

Artículo original

Valor pronóstico del intervalo Tpeak-Tend en el desarrollo de arritmias ventriculares subagudas intrahospitalarias en el síndrome de *tako-tsubo*Giulio La Rosa^{a,◇}, Gemma Pelargonio^{a,◇}, Maria Lucia Narducci^{a,*}, Gaetano Pinnacchio^a, Gianluigi Bencardino^a, Francesco Perna^a, Federico Follesa^a, Leonarda Galiuto^a y Filippo Crea^b^a Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” IRCCS, Roma, Italia^b Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” IRCCS, Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Historia del artículo:

Recibido el 10 de agosto de 2022

Aceptado el 17 de noviembre de 2022

On-line el 1 de marzo de 2023

Palabras clave:

Síndrome de *tako-tsubo*

Arritmias ventriculares

Electrocardiografía

Tpeak-Tend

Medicina personalizada

RESUMEN

Introducción y objetivos: El valor de los parámetros del electrocardiograma (ECG) de repolarización asociados al riesgo de arritmias ventriculares (AVs) en el síndrome de *tako-tsubo* es controvertido. Nuestro objetivo fue identificar predictores ECG de AVs subagudas, definidas como aquellas ocurridas después de las primeras 48 horas desde el ingreso.**Métodos:** Estudio observacional unicéntrico de pacientes ingresados en el servicio de cardiología entre 2012 y 2018 con diagnóstico de síndrome de *tako-tsubo*. La recogida de datos incluyó el ECG de 12 derivaciones al ingreso y a las 48 horas, registros de telemetría continua, analíticas, ecocardiografía transtorácica y angiografía coronaria durante la hospitalización. Los eventos de AVs se definieron como: extrasístoles ventriculares ≥ 2.000 en registros de telemetría de 24 horas, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (TV) sostenida, TV polimórfica y TV no sostenida.**Resultados:** Se incluyeron 87 pacientes (edad 72 ± 12 años). Durante una hospitalización mediana de 8 días se registraron AVs subagudas en 22 pacientes (25%) tras una mediana de 91 horas desde el ingreso. Las AVs subagudas se asociaron a aumento de la mortalidad hospitalaria ($p = 0,030$). El intervalo Tpeak-Tend corregido global (promedio de las 12 derivaciones del ECG) a las 48 horas del ingreso fue un predictor independiente de AVs subagudas, superior al intervalo QT corregido ($p = 0,040$). Un valor de corte 108 ms en el Tpeak-Tend corregido global mostró una sensibilidad del 71% y especificidad del 72% para AVs subagudas.**Conclusiones:** En pacientes con síndrome de *tako-tsubo*, las AVs subagudas se asocian a alteraciones de la repolarización que pueden detectarse en el ECG convencional mediante el intervalo Tpeak-Tend.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Prognostic value of the Tpeak-Tend interval for in-hospital subacute ventricular arrhythmias in tako-tsubo syndrome

ABSTRACT

Introduction and objectives: The clinical value of electrocardiogram (ECG) repolarization parameters associated with ventricular arrhythmias (VAs) in tako-tsubo syndrome is still under debate. We aimed to evaluate ECG predictors of subacute VAs, defined as those occurring after the first 48 hours from admission.**Methods:** This single-center observational study enrolled patients admitted to the cardiology department between 2012 and 2018 with a confirmed diagnosis of tako-tsubo syndrome. Data collection included a 12-lead ECG on admission and at 48 hours, continuous telemetry monitoring, blood testing, transthoracic echocardiography, and coronary angiography during hospitalization. VAs events were defined as: premature ventricular contractions ≥ 2000 within a 24-hour window of telemetry monitoring, ventricular fibrillation, sustained ventricular tachycardia (VT), polymorphic VT, and non-sustained VT.**Results:** A total of 87 patients (age 72 ± 12 years) were enrolled. During a median of 8 days of hospitalization, subacute VAs were documented in 22 patients (25%) after a median of 91 hours from admission. Subacute VAs were associated with an increase in mortality during hospitalization ($P = .030$). The corrected global (mean of the 12-lead ECG values) Tpeak-Tend interval at 48 hours from admission was an independent predictor of subacute VAs and was statistically superior to the standard corrected QT interval (Z test, $P = .040$). A cut-off of 108 msec for the corrected global Tpeak-Tend yielded a 71% sensitivity and 72% specificity for subacute VAs.

Keywords:

Tako-tsubo syndrome

Ventricular arrhythmias

Electrocardiography

Tpeak-Tend

Personalized medicine

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marialucia.narducci@policlinicogemelli.it (M.L. Narducci).

◇ Ambos autores han contribuido por igual en la redacción de este artículo.

Conclusions: In patients with tako-tsubo syndrome, subacute VAs are associated with repolarization alterations that can be identified on conventional ECG using the Tpeak-Tend interval.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

AV: arritmias ventriculares
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FV: fibrilación ventricular
QTc: intervalo QT corregido
TV: taquicardia ventricular

INTRODUCCIÓN

El síndrome de *tako-tsubo* se describió originalmente como una enfermedad benigna, en la que posteriormente se constató un pronóstico peor del esperado y, lo que es más importante, comparable al de los síndromes coronarios agudos, tanto a corto como a largo plazo¹. La mortalidad hospitalaria estimada oscila entre el 1 y el 8% y es significativamente mayor en los pacientes con complicaciones arrítmicas que en aquellos sin complicaciones². Las arritmias ventriculares (AV) en particular son una causa importante de morbimortalidad en esta población. Además, el impacto pronóstico de las AV no solo se relaciona con fibrilación ventricular (FV), taquicardia ventricular (TV) polimórfica y TV monomórfica sostenida, sino que también incluye formas de arritmia no sostenida^{3,4}.

Las AV en este síndrome probablemente se relacionen con distintos mecanismos en función de la fase clínica. Se ha propuesto que durante las primeras horas tras el ingreso la toxicidad aguda causada por las catecolaminas o la isquemia miocárdica podrían tener un papel causante, mientras que en la fase subaguda (48 h después del ingreso hospitalario) estas arritmias se relacionan principalmente con alteraciones en la repolarización⁵. Según estas premisas, se ha llegado a considerar que el síndrome de *tako-tsubo* es una nueva variante del síndrome del QT largo adquirido^{6,7}; no obstante, los resultados de emplear el intervalo QT corregido (QTc) y su dispersión para estratificar el riesgo de sufrir AV no son concluyentes^{6–12}.

Para superar las posibles limitaciones relacionadas con el intervalo QT, que representa los tiempos totales de despolarización y repolarización, se propuso que el intervalo Tpeak-Tend, medido desde la cúspide hasta el final de la onda T, podría ser una alternativa para identificar alteraciones en la repolarización asociadas a las AV en el síndrome de *tako-tsubo*. Esta premisa se basa en que el intervalo Tpeak-Tend se relaciona con la inclinación de los gradientes de repolarización y tiene en cuenta ambos ejes: transparietal y apicobasal^{13,14}. También se ha observado que el intervalo Tpeak-Tend podría ser un marcador apropiado del riesgo de sufrir episodios de AV en el contexto de las canalopatías cardíacas y el síndrome coronario agudo¹⁵.

En este caso, se investigó el posible valor pronóstico del intervalo Tpeak-Tend en la estratificación del riesgo de sufrir AV subagudas, definidas como las que tienen lugar tras las primeras 48 h del ingreso hospitalario en pacientes con síndrome de *tako-tsubo*.

MÉTODOS

Población del estudio

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo unicéntrico en el que participaron pacientes consecutivos ingresados en el Departamento Cardiovascular del Hospital Universitario Gemelli (*Fonda-*

zione Policlinico Universitario «Agostino Gemelli» IRCCS) entre 2012 y 2018 con un diagnóstico de síndrome de *tako-tsubo* según los criterios diagnósticos internacionales¹. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con infarto de miocardio previo, con un tiempo de inicio de los síntomas >12 h, preexistencia de miocardiopatía estructural (hipertrófica, dilatada, arritmógena, no compactada) o cualquier valvulopatía cardíaca clínicamente relevante, pacientes con marcapasos, en tratamiento crónico con fármacos que afectan al intervalo QT o cualquier tipo de síndrome congénito del QT largo u otras canalopatías cardíacas.

En función de la aparición de AV subagudas en el electrocardiograma (ECG) del registro de telemetría continua durante la hospitalización, se clasificó a la población en 2 grupos: a) con AV, y b) sin AV. Los eventos de AV incluyen cualquiera de los siguientes: FV, TV polimórfica, TV monomórfica sostenida (AV potencialmente mortales), TV no sostenida y 2.000 o más extrasístoles ventriculares dentro de un periodo de 24 h de control por telemetría (AV que no son potencialmente mortales), tal y como se definen en otro apartado¹⁶. Las AV subagudas se diferenciaron de las registradas durante las primeras 48 h del ingreso (AV agudas).

Se revisaron las historias clínicas de cada paciente para obtener las características clínicas, la medicación, datos de los análisis de sangre, datos del ECG y los parámetros ecocardiográficos en el ingreso. Se hicieron análisis de sangre y un ECG 48 h después del ingreso, en la fase subaguda. También se obtuvieron datos de angiografía coronaria y ventriculografía. El diagrama de flujo del estudio se muestra en la [figura 1](#).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión y el comité de ética del Hospital Universitario Gemelli (*Fondazione Policlinico Universitario «Agostino Gemelli» IRCCS*). El estudio cumple las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron el consentimiento informado por escrito.

Análisis de los datos del electrocardiograma habitual y la monitorización continua del ritmo cardíaco

Se registró un ECG ordinario de 12 derivaciones en reposo (25 mm/s, 1 mV/10 mm) de todos los pacientes en el momento del ingreso y al cabo de 48 h con un electrocardiógrafo en reposo ELI 280 (Welch Allyn, Estados Unidos). Se utilizaron los trazados del ECG para evaluar el ritmo cardíaco, las conducciones auriculoventricular e intraventricular, cualquier desviación del segmento ST y la repolarización ventricular. Dos cardiólogos desconocedores del tratamiento se encargaron de anotar a mano todas las mediciones del ECG de 12 derivaciones. Se calculó el coeficiente de correlación intraclass para cada parámetro. Se promediaron los datos del ECG utilizando 5 latidos consecutivos durante el ritmo sinusal o 10 latidos consecutivos durante la fibrilación auricular.

La elevación del segmento ST se definió como una desviación ascendente $\geq 0,1$ mV (excepto en V_2 - V_3 , donde se consideró $\geq 0,15$ mV) desde el punto J en 2 o más derivaciones contiguas. El segmento ST bajo se definió como una desviación descendente desde el punto J en 2 o más derivaciones contiguas de por lo menos $-0,05$ mV en las derivaciones V_2 y V_3 y $-0,1$ mV en todas las demás derivaciones. La inversión de la onda T se definió como una amplitud de la onda T inferior a $-0,1$ mV. Cuando no se pudo identificar fácilmente el punto J, se utilizó la línea isoelectrónica siguiente entre la onda T y la onda P como marcador de referencia¹⁷. La elevación persistente del segmento ST se definió como una elevación del

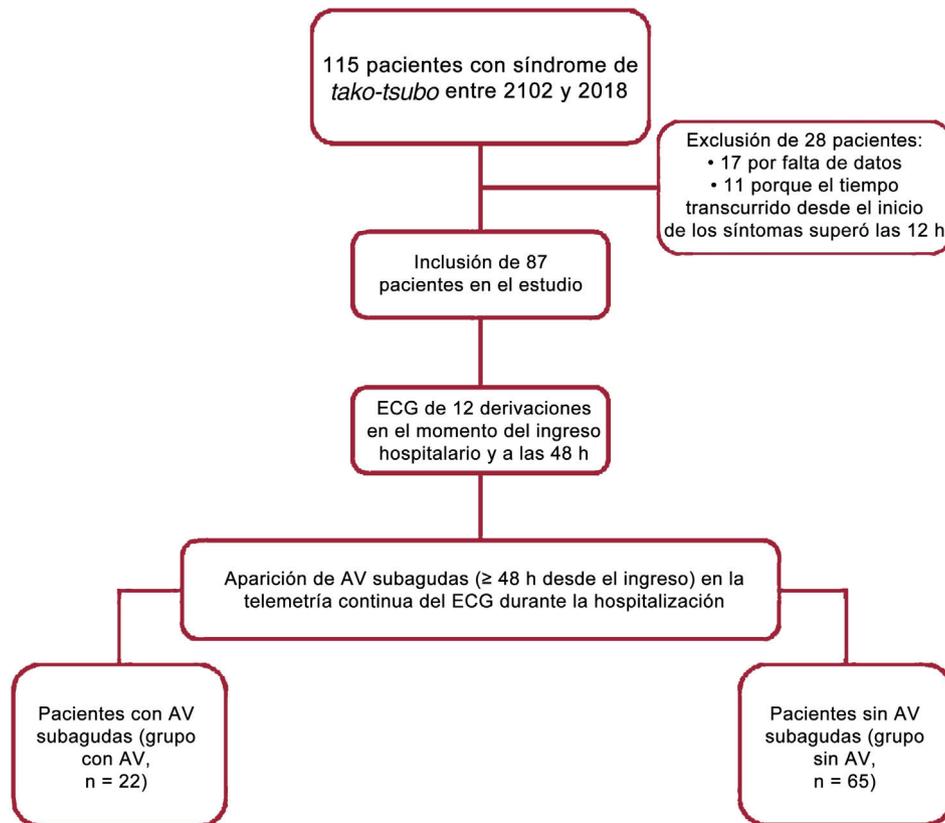


Figura 1. Esquema del estudio. AV: arritmias ventriculares; ECG: electrocardiograma.

segmento ST en el ECG a las 48 h, con una resolución $\leq 50\%$ comparado con el ECG de referencia en el momento del ingreso.

Se evaluaron los intervalos QT en cada una de las 12 derivaciones, medidos desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T en la línea isoelectrónica para cada paciente¹⁷. Las ondas T < 1 mm de amplitud no se midieron, dada la incertidumbre intrínseca. También se computó la dispersión del QT para cada registro del ECG ordinario como la diferencia entre el intervalo QT más largo y el más corto¹⁷. Además, se midieron los intervalos JT pico en las 12 derivaciones desde el final del complejo QRS hasta la cúspide de la onda T (si la onda T era positiva) o hasta el nadir de la onda T (si la onda T era negativa o bifásica). Se midió el intervalo Tpeak-Tend desde la cúspide de la onda T hasta el final de la onda T. Tanto en el caso del intervalo JT como en el del intervalo Tpeak-Tend, se consideró el valor medio de las 12 derivaciones (en total), de las derivaciones precordiales (precordial) únicamente y de las derivaciones periféricas únicamente (periférico) (figura 2). La dispersión de los intervalos JT pico y Tpeak-Tend se definió como la diferencia entre el intervalo más largo y el más corto, según conviniera¹⁸. Se corrigieron todos los intervalos de repolarización por la frecuencia cardíaca con la fórmula de Bazett, tal como se explica en otro apartado¹⁸.

Durante el periodo de hospitalización se registró la monitorización por telemetría continua del ECG de 3 derivaciones (aVF, V₃, V₅), que se empezó tras el diagnóstico de síndrome de *tako-tsubo* y después se mantuvo hasta el alta hospitalaria. Estos datos se utilizaron para identificar y cuantificar los eventos de AV.

Angiografía coronaria y ventriculografía izquierda

Se hizo una angiografía coronaria a todos los pacientes para descartar la presencia de cualquier enfermedad coronaria relevante. También se hizo una ventriculografía izquierda para

caracterizar las variantes de *tako-tsubo*, tal como se explica en otro apartado¹.

Ecocardiografía transtorácica

Tras la angiografía coronaria, se hizo una ecocardiografía transtorácica a todos los pacientes con un sistema Toshiba Artida, equipado con un transductor de 3,5 MHz de disposición fásica. La ecocardiografía incluyó: cuantificación del volumen del ventrículo izquierdo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), evaluación de la movilidad parietal, evaluación de la función diastólica mitral, evaluación de cualquier alteración valvular, evaluación del espacio pericárdico y estimación de la presión de la arteria pulmonar sistólica, todo según las recomendaciones actuales¹⁹.

Análisis estadístico

Se analizaron la distribución normal de todos los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] cuando proceda; las variables categóricas se expresan como porcentajes. Se utilizó una prueba paramétrica (t de Student) o no paramétrica (prueba de la U de Mann-Whitney, prueba de la χ^2) para evaluar la significación estadística de las comparaciones entre grupos si procedía. Se hicieron análisis de correlación con el método del coeficiente de correlación de Pearson.

Se utilizó un análisis de regresión logística binaria multivariante para identificar predictores de las AV subagudas y la mortalidad durante la hospitalización. En el modelo multivariante solo se incluyeron variables objetivas con significación estadística tras el análisis univariante. Se evaluó la modificación del efecto por cada covariable y se probó si al incluir el término interacción en el modelo logístico multivariante cambiaba de manera significativa

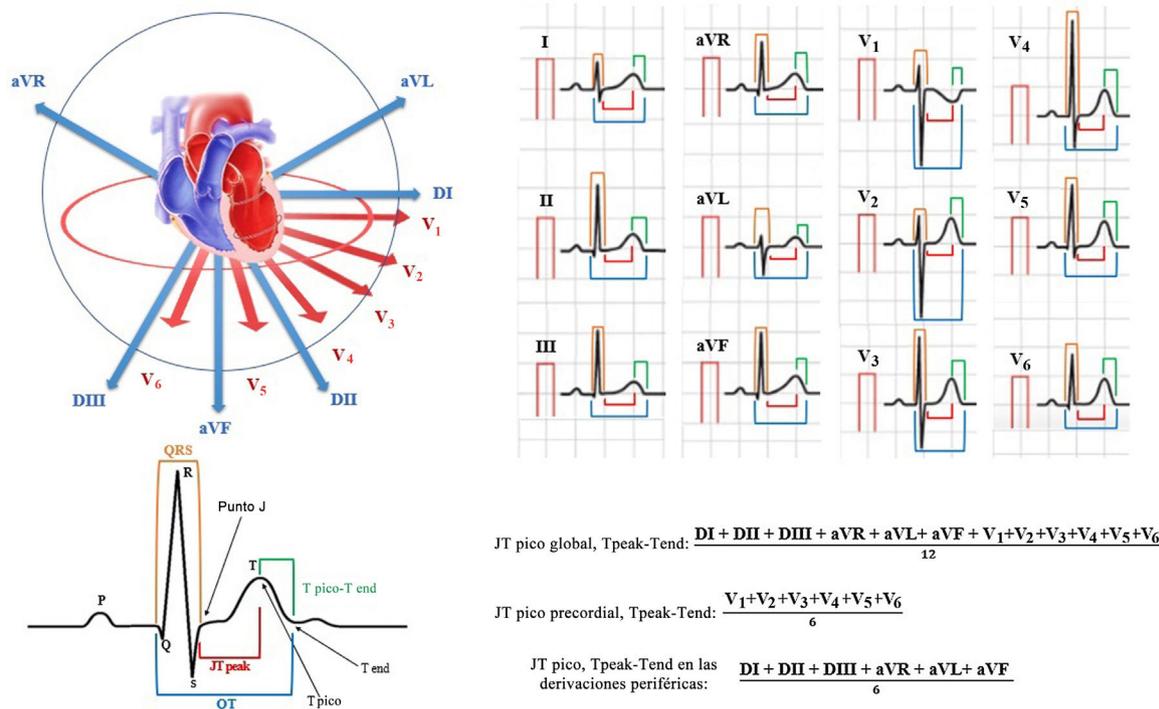


Figura 2. Medición de los índices de repolarización electrocardiográfica. Las 12 derivaciones del ECG se muestran en los planos sagital y coronal (imagen superior izquierda), con una representación esquemática de los intervalos de repolarización (imagen inferior izquierda) y su medición en las 12 derivaciones, con una descripción de lo que constituye un valor «global», «precordial» y «periférico».

la probabilidad logarítmica del modelo aplicando regresión logística gradual. Los coeficientes obtenidos de la regresión logística se expresaron en términos de *odds ratio* y sus intervalos de confianza del 95%.

Se utilizaron curvas de eficacia diagnóstica (curvas ROC) para evaluar la sensibilidad, la especificidad y los valores umbral de los distintos parámetros electrocardiográficos en la predicción de AV subagudas. El valor umbral óptimo se definió como el que producía el índice de Youden máximo ([sensibilidad + especificidad - 1] máx.) o la mejor combinación de sensibilidad y especificidad²⁰. Se compararon las áreas bajo la curva con la prueba Z y con el *software* estadístico MedCalc v 17.2 (MedCalc Software, Bélgica).

Todas las pruebas fueron bilaterales y la significación estadística se estableció en $p < 0,05$. El análisis estadístico se hizo con el *software* SPSS v23.0 (IBM Corp, Estados Unidos).

RESULTADOS

Resultados descriptivos en la población general

La población del estudio contó con 87 pacientes con síndrome de *tako-tsubo* confirmado (edad, 72 ± 12 años; el 92% mujeres). En la *tabla 1* se muestran los datos clínicos iniciales y en la *tabla 1 del material adicional*, los datos analíticos. La FEVI promedio fue del $46 \pm 10\%$ en el ingreso, con un valor de FEVI $\leq 45\%$ en 35 pacientes (40%). Durante la fase aguda, se produjeron arritmias cardiacas en 25 pacientes (29%): se detectaron arritmias supraventriculares (fibrilación auricular, aleteo auricular o taquicardia supraventricular) en 11 pacientes (13%), mientras que ocurrieron eventos de AV en 14 (16%) (1 paciente con TV polimórfica, 1 con TV monomórfica sostenida y 12 con 2.000 o más extrasístoles ventriculares en 24 h).

Durante una mediana de 8 [5-14] días de hospitalización, se documentaron AV subagudas (≥ 48 h desde el momento del ingreso) en 22 pacientes (25%), tras una mediana de 91 [75-149] h desde el

momento del ingreso; 5 pacientes (6%) sufrieron AV potencialmente mortales (1 FV, 1 TV polimórfica y 3 TV monomórfica sostenida) y 17 (19%), AV potencialmente no mortales (6 con TV no sostenida y 11 con 2.000 o más extrasístoles ventriculares en 24 h).

En el total de la población, la media de frecuencia cardiaca en el momento del ingreso fue de 88 ± 21 lpm y se redujo considerablemente a las 48 h hasta los 75 ± 18 lpm ($p = 0,001$). El intervalo QTc fue de 450 ± 48 ms, el intervalo JT pico global corregido fue de 232 ± 40 ms, el intervalo JT pico precordial considerablemente a las 48 h (470 ± 38 ms, $p = 0,04$ y 251 ± 38 ms, $p = 0,001$). El Tpeak-Tend global corregido no cambió significativamente entre el ECG en el momento del ingreso y el de 48 h después (107 ± 26 frente a 103 ± 26 ms; $p = 0,863$). Todas las mediciones electrocardiográficas en el momento del ingreso y a las 48 h se presentan en las *tablas 2 y 3 del material adicional*. El coeficiente de correlación intraclase fue superior a 0,90 para cada parámetro, con una media de 1 ± 2 derivaciones del ECG por paciente no disponibles para los análisis debido a la incertidumbre intrínseca. Los datos de la angiografía coronaria y la ecocardiografía también se resumen en la *tabla 4 del material adicional*.

La mortalidad hospitalaria afectó a 6 pacientes: 3 en relación con *shock* séptico, 1 con FV resistente, 1 por *shock* cardiogénico y 1 tras sufrir rotura cardiaca de la pared libre (*tabla 5 del material adicional*). En el momento del ingreso, ninguno de los parámetros del ECG era estadísticamente distinto entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron durante la hospitalización. No obstante, a las 48 h del ingreso, la frecuencia cardiaca fue considerablemente mayor en los primeros (94 ± 16 lpm) que en los últimos (72 ± 18 lpm; $p = 0,004$) (*figura 1A del material adicional*), con una correlación moderada con la FEVI (el $34\% \pm 11\%$ en los que fallecieron frente al $47\% \pm 10\%$ de los supervivientes, $p = 0,006$; $r = -0,373$; $p = 0,004$) (*figuras 1B,C del material adicional*). Ningún otro parámetro del ECG mostró diferencias significativas entre los 2 grupos. Los datos sobre las complicaciones clínicas durante la hospitalización se resumen en la *tabla 6 del material adicional*.

Tabla 1

Características de la población del estudio y comparación entre los grupos con y sin AV al ingreso

	Todos los pacientes (n=87)	Grupo con AV (n=22)	Grupo sin AV (n=65)	p
<i>VARIABLES CLÍNICAS</i>				
Mujeres	80 (92)	21 (96)	59 (91)	0,511
Edad (años)	72 ± 12	72 ± 10	72 ± 14	0,974
Hipertensión	60 (69)	14 (64)	46 (71)	0,671
Diabetes	27 (31)	9 (41)	18 (21)	0,270
Hipercolesterolemia	45 (52)	9 (41)	36 (55)	0,361
Tabaquismo	28 (32)	8 (36)	20 (31)	0,763
Síndrome de <i>tako-tsubo</i> previo	5 (6)	2 (9)	3 (5)	0,421
Antecedentes familiares de MSC	1 (1)	1 (4)	0	1,000
EPOC	30 (34)	9 (41)	21 (32)	0,352
Trastornos psiquiátricos	39 (45)	12 (54)	27 (41)	0,312
Trastornos neurológicos	3 (3)	2 (9)	1 (1)	0,084
Dolor torácico	59 (68)	12 (54)	47 (72)	0,186
Clase III-IV de la NYHA	43 (49)	17 (77)*	26 (40)*	0,003*
Síncope	19 (22)	3 (14)	16 (25)	0,378
Palpitaciones	10 (11)	3 (14)	7 (11)	0,572
Acontecimiento estresante desencadenante	43 (49)	11 (50)	32 (49)	1,000
Acontecimiento físico estresante	26 (30)	8 (36)	18 (28)	0,435
Acontecimiento psicológico estresante	24 (28)	4 (18)	20 (31)	0,408
Presión arterial sistólica (mmHg)	129 ± 27	113 ± 22	131 ± 30	0,112
Presión arterial diastólica (mmHg)	78 ± 15	72 ± 18	80 ± 12	0,621
<i>MEDICACIÓN INICIADA EN EL MOMENTO DEL INGRESO</i>				
Bloqueadores beta	66 (76)	18 (80)	48 (74)	0,784
Amiodarona	3 (4)	2 (11)	1 (1)	0,093
IECA/ARA-II	70 (80)	17 (79)	53 (81)	0,875
Diuréticos	36 (41)	10 (45)	26 (40)	0,778
Nitroglicerina	14 (16)	4 (17)	10 (15)	0,890
Levosimendán	2 (2)	1 (4)	1 (1)	0,416

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AV: arritmias ventriculares; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MSC: muerte súbita cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* Comparaciones estadísticamente significativas.

Comparación entre los grupos con y sin arritmia ventricular

Los parámetros del ECG en el momento del ingreso no fueron distintos entre los grupos con y sin AV. No obstante, a las 48 h tanto los valores del QTc como del intervalo Tpeak-Tend corregido (total, precordial y periférico) fueron considerablemente más altos en el grupo con AV que en el grupo sin AV (todas las comparaciones, $p < 0,05$) (figura 3A,C, figura 3 del material adicional y tabla 3 del material adicional). Además, la comparación entre los intervalos del ECG en el momento del ingreso y a las 48 h mostró que, aunque los valores del intervalo QTc y JT pico corregido aumentaron en ambos grupos, los intervalos Tpeak-Tend corregidos (de las derivaciones total, precordiales y periféricas) solo se prolongaron en el grupo con AV (todas las comparaciones, $p < 0,05$) (figura 3 y tabla 2). Los valores de la frecuencia cardíaca disminuyeron de modo considerable en el grupo sin AV entre el ECG al ingreso y el de 48 h después (85 ± 16 frente a 73 ± 18 lpm; $p = 0,001$). Al contrario, esta disminución de la frecuencia cardíaca no fue estadísticamente significativa en el grupo con AV (91 ± 28 frente a 83 ± 17 lpm; $p = 0,101$). No se observaron diferencias entre los grupos con y sin AV en lo que respecta a la elevación persistente del segmento ST a las 48 h (7 [32%] y 17 pacientes [26%]; $p = 0,801$). Todas las mediciones electrocardiográficas y comparaciones entre el ECG al ingreso y el de 48 h después de los grupos con y sin AV se presentan en la tabla 2 (véase también las tablas 2 y 3 del material adicional).

Entre las variables clínicas, las AV agudas fueron considerablemente más frecuentes en el grupo con AV que en el grupo sin AV (11 pacientes [50%] frente a 3 [5%]; $p = 0,001$), y siempre se tuvieron en cuenta las AV agudas potencialmente mortales (2 pacientes [9%] frente a 0; $p = 0,04$) y las potencialmente no mortales (9 pacientes [41%] frente a 3 [5%]; $p = 0,001$). Al contrario, las arritmias supraventriculares no difirieron entre los 2 grupos durante las fases aguda (3 pacientes [14%] frente a 8 [12%]; $p = 0,871$) y subaguda (6 pacientes [27%] frente a 16 [24,5%]; $p = 0,804$). La prevalencia de la clase III-IV de la *New York Heart Association* en el momento del ingreso también fue considerablemente mayor en el grupo con AV que en el grupo sin AV ($p = 0,003$), aunque ello no se relacionó con diferencias significativas en los valores de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (13.982 ± 35.450 frente a 4.847 ± 5.241 pg/ml; $p = 0,174$), FEVI ($44 \pm 10\%$ frente a $47 \pm 8\%$; $p = 0,789$) o disfunción diastólica (al menos de segundo grado según las recomendaciones actuales¹⁹: 9 de 43 pacientes [21%] frente a 14 de 44 [32%]; $p = 0,681$).

Los valores de potasio sérico al ingreso y a las 48 h fueron inferiores en el grupo con AV que en el grupo sin AV (al ingreso, $3,5 \pm 0,4$ frente a $3,9 \pm 0,4$ mmol/l; $p = 0,02$; a las 48 h, $3,3 \pm 0,4$ frente a $3,9 \pm 0,5$ mmol/l; $p = 0,003$) (tabla 1 del material adicional). La concentración sérica de potasio mostró cierta correlación negativa con la prolongación del intervalo Tpeak-Tend global corregido ($r = -0,374$; $p = 0,004$). En la tabla 1 se muestran más comparaciones de

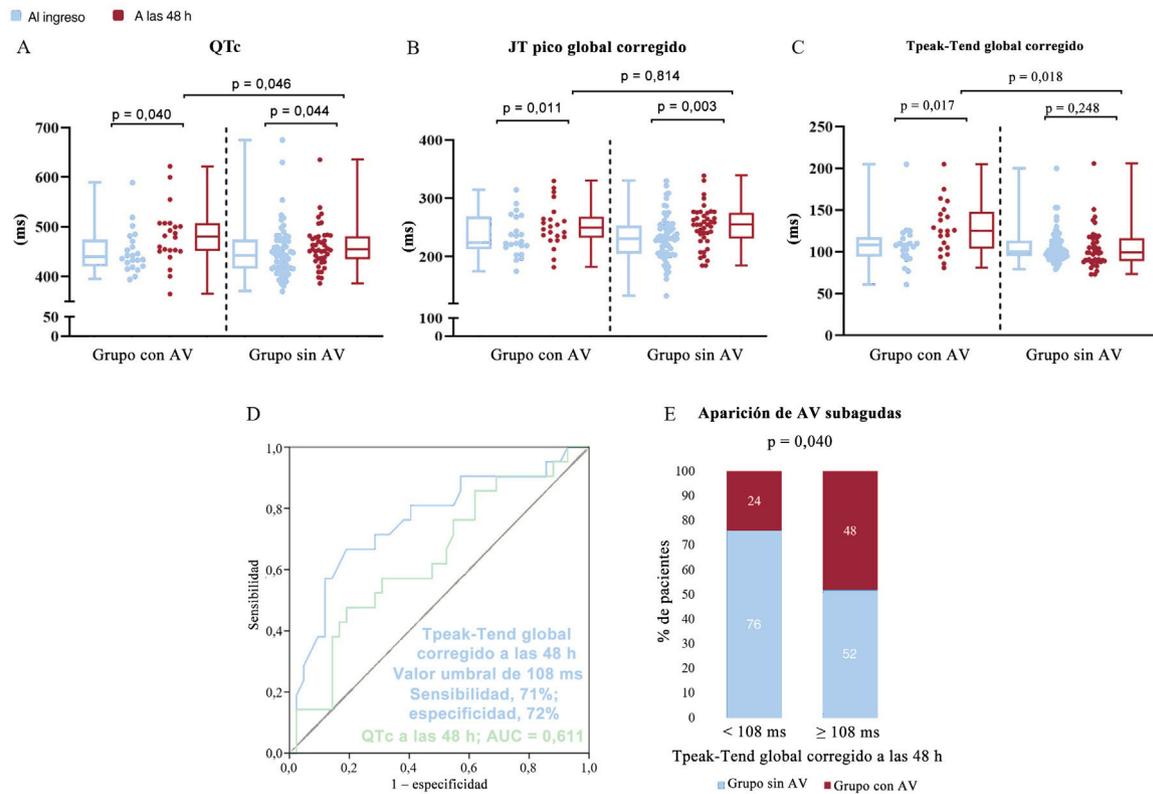


Figura 3. Diferencias de los parámetros de repolarización electrocardiográfica entre el grupo con y sin AV. A: comparación entre el QTc al ingreso (en azul) y a las 48 h (en rojo) en los grupos con y sin AV y comparación entre los 2 valores al cabo de 48 h. B: las mismas comparaciones que en A y B con el intervalo JT pico global corregido. C: las mismas comparaciones que en A y B con el intervalo Tpeak-Tend global corregido a las 48 h. D: curvas ROC del intervalo QTc y el intervalo Tpeak-Tend global corregido a las 48 h. E: distribución de las AV subagudas según el valor umbral de 108 ms para el intervalo Tpeak-Tend global corregido a las 48 h. AUC: área bajo la curva; AV: arritmias ventriculares; QTc: intervalo QT corregido. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

otros parámetros clínicos, analíticos y de imagen (véase también las tablas 1 y 4 del material adicional).

Predictores independientes de las arritmias ventriculares subagudas

El análisis univariante de regresión logística (tabla 3A) puso de relieve que la clase III-IV de la *New York Heart Association* en el momento del ingreso, el intervalo QTc a las 48 h, el intervalo Tpeak-Tend global corregido a las 48 h y el derrame pericárdico en el momento del ingreso eran posibles predictores de sufrir AV subagudas. El análisis multivariante (tabla 3B) también confirmó el

intervalo Tpeak-Tend global corregido a las 48 h como único predictor independiente de sufrir AV subagudas.

Los análisis sobre eficacia diagnóstica (curva ROC) de los parámetros de repolarización mostraron que el intervalo Tpeak-Tend global corregido a las 48 h proporcionaba una área bajo la curva considerablemente mayor (0,740) comparado con el intervalo QTc a las 48 h (0,611) (prueba Z, $p = 0,04$) (figura 3D). Un valor umbral del intervalo Tpeak-Tend global corregido a las 48 h de 108 ms mostró la mejor combinación de sensibilidad (71%) y especificidad (72%). El 48% de los pacientes con intervalo Tpeak-Tend global corregido > 108 ms sufrió AV subagudas y también el 24% de los pacientes con valores < 108 ms ($p = 0,04$) (figura 3E).

Tabla 2

Comparación entre los parámetros del ECG al ingreso y 48 h después entre los grupos con y sin AV

Variables	Grupo con AV (n=22)			Grupo sin AV (n=65)		
	Al ingreso	A las 48 h	p	Al ingreso	A las 48 h	p
Frecuencia cardiaca (lpm)	91 ± 28	83 ± 17	0,101	85 ± 16*	73 ± 18*	0,001*
QTc (ms)	452 ± 50*	480 ± 40*	0,040*	449 ± 63*	460 ± 36*	0,046*
Tpeak-Tend global corregido (ms)	107 ± 30*	128 ± 24*	0,017*	106 ± 22	100 ± 26	0,248
Tpeak-Tend precordial corregido (ms)	111 ± 35*	128 ± 36*	0,040*	109 ± 21	104 ± 22	0,460
Tpeak-Tend electrocardiográfico corregido (ms)	107 ± 29*	122 ± 34*	0,042*	106 ± 22	97 ± 20	0,162
Valor máximo del intervalo JT global corregido (ms)	235 ± 35*	253 ± 34*	0,011*	232 ± 58*	250 ± 40*	0,003*
Valor máximo del intervalo JT precordial corregido (ms)	231 ± 37*	254 ± 42*	0,001*	228 ± 53*	249 ± 35*	0,014*
Valor máximo del intervalo JT electrocardiográfico corregido (ms)	238 ± 37*	256 ± 46*	0,009*	231 ± 43*	254 ± 35*	0,001*

AV: arritmias ventriculares; QTc: intervalo QT corregido.

* Comparaciones estadísticamente significativas.

Los valores expresan media ± desviación estándar.

Tabla 3

Análisis de regresión de los predictores independientes de la aparición de AV subagudas. Análisis univariante y análisis multivariante

	OR	IC95%	p
<i>Análisis univariante</i>			
Clase III-IV de la NYHA al ingreso	5,1	1,67-15,53	0,004*
Potasio sérico al ingreso	1,75	0,81-7,76	0,081
Potasio sérico a las 48 h	1,89	0,89-3,52	0,070
Número de leucocitos al ingreso	2,1	0,90-4,76	0,111
Número de leucocitos a las 48 h	2,4	0,87-5,12	0,234
FEVI al ingreso	2,8	0,74-7,61	0,152
Derrame pericárdico al ingreso	4,00	2,65-7,20	0,026*
QTc a las 48 h	1,01	1,001-1,026	0,040*
Tpeak-Tend global corregido a las 48 h	1,03	1,010-1,056	0,020*
Tpeak-Tend precordial corregido a las 48 h	1,02	1,000-1,041	0,054
Tpeak-Tend periférico corregido a las 48 h	1,02	1,000-1,043	0,058
<i>Análisis multivariante</i>			
Clase III-IV de la NYHA al ingreso	4,12	0,93-18,11	0,061
Derrame pericárdico al ingreso	1,81	0,32-10,10	0,494
QTc a las 48 h	0,98	0,96-1,004	0,113
Tpeak-Tend global corregido a las 48 h	1,07	1,014-1,118	0,011*

AV: arritmias ventriculares; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; QTc: intervalo QT corregido.

* Estadísticamente significativo.

Arritmias ventriculares y mortalidad durante la hospitalización

La mortalidad fue considerablemente mayor en el grupo con AV que en el grupo sin AV ($n = 4$ [18%] frente a $n = 2$ [3%]; $p = 0,03$). En otros análisis se observó que en estos pacientes no había diferencias significativas entre las AV subagudas potencialmente mortales y las potencialmente no mortales (1 paciente con FV [20%] frente a 3 con TV no sostenida [17,6%]; $p = 1,0$) (véase también la [tabla 5 del material adicional](#)). Las AV subagudas produjeron una *odds ratio* de 7,01 tras el análisis univariante de regresión logística (intervalo de confianza del 95%, 1,1-41,3; $p = 0,032$). Las AV agudas (dentro de las primeras 48 h) no difirieron considerablemente entre los que fallecieron y los supervivientes (2 pacientes [33%] frente a 12 [15%]; $p = 0,246$).

Otras complicaciones relevantes durante la hospitalización fueron parecidas entre los grupos con y sin AV ([tabla 6 del material adicional](#)).

DISCUSIÓN

Los principales resultados de este estudio muestran que las alteraciones en la repolarización detectadas en la prolongación anómala del intervalo Tpeak-Tend global corregido a las 48 h del ingreso se relacionan de forma independiente con los eventos de AV subagudas (tras las primeras 48 h del ingreso) en pacientes ingresados con síndrome de *tako-tsubo* ([figura 4](#)). Además, parece que las AV subagudas serían un marcador pronóstico importante, ya que se relacionaron con una mortalidad hospitalaria considerablemente mayor, lo cual no se observó en los pacientes que solo sufrieron AV agudas (durante las primeras 48 h del ingreso). Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en el que se ha visto que el intervalo Tpeak-Tend global corregido, medido desde el valor medio de las derivaciones frontal y precordial del ECG, predice el riesgo de sufrir AV durante la fase subaguda del síndrome de *tako-tsubo*.

Las alteraciones dinámicas en la repolarización cardiaca son una característica del síndrome de *tako-tsubo* durante la hospitalización que puede reflejar el riesgo subyacente de arritmia. En realidad, se han estudiado varios parámetros electrocardiográficos para evaluar su posible importancia en la estratificación del riesgo

de sufrir AV. No obstante, los resultados de los parámetros del ECG para este propósito son poco concluyentes⁶⁻¹², lo que apunta a características específicas que justifican un mayor esfuerzo de investigación. Los resultados de este estudio encajan en el contexto de las nuevas estrategias basadas en el ECG para estratificar el riesgo de las AV subagudas en los pacientes con síndrome de *tako-tsubo*, una cuestión todavía sin resolver. Además, en el presente estudio, las AV subagudas, tanto las potencialmente mortales como las potencialmente no mortales, se relacionaron con un aumento de la mortalidad hospitalaria que no se observó en las AV agudas. Esto último destaca la importancia de las alteraciones del ritmo 2 días después del inicio del síndrome y subrayan la pertinencia de los registros de telemetría durante la hospitalización, que no se limitan a las primeras 48 h²¹.

En general, estos resultados proporcionan nuevos puntos de vista pronósticos en los resultados clínicos en este subgrupo de pacientes, que actualmente son limitados y dependen únicamente de variables clínicas como los factores desencadenantes, la edad, el sexo masculino, la presencia de diabetes mellitus, la FEVI, la presión arterial y la frecuencia cardiaca en el momento del ingreso, incluidas en la reciente puntuación pronóstica de la escala InterTAK²².

En pacientes con síndrome de *tako-tsubo*, los estudios de resonancia magnética cardiaca han descrito una correlación dinámica entre las alteraciones transparietales y regionales de la repolarización y el edema miocárdico transitorio, que se superponen con anomalías regionales en la movilidad de la pared. Curiosamente, también se ha descrito una evolución temporal paralela, con valores máximos 48 h después del ingreso (fase subaguda)²³⁻²⁶, en ausencia de signos ventriculares de cicatrización^{27,28}. Estos resultados básicos han allanado el camino a la hipótesis de que el mecanismo más probable de las AV subagudas en esta población es la reentrada, potencialmente en torno a un bloqueo intraventricular funcional inducido por los gradientes de repolarización apicobasales ventriculares, transparietales e interventriculares retrasados y dispersos en el contexto de un miocardio edematoso. Sin embargo, una repolarización retrasada también puede aumentar el riesgo de actividad desencadenada inducida por la posterior despolarización temprana^{5,21}. También es sabido que la inclinación de los gradientes de repolarización es mucho más arritmógena que la magnitud total de la dispersión. En consecuencia, no sorprende que los resultados en los valores del QTc, que representan la suma de los tiempos de despolarización y repolarización, no fueran lo bastante específicos para cuantificar el grado de heterogeneidad en la repolarización de las regiones contiguas del corazón y, por lo tanto, mostraran limitaciones para predecir las AV subagudas en comparación con el intervalo Tpeak-Tend. Estas diferencias en la asociación entre las AV subagudas y los parámetros de repolarización basados en el ECG se basan en la idea de que la repolarización no tiene una distribución lineal en el tiempo. Así pues, el intervalo JT pico solo representa el 25% de los sitios ventriculares repolarizados, mientras que el intervalo Tpeak-Tend representa el 75% restante¹⁴. Xia et al.¹³ han corroborado estos datos con mapeo electroanatómico endoepicárdico, que también ha demostrado la contribución de ambos gradientes de repolarización transparietal y apicobasal en la génesis de la onda T y el intervalo Tpeak-Tend.

En el presente estudio, solo el intervalo Tpeak-Tend (pero no el QTc y el JT pico corregido) aumentó de manera específica entre el momento del ingreso y 48 h después en el grupo de pacientes con AV subagudas. En realidad, el intervalo Tpeak-Tend no aumentó en el mismo periodo de hospitalización en los pacientes del grupo sin AV ([tabla 2](#)). Esto refleja que el intervalo Tpeak-Tend es un mejor indicador de la dispersión en la repolarización que el intervalo JT pico (repolarización temprana) o el intervalo QT (que también incluye la duración del QRS) ([tabla 3](#)). Además, con el intervalo Tpeak-Tend global, como se propone en esta serie, puede obtenerse información más completa de la dispersión de la repolarización en lugar de limitar el análisis a una única derivación o a la media o al

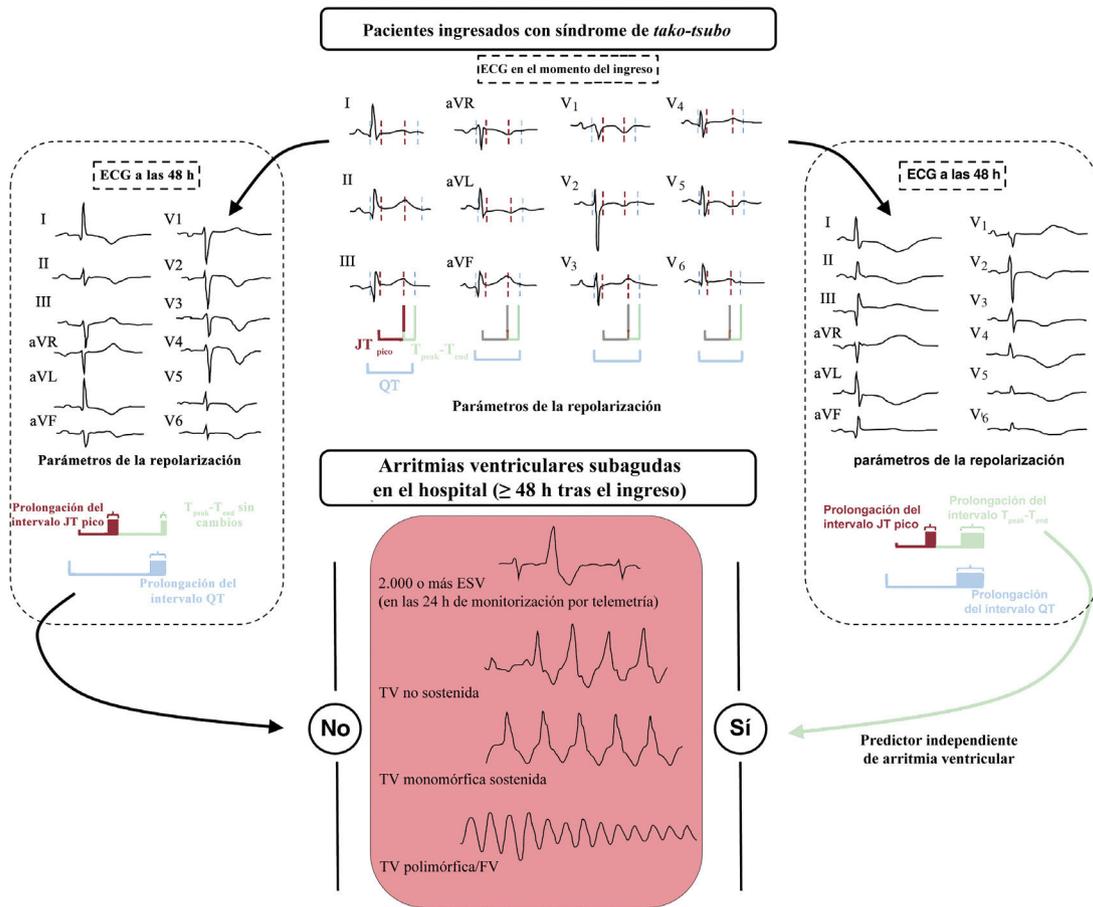


Figura 4. Figura central. Comparación de los parámetros de repolarización electrocardiográfica en los pacientes con síndrome de *tako-tsubo* entre el ECG de 12 derivaciones al ingreso y al cabo de 48 h y la correlación de la prolongación del intervalo Tpeak-Tend global corregido con la aparición de arritmias ventriculares subagudas en el hospital. ECG: electrocardiograma; ESV: extrasístoles ventriculares; FV: fibrilación ventricular; TV: taquicardia ventricular.

valor máximo en las derivaciones precordiales, tal como se ha hecho en informes previos con resultados contradictorios^{6,7,10,29}.

En teoría, medir el intervalo Tpeak-Tend en un pequeño número de derivaciones (p. ej., derivaciones precordiales) puede ser aceptable en el contexto de algunos sustratos tales como el tracto de salida ventricular en el síndrome de Brugada³⁰. No obstante, la complejidad de las alteraciones en la repolarización en el síndrome de *tako-tsubo* requeriría un enfoque de muestreo más completo en el que se utilizaran las 12 derivaciones. Los datos muestran que solo el valor medio del intervalo Tpeak-Tend en las 12 derivaciones, no solo en las precordiales o las periféricas, tuvo significación estadística como predictor independiente de aparición de AV subagudas en el análisis multivariante (tabla 3).

También se propone utilizar un valor umbral del intervalo Tpeak-Tend global corregido de 108 ms para identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir AV subagudas. Curiosamente, este valor coincide prácticamente con otras enfermedades que comparten elementos fisiopatológicos con el síndrome de *tako-tsubo*. Así pues, se han comunicado valores umbral de 106,3 ms para la insuficiencia cardíaca y 109,6 ms para la cardiopatía isquémica, por encima de los cuales hay un mayor riesgo de sufrir AV potencialmente mortales¹⁵.

Limitaciones

El estudio tiene algunas limitaciones. Primero, los relativamente reducidos tamaño de la población del estudio y número de eventos de AV influyeron en la potencia estadística, aunque los

resultados coinciden con los ya observados en un metanálisis que incluye otros contextos clínicos¹⁵. Asimismo, el reducido número de decesos (el 50% debidos a causas no cardíacas) dificulta extraer conclusiones sobre la relación entre las AV subagudas y la mortalidad hospitalaria. Segundo, no fue posible hacer diariamente un ECG de 12 derivaciones durante la hospitalización, lo que limita la reconstrucción de toda la tendencia dinámica de los parámetros electrocardiográficos de repolarización en esta población, aunque se ha observado que los principales cambios en el tiempo de repolarización según el ECG ocurren en las primeras 48 h²¹. Tercero, identificar la compensación de la onda T (para los intervalos QT y Tpeak-Tend) puede ser complicado cuando la morfología de la onda T es plana o multifásica. No obstante, se ha utilizado un método validado recientemente, basado en estudios experimentales, para que sea coherente entre los casos^{18,30}.

Por último, solo se dispuso de los datos de la resonancia magnética cardíaca de 19 de los 87 pacientes (21%), lo cual no permitió hacer otro análisis de correlación entre el edema inflamatorio y las alteraciones en la repolarización.

CONCLUSIONES

En pacientes con síndrome de *tako-tsubo*, la prolongación anómala del intervalo Tpeak-Tend global y corregido puede ser un predictor eficaz de la aparición de eventos de AV subaguda tras las primeras 48 h del ingreso en el hospital. Este enfoque de fácil acceso basado en el ECG fue superior al intervalo QTc utilizado más a menudo.

FINANCIACIÓN

Este estudio no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro. G. La Rosa recibió financiación parcial de un programa de becas entre el CNIC y la Asociación del Ritmo Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

G. La Rosa y G. Pelargonio contribuyeron por igual en el artículo. G. La Rosa dirigió los análisis estadísticos y redactó el artículo. G. Pelargonio se hizo cargo del diseño del estudio y es responsable del contenido total como garante. M.L. Narducci, G. Pinnacchio, G. Bencardino, F. Perna, F. Follesa, L. Galiuto y F. Crea contribuyeron sustancialmente a la idea y el diseño del estudio. Todos los autores contribuyeron sustancialmente en la obtención de los datos y su análisis o interpretación. Todos los autores hicieron una revisión crítica del artículo por su importante contenido intelectual y aprobaron la versión final.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El síndrome de *tako-tsubo* tiene características fisiopatológicas complejas que dificultan la identificación de medios fiables para estratificar el riesgo pronóstico. Se ha demostrado que en los registros convencionales del ECG el intervalo Tpeak-Tend refleja dispersión de los tiempos de repolarización con implicaciones pronósticas en varios contextos clínicos, como los síndromes coronarios agudos.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En los pacientes con síndrome de *tako-tsubo*, las AV subagudas se relacionan con alteraciones en la repolarización dinámica que pueden identificarse en el ECG convencional de 12 derivaciones si se utiliza el intervalo Tpeak-Tend global y corregido a las 48 h del ingreso hospitalario. Este parámetro basado en el ECG es superior al QTc clásico, que en esta población destaca el potencial arritmógeno del gradiente de dispersión de la repolarización a lo largo de los ejes cardíacos, antes que la magnitud de la heterogeneidad.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2022.11.011>

BIBLIOGRAFÍA

- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics. *Diagnostic Criteria and Pathophysiology Eur Heart J*. 2018;39:2032–2046.

- Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:874–882.
- Stiermaier T, Eitel C, Deneff S, et al. Prevalence and clinical significance of life-threatening arrhythmias in takotsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2148–2150.
- Pelargonio G, La Rosa G, Di Stasio E, et al. Ventricular arrhythmias in Takotsubo Syndrome. *J Cardiovasc Med*. 2021;22:180–189.
- Möller C, Eitel C, Thiele H, Eitel I, Stiermaier T. Ventricular arrhythmias in patients with Takotsubo syndrome. *J Arrhythm*. 2018;369–375.
- Streitner F, Hamm K, Wittstein IS, et al. Is abnormal myocardial repolarization associated with the occurrence of malignant tachyarrhythmias in Takotsubo cardiomyopathy? *Cardiol J*. 2013;20:633–638.
- Mugnai G, Vassanelli F, Pasqualin G, et al. Dynamic changes of repolarization abnormalities in takotsubo cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2015;70:225–232.
- El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, et al. Prevalence, management, and outcome of adverse rhythm disorders in takotsubo syndrome: insights from the international multicenter GEIST registry. *Heart Fail Rev*. 2020;25:505–511.
- Brown KH, Trohman RG, Madias C. Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7:331–340.
- Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced “takotsubo cardiomyopathy” from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 2003;92:230–233.
- Madias C, Fitzgibbons TP, Alsheikh-Ali AA, et al. Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2011;8:555–561.
- Jesell L, Berthon C, Messas N, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac arrest in Takotsubo cardiomyopathy: Incidence, predictive factors, and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2018;15:1171–1178.
- Xia Y, Liang Y, Kongstad O, et al. In vivo validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine. *Heart Rhythm*. 2005;2:162–169.
- Meijborg VMF, Conrath CE, Opthof T, Belterman CNW, de Bakker JMT, Coronel R. Electrocardiographic T Wave and its Relation With Ventricular Repolarization Along Major Anatomical Axes. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7:524–531.
- Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The T peak – T end interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017;14:1131–1137.
- Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *EP Eur*. 2019;21:1143–1144.
- Pentti M Rautaharju. Borys Surawicz. Leonard S Gettes, et al. on CCAC of CFHRS. AHA/ACC/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2009;119:e241–e250.
- Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 2017;19:712–721.
- Bossone E, Lyon A, Citro R, et al. Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2014;15:366–377.
- Hughes G. Youden's Index and the Weight of Evidence. *Methods Inf Med*. 2015;54:198–199.
- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup. *Outcome and Management Eur Heart J*. 2018;39:2047–2062.
- Wischnewsky MB, Candreva A, Bacchi B, et al. Prediction of short- and long-term mortality in takotsubo syndrome: the InterTAK Prognostic Score. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1469–1472.
- Perazzolo Marra M, Zorzi A, Corbetti F, et al. Apicobasal gradient of left ventricular myocardial edema underlies transient T-wave inversion and QT interval prolongation (Wellens' ECG pattern) in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013;10:70–77.
- Gasparetto N, Zorzi A, Perazzolo Marra M, et al. Atypical (mid-ventricular) Takotsubo syndrome in a survival of out-of-hospital ventricular fibrillation: Cause or consequence? *Int J Cardiol*. 2014;172:e51–e53.
- Zorzi A, Perazzolo Marra M, Migliore F, et al. Relationship between repolarization abnormalities and myocardial edema in atypical Tako-Tsubo syndrome. *J Electrocardiol*. 2013;46:348–351.
- Migliore F, Zorzi A, Perazzolo Marra M, Iliceto S, Corrado D. Myocardial edema as a substrate of electrocardiographic abnormalities and life-threatening arrhythmias in reversible ventricular dysfunction of takotsubo cardiomyopathy: Imaging evidence, presumed mechanisms, and implications for therapy. *Heart Rhythm*. 2015;12:1867–1877.
- Eitel I, Behrendt F, Schindler K, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008;29:2651–2659.
- Eitel I, Lücke C, Grothoff M, et al. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2010;20:422–431.
- Braschi A, Frascheri A, Lombardo RM, et al. Association between Tpeak-Tend/QT and major adverse cardiovascular events in patients with Takotsubo syndrome. *Acta Cardiol*. 2021;76:732–738.
- Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1828–1834.