante recalcar que se ha visto que la cardiopatía Takotsubo inversa se resuelve mucho más rápido que la CTT.

Las biopsias de miocardio del ventrículo izquierdo en los pacientes con CTT, evidencian infiltrados intersticiales de linfocitos mononucleares, leucocitos y macrófagos con fibrosis miocárdica. Las zonas de necrosis exponen bandas de contracción a diferencia de la necrosis coagulativa del infarto agudo de miocardio.<sup>33</sup>

### **Tratamiento**

Como clínicamente es difícil distinguirlo de IAM, generalmente se maneja como síndrome isquémico coronario agudo. Se realiza coronariografía inmediata en los lugares donde existe sala de cateterismo y, una vez que se observa ausencia de obstrucción coronaria con afectación miocárdica, lo más importante es el tratamiento de apoyo de la función ventricular y tratar las arritmias. En pacientes hemodinámicamente estables, el tratamiento consiste en inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y betabloqueadores (BB) si fuera necesario. Para reducir el riesgo de trombos intracavitarios, se debe iniciar con terapia anticoagulante en lo que se recupera movilidad cardíaca.<sup>34</sup>

## **Conclusiones**

La cardiomiopatía de Takotsubo (CTT) es un síndrome en el cual se observa daño miocárdico, que semeja el daño provocado por la necrosis sin tener obstrucción coronaria importante. Se analizaron dos casos en mujeres con antecedentes de un evento estresante de importancia, que imitaron un cuadro de infarto agudo de miocardio por obstrucción coronaria. Un diagnóstico temprano de la enfermedad mediante los criterios propuestos por la clínica Mayo, nos permite prevenir las complicaciones como taquicardia ventricular, paro cardíaco, choque cardiogénico y muerte. Aunque la distribución de afectación en cuanto a género es más predominante en mujeres; con una relación 8:2, se debe sospechar en cualquier paciente expuesto a estrés emocional o físico importante sin antecedentes de cuadro anginoso o sin una enfermedad cardiovascular previa. El examen físico junto a un interrogatorio completo, los cambios electrocardiográficos referentes a un síndrome isquémico agudo y las típicas características ecocardiográficas encontradas en estos pacientes nos permite sospechar en CTT. La gravedad con la que aparece y la similitud con un síndrome coronario agudo, obligan a realizar de manera inmediata un cateterismo cardíaco, el cual confirma la imagen típica del ventrículo izquierdo y la ausencia de lesiones coronarias significativas. El tratamiento de apoyo para mejorar la función ventricular y la prevención de arritmias, permiten la recuperación casi completa del estado cardio-hemodinámico de los pacientes.



## Bibliografía

- Rojas S, Lopera JS. Cardiomiopatía de Takotsubo, el gran imitador de infarto agudo de miocardio. *CES Medicina*. 2012; 26:107-120.
- Otani Y, Tokunaga K. Cerebral Infarction Arising from Takotsubo Cardiomyopathy; Case Report and Literature Review. *NMC Case Report Journal*. 2016; 3:119-123.
- Mejía-Rentería H, Nuñez-Gil I. Takotsubo syndrome: Advances in the understanding and management of an enigmatic stress cardiomyopathy. *WJC*. 2016;8:413-424.
- Templin C, Gadhri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Eng J Med*. 2015;373:929-38
- Sharkey SW, Winderburg DC, Lesser Jr, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (Tako-Tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:333-341.
- Paur H, Et Al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a B2-Adrenoreceptor/Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *Europe PMC Funder Autor Manuscripts*. 2016; 126(6): 697-706.
- Sato M, Fujita S, et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called "Takotsubo" cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ I* 2006; 70:947-953.
- Robles P, Alonso M, et al. Images in cardiovascular medicine. Atypical transient left ventricular ballooning without involvement of apical segment. *Circulation* 2006;113(14):e686-688.
- Kurowski V, Kaiser A, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (takotsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132: 809-816.
- Templin C, Napp C, Ghadri J. Takotsubo Syndrome Underdiagnosed, Underestimated, but Understood? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:16.
- Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient Left Ventricular Apical Ballooning without Coronary Artery Stenosis: A Novel Herat Syndrome imicing Acute Myocardial Infarction. *Aingina Pectoris Myocardial Infarction Investigations in Japan*. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:11-18.
- Cangella F, Medolla A, De Fazio G, et al. Stress Induced Cardiomyopathy Presenting as Acute Coronary Syndrome: Tako-Tsubo In Mercogliano, Southern Italy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007; 5:36.
- Castillo Rivera AM, Ruiz-Bailén M, Rucabado Aguilar L. Takotsubo cardiomyopathy - A clinical review. *Med Sci Mont*, 2011;17(6).
- Abe Y, Kondo M. Apical Ballooning of the Left Ventricle: A Distinct Entity? *Heart*, 2003; 89:974-976.
- Templin C, Ghadri JR, et al. Clinical features and outcome of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Eng J Med*. 2015; 373: 929-938.
- Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a B2-adenergetic receptor/Gi-dependent manner; a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126:697-706.
- Citro R, d'Avenia M, De Marco M, et al. Polimorphisms of the Antiapoptotic protein bag3 may play a role in the pathogenesis of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013; 168:1663-1665.
- Komamura K, Fukui M, Iwasaku T et al: Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol* 2014;6(7):602-609.
- Bybee K, Tomas K, Prasad A et al: Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *American College of Physicians* 2004;141:858-865.
- Jiang J, Downing E: Catecholamine Cardiomyopathy: Review and Analysis of Pathogenetic Mechanisms. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1990;63:581-591.
- Ishikawa K. "Takotsubo" Cardiomyopathy A Syndrome Characterized by Transient Left Ventricular Apical Ballooning that Mimics the Shape of a Bottle Used for Trapping Octopus in Japan. *Intern Med*. 2004;43:275-276.
- Mitsuma W, Kodama M, Ito M et al: Electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 106-9
- Borchert T, Hubscher D, et al. Catecholamine-Dependent B-Adrenergic Signaling in a Pluripotent Stem Cell Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:8.
- Nef HM, Mollman H, Weber M et al: Release Pattern of Cardiac Biomarkers in Left Ventricular Apical Ballooning. *Int J Cardiol*, 2007;115:128-29.
- Dote K, Sato H, Tateishi H et al: Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: A review of five cases. *J Cardiol*, 1991; 21: 203-14
- Kumai T, Inamasu J, Watanabe E, et al. Differences between Takotsubo cardiomyopathy and reverse Takotsubo cardiomyopathy associated with subarachnoid hemorrhage. *Elsevier IJC Heart & Vasculature*. 2016;11:99-103.
- Abe Y, Kondo M, Matsouka R, et al. Assessment of Clinical Features in Transient Left Ventricular Apical Ballooning. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41:737-742.
- Donohue D, Movahed MR. Clinical Characteristics, Demographics and Prognosis of Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome. *Heart Fail Rev*, 2005; 10:311-316.
- Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM et al: A Syndrome of Transient Left Ventricular Apical Wall Motion Abnormality in the Absence of Coronary Disease: A Perspective from the United States. *Cardiology*, 2003;100:61-66.
- Kurusu S, Inoue I, Kawagoe T et al: Incidence and treatment of left ventricular apical thrombosis in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2011;146:e58-60.
- Haghi D, Suselbeck T, Poerner T et al: A Novel Regional Right Ventricular Systolic Function Is Not The Sole Determinant Of Tricuspid Annular Motion. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 973-77.
- Lyon A.R, Rees P.S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy- a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat. Clin. Pract Cardiovas. Med*. 2008;5:22-29.
- Akashi Y, Goldstein D, Barbaro G et al: Takotsubo Cardiomyopathy, A new form of acute reversible heart failure. *Circulation*. 2008,118(25): 2754-2762.
- Lyon AR, Rees PS, Prasad S et al: Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22-29.