



Revisión

Insuficiencia cardíaca mejorada por causa reversible: razones para no suspender terapia.

Ana Nouel¹, Luis Sepúlveda¹, Franco Appiani¹.

1. Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana de Santiago.

Recibido el 07 de julio 2024 / Aceptado el 16 de diciembre 2024

Rev Chil Cardiol 2024; 43: 252-258

La insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección mejorada (FEVIm) se refiere a un subgrupo de pacientes con IC con fracción de eyección reducida (FEVIR), que una vez implementado el tratamiento adecuado (bloqueo neurohumoral, dispositivos, retiro de noxa u otro según corresponda) pueden evolucionar con mejoría de la función ventricular. Las poblaciones estudiadas con FEVIm son heterogéneas, incluyendo una amplia gama tales como la miocardiopatía dilatada (MCD) idiopática, familiar, isquémica y un subgrupo de causas históricamente conocidas como “reversibles”, que clínicamente se cree que tienen mayor potencial de recuperación al

retiro de la noxa y podrían tener una eventual suspensión de la terapia médica óptima (TMO). En esta revisión se destacarán varios aspectos que ayudan a comprender el porqué, incluso en estas causas reversibles, al constatar una FEVIm no debería suspenderse el TMO. Es difícil determinar si en realidad es seguro el retiro, ya que desconocemos precisamente qué impulsa la recuperación ventricular. Una recaída de la FEVI, no sólo podría demorar una segunda recuperación, sino que también afectaría sobrevida del paciente.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca: reversible; terapia médica óptima.



Improved heart failure due to reversible cause: reasons for not stopping therapy.

Heart failure (HF) with total or partial normalization of ejection fraction (LVEF) is a subgroup of patients with HF who, after implementing the appropriate treatment (neurohumoral block, devices, noxa withdrawal or others as appropriate) can evolve with improvement in LVEF. This group of patients, include a wide range of HF causes, including idiopathic, familial, and ischemic dilated cardiomyopathy (DCM). Also, included is a subgroup of causes which are clinically believed to have greater potential for recovery upon withdrawal

of noxa and eventual consideration of discontinuation of optimal medical therapy may be considered. In this review, several aspects are highlighted that help to understand why even in these reversible causes, when HF of LVEF is confirmed, optimal medical treatment should be continued since it is quite difficult to predict whether withdrawal will be truly safe.

Keywords: heart failure, reversible; medical therapy, optimal.



La insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección mejorada (FEVIm) corresponde a un subgrupo de pacientes con fracción de eyección reducida (FEVIR) que, una vez implementado el tratamiento adecuado (bloqueo neurohumoral, dispositivos, retiro de noxa u otro según corresponda), pueden evolucionar a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (>50 %) o a una normalización parcial de la FEVI (40 % a 50 %). Actualmente no hay una definición de consenso disponible para identificar a los pacientes con FEVIm. Sin embargo, se ha propuesto una definición de trabajo que es concordante con la mayoría de los estudios de la literatura, que incluye lo siguiente: 1) documentación de una disminución FEVI <40 % basal; 2) Una mejoría superior a 10 % en la FEVI después del tratamiento; y 3) una segunda medición de la FEVI >40%^{1,2}. Este subgrupo de pacientes tiene un menor riesgo de hospitalizaciones por IC, mortalidad por todas las causas y cardiovascular en comparación con las cohortes de IC con fracción de eyección preservada (FEVIp) y FEVIR^{3,4}.

Con respecto a la epidemiología, en el IMPROVE-HF, estudio que buscó evaluar los beneficios de la correcta implementación de terapias recomendadas por guías clínicas en 3.994 pacientes, el 29% de ellos experimentó un aumento absoluto del 10% en la FEVI (24,5% a 46,2%) durante un seguimiento de 24 meses. En esta serie, el sexo femenino y la etiología no isquémica se asociaron con la mejora de la FEVI⁵. En una serie consecutiva prospectiva de un programa universitario en España, 1.057 pacientes seguidos por 1 año, se observó que la cuarta parte de ellos con una FEVI basal <45 % experimentaron un aumento promedio de su FEVI del 21 %. El sexo femenino, la ausencia de causa isquémica, la menor edad, el menor tiempo de evolución de la IC y la ausencia de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), predijeron la remodelación inversa del ventrículo izquierdo (VI) y la recuperación de la FEVI⁶.

Las poblaciones estudiadas con FEVIm son heterogéneas, incluyendo una amplia gama de causas IC, como la miocardiopatía dilatada (MCD) idiopática familiar y la IC de causa isquémica. Por otra parte, un subgrupo de causas históricamente conocidas como “reversibles”, como las que son secundaria a taquicardiomiopatía (TCM), hipertiroidismo, hipotiroidismo, miocardiopatía periparto (MCPP), miocarditis linfocítica aguda, o secundario a cardiotoxinas como el alcohol o quimioterapias, que clínicamente se cree que tienen mayor potencial de recuperación al retiro de la noxa y permiten la eventual suspensión de la terapia médica óptima (TMO).

Cabe preguntarse si se puede hablar realmente de una recuperación miocárdica, en estos casos de FEVI mejorada,

y si existen riesgos de suspensión de TMO en ellos. Actualmente, las guías AHA/ACC/HFSA y ESC recomiendan la mantención de terapia en ICFEm. Sin embargo, no hacen referencia a este subgrupo de causa supuestamente reversibles^{1,7}, apoyándose en el estudio TRED-HF, único estudio abierto, piloto, unicéntrico y aleatorizado de MCD con FEVIm y retirada gradual del tratamiento médico durante un periodo de 16 semanas, teniendo como resultado que el 44% cumplió con los criterios principales para la recaída en un plazo de 6 meses. Sin embargo, cuando se evaluó la causa de la MCD sólo el 16% (8 pacientes) presentaban una causa secundaria, Estos incluían MCD por alcohol, MCPP, secundaria a administración de antraciclina, hipertiroidismo y un episodio previo de miocarditis. De ese subgrupo el 38% (3 pacientes: dos por MCD por alcohol y 1 por MCPP) cumplieron el objetivo principal del recaída⁸.

En esta revisión se destacarán aspectos fisiológicos, imagenológicos y genéticos que ayudan a comprender por qué incluso en estas causas reversibles, al constatar una IC con FEVIm no debería suspenderse el tratamiento médico óptimo.

Remisión y recuperación cardíaca

Aunque está subpoblación está asociada con mejores resultados, la mejora de la FEVI no significa una recuperación miocárdica completa o la normalización de la función del VI. En la mayoría de los pacientes, las anomalías estructurales cardíacas, como la dilatación del VI y la disfunción sistólica y diastólica ventricular, pueden persistir. Además, los cambios en la FEVI pueden no ser unidireccionales; un paciente puede tener una mejora seguida de una disminución en la FEVI o viceversa, dependiendo de la causa subyacente, la duración de la enfermedad, la adherencia a la TMO o la reexposición a la cardiotoxicidad. Es importante destacar que la FEVI puede disminuir después de la retirada del tratamiento farmacológico en muchos pacientes que habían mejorado la FEVI al rango normal con TMO. Una reducción significativa de la FEVI con el tiempo es un factor de mal pronóstico^{1,3}.

Aunque la TMO puede resultar en mejoría de los síntomas, la capacidad funcional, la FEVI y la remodelación inversa en pacientes con IC-FEVIR. En la mayoría de los pacientes, la función del VI y las anomalías estructurales no se normalizan completamente, y los síntomas y las anomalías de los biomarcadores pueden persistir o reaparecer. Muchos pacientes que parecen haber recuperado la IC con la resolución de los síntomas, la mejora de la FEVI y los niveles de péptidos natriuréticos recaerán después de la retirada de la TMO. Por lo tanto, la resolución de los síntomas, la



mejora de la función cardíaca y la normalización de los biomarcadores tras el tratamiento no indican una recuperación completa y sostenida, sino más bien una remisión que requiere la continuación del TMO para evitar recaídas¹.

Es importante diferenciar entre dos conceptos fundamentales en esta condición: remisión cardíaca y recuperación cardíaca. La primera es definida como estabilización o mejora de los síntomas con las terapias actuales y se acompaña de una mejora leve a moderada en la función del VI, sin una recuperación estructural completa. Muchos de los cambios moleculares multinivel que se producen durante la remodelación del VI permanecen desregulados y no se asocian a prevención de futuros eventos cardíacos⁹.

Con respecto a la recuperación cardíaca espontánea de la función del VI, ella ocurre más comúnmente después de la resolución del estrés inicial que comprometió la función miocárdica. La recuperación de la FEVI ocurre en el 40-50% de los pacientes. Las tasas más altas de recuperación de la función del VI se han asociado con la mejora de las circunstancias metabólicas o energéticas adversas que se sabe comprometen la función cardíaca, como la taquicardia crónica, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo². Un menor nivel de recuperación de la función del VI se han asociado con MCD asociada a alteraciones inmunitarias como la MCPP, la miocarditis linfocítica aguda y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La recuperación de la función del VI también se ha asociado con la interrupción de las cardiotoxinas, más comúnmente el alcohol, las quimioterapias, incluidas las antraciclinas, los inhibidores de la tirosina cinasa y los anticuerpos monoclonales².

Más recientemente, la recuperación de la FEVI se ha destacado en ensayos clínicos de terapias como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), betabloqueantes, y terapia de resincronización cardíaca, especialmente en pacientes con cardiomiopatía no isquémica o de inicio reciente. En el estudio de Punnoose et al, el 36% de los sujetos con IC- FEVI no tenían una causa reversible documentada, lo que destaca que la recuperación de la función del VI también es común en pacientes con cardiomiopatía idiopática. No está claro si tales casos de recuperación del VI en ausencia de miocarditis, taquicardia o lesión tóxica reflejan una lesión transitoria no identificada (por ejemplo, miocarditis) o el éxito del tratamiento médico¹⁰. Aunque la remodelación inversa del VI y la recuperación de la función del VI están asociadas con un mejor resultado clínico, hay crecientes evidencias que sugieren que, incluso entre los pacientes que experimentan una normalización completa de la estructura y función del VI después de una terapia óptima, una proporción significativa desarrollará

una disfunción recurrente del VI acompañada de IC².

Aunque no se comprenden del todo los mecanismos biológicos que distinguen los cambios reversibles de los irreversibles en el corazón, es probable que la remodelación inversa no regrese completamente a la normalidad tras la eliminación de la sobrecarga hemodinámica. Esto se debe a la pérdida progresiva de miocitos cardíacos, a los cambios irreversibles en el ADN y a la erosión gradual de la organización tridimensional de la matriz extracelular que rodea los miocitos. Estos factores son determinantes críticos que diferencian entre la remodelación inversa y la recuperación miocárdica. Por lo tanto, es posible que el corazón con remodelación inversa conserve muchas de las características moleculares del corazón dañado⁹.

En MCD inducida por el alcohol, la mayoría de los pacientes logran una recuperación significativa de la función cardíaca con la abstinencia total del alcohol. No obstante, ello no ocurre en pacientes en quienes el efecto tóxico directo del alcohol ha inducido la pérdida irreversible de cardiomiocitos y la sustitución por fibrosis subendocárdica e intersticial. El desarrollo de MCD secundaria al hipertiroidismo resulta de un estado hiperdinámico no tratado que conduce a dilatación ventricular, taquicardia y eventuales síntomas de IC. En la tirotoxicosis con un estado hiperdinámico subyacente puede haber daño directo y apoptosis a través de una forma autoinmune de miocarditis¹¹.

En la taquicardiomiopatía se produce aumento de la demanda de oxígeno miocárdico, causando isquemia relativa y cambios histológicos de fibrosis subendocárdica y vacuolización celular, haciendo que los efectos sobre la función VI no sean completamente reversibles después del control de la arritmia¹². Una caída precipitada en la FEVI con recurrencia de taquicardia sugiere cambios ultraestructurales persistentes del miocardio. Otros datos respaldan este hallazgo donde 2 biopsias de pacientes jóvenes con TCM mostraron hipertrofia leve y fibrosis intersticial focal en 1 paciente e hipertrofia celular de leve a moderada con cambios degenerativos focales y edema intersticial de leve a moderado en el otro¹³.

Fenotipo imagenológico

En la miocardiopatía por estrés, o Takotsubo, Scally y colaboradores destacaron que a pesar de la recuperación de la FEVI y la normalización de los biomarcadores séricos, los pacientes con antecedentes de Takotsubo presentaron una disminución persistente en “strain” circunferencial y longitudinal global en las ecocardiografías de seguimiento. Además, se observó un aumento en los valores de mapeo T1 nativo en la resonancia magnética cardíaca (RMC)^{2,14}.



Esta disfunción cardíaca subclínica persistente también se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado, caracterizado por un infiltrado de macrófagos en el miocardio y un aumento de citocinas proinflamatorias sistémicas, principalmente la proteína regulada por el crecimiento o ligando de quimiocina 1¹⁴.

En la MCPP, después de la recuperación del VI, se desconoce la duración óptima del tratamiento. Una justificación para la continuación de la terapia médica está respaldada por la evidencia de disfunción sistólica subclínica del VI y los informes anecdóticos de deterioro tardío de la función del VI. Lampert et al, demostraron que pacientes con FEVI determinada bajo ecocardiografía 2D, presentaban disminución significativa de la reserva contráctil (definida como la diferencia en la FEVI al momento del peak de estrés y la FEVI en reposo) al comparar con el grupo control. En cardiopatía periparto el ecocardiograma 2D puede no ser suficiente para evaluación de pronóstico, pues, a pesar de tener FEVI recuperada post parto, se desconoce cómo va a responder el corazón cuando se tenga estrés hemodinámico en el siguiente embarazo^{15, 16}.

Con respecto a la miocardiopatía por quimioterapia, Narayan et al mostraron en una cohorte prospectiva de 277 pacientes con cáncer de mama, que la terapia con trastuzumab dio lugar a una temprana disminución de la FEVI y recuperación incompleta (disfunción subclínica persistente) a los 3 años. Los parámetros ecocardiográficos asociados de manera más consistente con la disminución de la FEVI fueron los volúmenes del VI, el strain longitudinal y circunferencial, la carga arterial y la relación de acoplamiento arterial ventricular¹⁷.

El realce tardío con gadolinio (RTG) en la RMC es una herramienta valiosa para la evaluación de la fibrosis miocárdica y tiene un papel significativo en la estratificación del riesgo y el pronóstico en pacientes con IC¹⁸. La magnitud del RTG se ha asociado con peores resultados clínicos en diversas cardiomiopatías. Algunos estudios de RMC han asociado la ausencia o menor extensión del RTG con el remodelado inverso cardíaco, demostrando que su presencia denota el daño cardíaco irreversible y menor margen de mejora en la respuesta al tratamiento de la IC¹⁹.

Consecuencias del retiro de los medicamentos

Un aumento en la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial dentro de las 4-8 semanas posteriores al inicio de la retirada de la terapia refleja la disminución o término del bloqueo neuro hormonal y el aumento de la estimulación simpática. El aumento resultante en la FC y la carga posterior supone una mayor carga de trabajo en un miocardio

vulnerable y parece probable que sea el impulsor inicial de la recaída. Es posible que la disfunción sistólica sea causada por un deterioro de la función energética, con una eliminación insuficiente de trifosfato de adenosina causada por la disfunción mitocondrial e impulsada por el aumento de la estimulación simpática²⁰.

Los más importantes en estos pacientes es evitar el gatillante inicial que produjo la MCD, ya que entre los pacientes que experimentan una recaída y un descenso recurrente de la FEVI, hay una mayor probabilidad de lesión recurrente de los miocitos y una disminución de la capacidad para recuperar la FEVI en una segunda oportunidad y es más prudente continuar con el TMO (2).

En la CMPP, Eikayam, y colaboradores, realizaron un estudio con 28 pacientes embarazadas con episodio previo de CMPP con FEVI. De las participantes, 21% tuvieron una disminución en la FEVI y reaparición de los síntomas de IC, y 14% de persistió con disfunción del VI en el seguimiento²¹. En la miocardiopatía por estrés, la mayoría de los pacientes se recuperan rápidamente después del episodio agudo y se tornan asintomáticos. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que las anomalías fisiológicas persisten después de que las anomalías contráctiles hayan vuelto a la normalidad "macroscópicamente", reflejando un tono simpático aumentado, donde los betabloqueantes pueden proporcionar cierta protección contra futuros aumentos de catecolaminas. Se recomendaría, por tanto, mantener el tratamiento a pacientes seleccionados, con tono simpático persistentemente elevado, ansiedad persistente y con recurrencia²². En una revisión sistemática que incluyó 31 cohortes con un total de 1,664 pacientes, la incidencia acumulada de recurrencia de insuficiencia cardíaca fue de aproximadamente 5% a los 6 años. Se observó que el 28% de los casos presentaron IC aguda, y se evidenció que la tasa de recurrencia fue significativamente menor en aquellos pacientes que recibieron IECA²³.

En la TCM, Montero, et al, llevaron a cabo un estudio con 36 pacientes, con un seguimiento de 3,2 años. El 30% disminuyó la FEVI durante el seguimiento debido a una recaída arritmica o un mal control de la arritmia original (tiempo promedio desde el inicio del tratamiento hasta la recaída 3,08 años), y de los que tuvieron recurrencia mostraron una recuperación mas lenta de la FEVI desde el inicio de la enfermedad²⁴.

La miocarditis fulminante es un síndrome relativamente poco común que frecuentemente requiere apoyo mecánico para shock cardiogénico y se asocia con una supervivencia libre de trasplante a 11 años de >9% si los pacientes sobreviven al episodio inicial. La biología de la presentación



fulminante de la miocarditis es probablemente diferente de la biología de la miocarditis aguda sin presentación fulminante, dado que estas 2 condiciones tienen curvas de supervivencia dramáticamente diferentes. En un estudio, la miocarditis aguda no fulminante se asoció con una tasa de supervivencia libre de trasplante de un 45 % a 11 años. Por el contrario, los datos de un registro internacional de miocarditis fulminante y no fulminante revelaron que la muerte o el trasplante cardíaco se produjo con más frecuencia entre los adultos con miocarditis linfocítica fulminante en comparación con aquellos con miocarditis linfocítica no fulminante a los 60 días (19,5% vs. 0%; $p = 1/4 0,005$) y a los 7 años de seguimiento (41,4% vs. 3,1%; $p = 1/4 0,0004$). Debido a la naturaleza contradictoria de los resultados clínicos a largo plazo para los pacientes con miocarditis fulminante y no fulminante, creemos que es prudente continuar el tratamiento con TMO para ambas subpoblaciones de pacientes con IC-FEVI².

Predisposición genética

La mutación genética es una causa importante de miocardiopatía. Las mutaciones de truncamiento del gen de TTN son la causa genética conocida más común de la miocardiopatía dilatada; este gen es el que codifica la titina, que es la proteína humana más grande (compuesta por aproximadamente 33.000 aminoácidos) y la tercera proteína muscular estriada más abundante²⁵. Esta variante representa una predisposición genética prevalente para la MCD alcohólica, encontrándose en el 13,5 % de los pacientes frente al 2,9 % en los controles. La variante mencionada también suele estar presente en casos de MCD inducida por la terapia del cáncer en niños y adultos, y ha registrado en el 7,5 % de los casos tratados⁷. Además, Ware et al. han demostrado que el 15 % de las mujeres con MCPP presentan esta variante²⁶.

Dado esto, es crucial efectuar más pruebas genéticas en esta población, ya que ello podría mejorar la detección de mutaciones en aproximadamente un 50 %, permitiendo un

diagnóstico y tratamiento más tempranos para prevenir la progresión de la enfermedad²⁵. La ausencia de información podría llevar a la suspensión de la TMO en un subgrupo con predisposición a recaídas tras una reexposición.

Conclusión y recomendaciones

Es difícil determinar la seguridad de retirar la TMO en pacientes con FEVI^m por causas reversibles. Aún no sabemos si la recuperación ventricular se debe a la eliminación del factor desencadenante (como taquicardia o toxinas) o a una respuesta espontánea a la terapia. Ante una posible recaída en la FEVI, no solo se podría retrasar una nueva recuperación, sino que también se afectaría negativamente el pronóstico y la supervivencia del paciente.

Dada toda esta información se recomienda:

1. Mantener la TMO: Se debe continuar la terapia en pacientes que podrían estar expuestos nuevamente a factores desencadenantes, y más aún en aquellos que presenten alteraciones en estudios de imagen (Ejemplo: strain longitudinal disminuido en la ecocardiografía 2D, alteraciones en la RMC y reserva contráctil disminuido en el ecocardiograma con dobutamina), o que tengan biomarcadores elevados.
2. Evaluaciones Imagenológicas: Realizar ecocardiografías de seguimiento para evaluar el “strain” longitudinal y la función contráctil, así como resonancias magnéticas cardíacas.
3. Monitoreo de Biomarcadores: Mantener un seguimiento regular de los biomarcadores séricos que se asocian a cardiopatía y/o insuficiencia cardíaca
4. Pruebas Genéticas: Considerar la realización de pruebas genéticas con un bajo umbral para precisar el origen del daño miocárdico .
5. Investigación Futura: Es crucial llevar a cabo estudios adicionales para definir mejor los criterios que permitan identificar a aquellos pacientes en los que la retirada de la TMO sea segura.

Bibliografía

- 1.- HEIDENREICH P, BOZKURT B, MD, AGUILAR D, ALLEN L, BYUNY J, COLVIN M, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Heart Failure Guideline. JACC VOL. 2022.
- 2.- WILCOX, FANG J, MARGULIES K, MANN D. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. JACC VOL. 76, NO. 6, 2020 AUGUST 11, 2020:719–34
- 3.- KALOGEROPOULOS A, FONAROW G, GEORGIPOULOU V, BURKMAN G, SIWAMOGSATHAM S, PATELA, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. JAMA Cardiol. 2016;1(5):510-518. doi:10.1001/jamacardio.2016.1325
- 4.- HAMMER Y, YOSEF M, KHALATBARI S. AARONSON K. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction in Patients



- With Nonischemic Cardiomyopathy: Characteristics, Outcomes, and Long-term Follow-up. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 00 No. 00 2023
- 5.- WILCOX J, FONAROW G, YANCY C, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J* 2012;163:49–56.e2.
 - 6.- LUPON J, DIEZ-LOPEZ C, DE ANTONIO M, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1615–23
 - 7.- MCDONAGH T, METRA M, ADAMO M, GARDNER R, BAUMBACH A, BOHLM M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6): 523.e1–523.e114
 - 8.- HALLIDAY B, WASSALL R, LOTA A, KHALIQUE Z, GREGSON J, NEWSOME S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial *Lancet* 2019; 393: 61–73
 - 9.- MANN D, BARGER P, BURKHOF D. Myocardial Recovery and the Failing Heart. *JACC* Vol. 60, No. 24, 2012 December 18, 2012:2465–72
 - 10.- PUNNOOSE L, GIVERTZ M, LEWIS E, PRATIBHU P, STEVENSON L, DESAI A. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction: A Distinct Clinical Entity. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 17 No. 7 July 2011
 - 11.- BOULET J, MEHRA M. Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure: Remission to Recovery. *STRUCTURAL HEART.* 2021, VOL. 5, NO. 5, 466–481 <https://doi.org/10.1080/024748706.2021.1954275>
 - 12.- MCLARAN C, GERSH B, SUGRUE D, HENCHAMMIL S, SEWARD J, HOLMES D. Tachycardia induced myocardial dysfunction. A reversible phenomenon? *Br Heart J.* 1985;53: 323–327.
 - 13.- NERHEIM P, BIRGER-BOTKIN S, PIRACHA L, OLSHANSKY B. Heart Failure, Sudden Death in TIC, and Tachycardia. *Circulation.* July 20, 200
 - 14.- SCALLY C, RUDD A, MEZINCESCU A, WILSON H, SRIVANASANJ, HORGAN G, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation* 2018
 - 15.- MARTÍNEZ S, GONZÁLEZ A. Miocardiopatía periparto. *Revista Chilena de Cardiología - Vol. 41 Número 2, agosto 202.*
 - 16.- LAMPERT M, WEINERT L, HIBBARD J, KORCARZ C, LINDHEIMER M, LANG R. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 189–95.
 - 17.- NARAYAN H, FINKELMAN B, FRENCH B, et al. Detailed echocardiographic phenotyping in breast cancer patients: associations with ejection fraction decline, recovery, and heart failure symptoms over 3 years of follow-up. *Circulation* 2017;135: 1397–412.
 - 18.- MASCI P, SCHURMAN R, ANDREA B, RIPOLI A, COCEANI M, CHIAPPINO S, et al. Myocardial fibrosis as a key determinant of left ventricular remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Sep;6(5):790–9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000438. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23934992.
 - 19.- BARISON A, AIMO A, ORTALDA A, TODIERE G, GRIGORATOS C, PASSINO C, et al. Late gadolinium enhancement as a predictor of functional recovery, need for defibrillator implantation and prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2018 Jan 1;250:195–200. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.043. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29107357
 - 20.- HALLIDAY B, OWEN R, GREGSON J, VAZIR A, WASSALL R, KHALIQUE Z, et al. Changes in clinical and imaging variables during withdrawal of heart failure therapy in recovered dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Failure* 2022; 9: 1616–1624 DOI: 10.1002/ehf2.13872
 - 21.- ELKAYAM U, TUMMALA P, RAO K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344:1567–71.
 - 22.- LYON A, BOSSONE E, SCHNEIDER B, SECHTEM U, CITRO R, UNDERWOOD E, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome. *European Journal of Heart Failure* (2016) 18, 8–27 REVIEW doi:10.1002/ehf.424
 - 23.- Singh, et al.. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;174:696–701
 - 24.- MONTERO S, FERRERO-GREGORIA, CINCA J, GUERRA J. Long-term Outcome of Patients With Tachycardia-induced Cardiomyopathy After Recovery of Left Ventricular Function. *Cientific letters / Rev Esp Cardiol.* 2018;71(8):673–688
 - 25.- HERMAN D, LAM L, TAYLOR M, WANG L, Teekakirikul P, Christodoulo D, et al. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N engl j med* 366;7 nejm.org february 16, 2012
 - 26.- WARE J, SEIDMAN J, ARANY Z. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:2601–2