Clase 21 – Curso SOLAECE

ECG en trastornos electrolíticos, efectos de drogas e hipotermia

Autor: Andrés Ricardo Pérez Riera, M.D.Ph.D.

Diseño de laboratorio de estudios y redacción científica – Facultad ABC de Medicina – Fundación ABC - Santo André – San Pablo – Brasil

El autor informa no tener ningún conflicto de interés con respecto a esta presentación.

Principales causas de hiperpotasemia

A) Deficiencia de eliminación renal

- Insuficiencia renal aguda y crónica (IRC).
- Enfermedad de Addison.
- Diuréticos que producen retención de potasio: espironolactona, amilorida y triamtereno.
- Hipoaldosteronismo hiporreninémico: asociado a IRC moderada: por ej., nefropatía diabética.
- Nefropatías intersticiales crónicas y uso de agentes antiinflamatorios no-hormonales.
- Captopril: por inhibición de síntesis de aldosterona.
- Heparina: por inhibición de síntesis de aldosterona.
- Ciclosporina.
- Trasplante renal.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Drepanocitosis.
- Amiloidosis.
- Mieloma múltiple.

B) Pasaje de cationes del medio intracelular al extracelular

- Acidosis: pasaje al compartimiento extracelular.
- Destrucción celular masiva: por ej., trauma extenso, quemaduras, rabdomiólisis, hemólisis, lisis celular en la quimioterapia.
- Parálisis periódica por hiperpotasemia: autosómico dominante.
- Hiperglucemia grave con hiperosmolaridad.
- Bloqueantes de receptores adrenérgicos Beta 2.
- Propranolol.
- Intoxicación digitálica masiva.
- Uso del agente anestésico succinilcolina.
- Perfusión del aminoácido arginina.

Simulación de manifestación electrocardiográfica de infarto de miocardio con supradesnivel ST (IAMEST): diagnóstico clave de hipercalemia grave

Hombre blanco de 65 años, comerciante, sufre de hipertensión y diabetes tipo 2 de larga data, hospitalizado en nuestro servicio de emergencia por malestar torácico que había comenzado una hora antes. El ECG de ingreso se muestra a continuación. La estrategia fue intervención coronaria percutánea primaria por infarto de miocardio con supradesnivel ST porque pacientes con IAMEST se benefician con una terapia de reperfusion rápida.

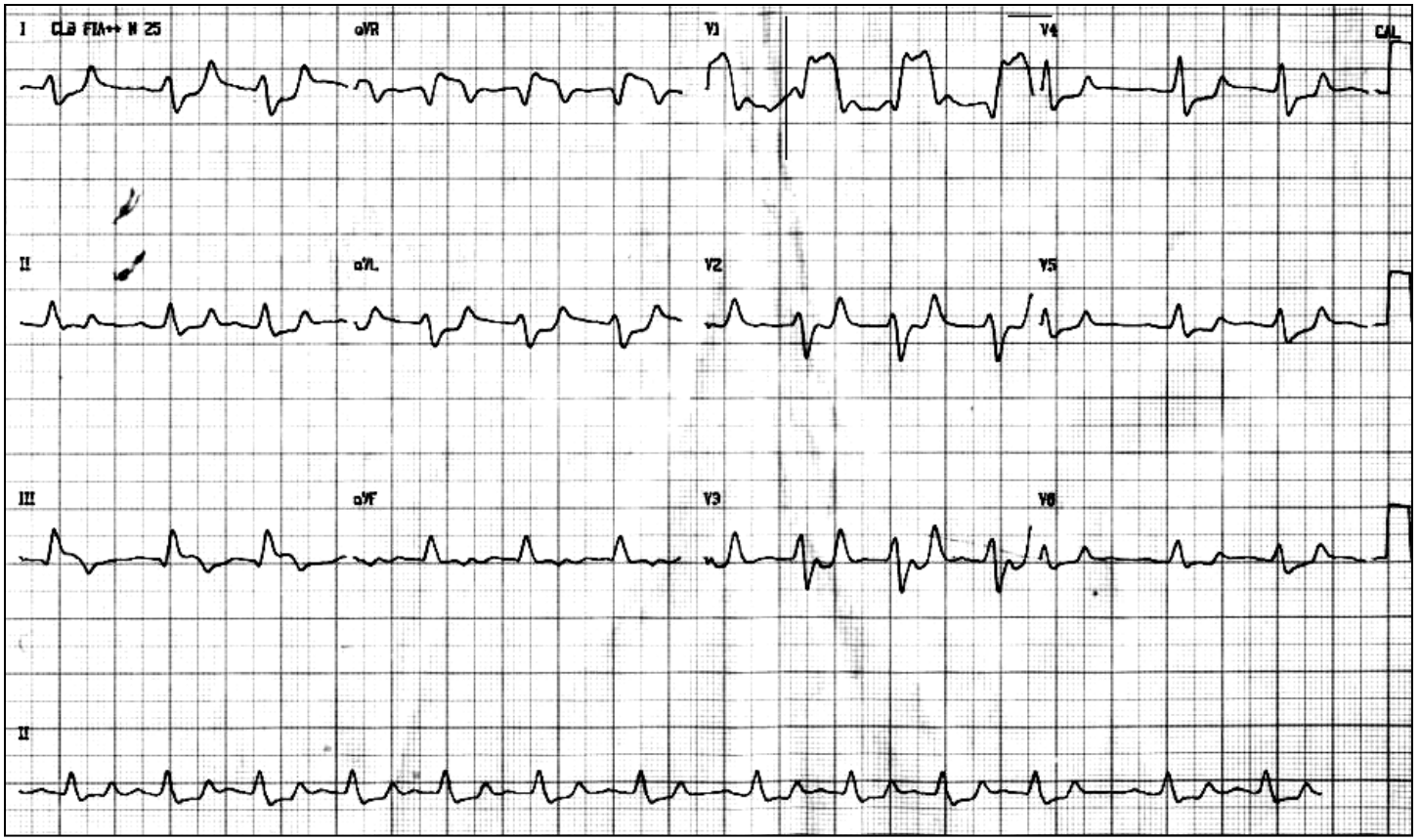
Además el paciente tenía seminoma testicular generalizado metastático e insuficiencia renal exacerbada por cateterismo cardíaco y probablemente por hipertensión y diabetes mellitus. Hubo una mejora inicial luego de diálisis, pero desafortunadamente como consecuencia de su enfermedad subyacente falleció.

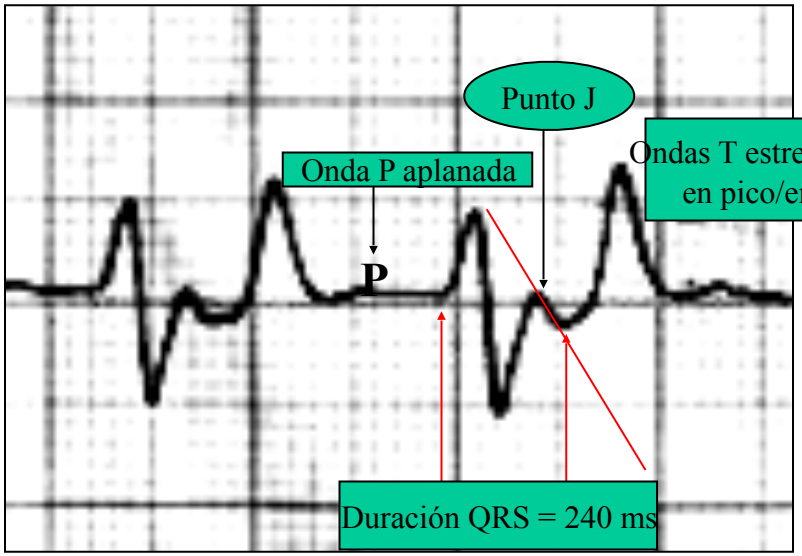
Preguntas:

¿Cuál es el diagnóstico electrocardiográfico? ¿Arteria culpable?

¿Qué podríamos esperar hallar en el cateterismo?

K^+ en suero = 7,9

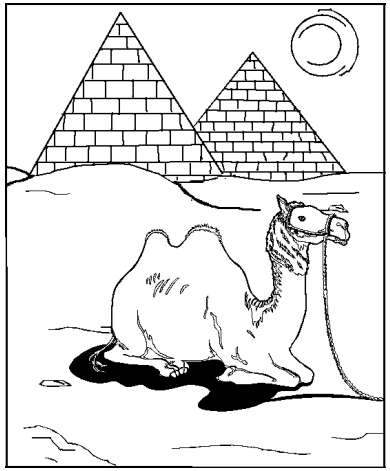


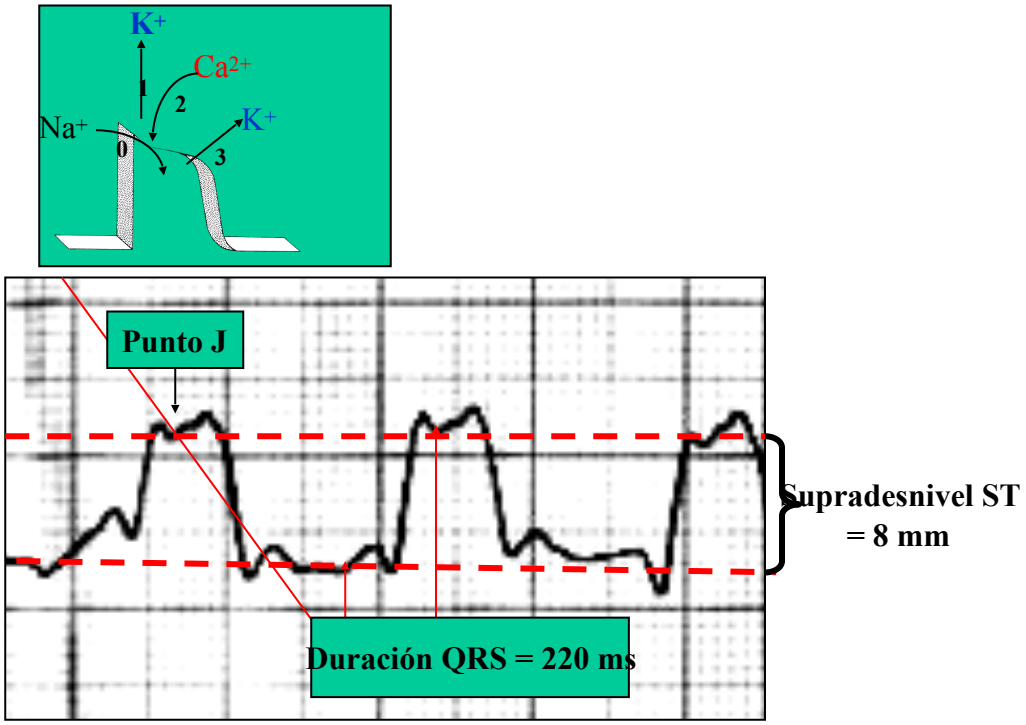


Ampliación del QRS en la porción inicial, media y terminal cuando la concentración de K^+ excede los 6,5 mEq/L.

Onda T tipo torre Eiffel

U onda T en “tienda de desierto”





Supradesnivel ST significativo: se parece al potencial de acción monofásico o fibras rápidas: "complejo de Pardee."

Harold Pardee, Nueva York, publica el primer electrocardiograma de infarto agudo de miocardio en un humano y describe onda T alta y que "comienza en un punto bastante alto en el descenso de la onda R" (Pardee 1920).

Causas de supradesnivel ST en la electrocardiografía

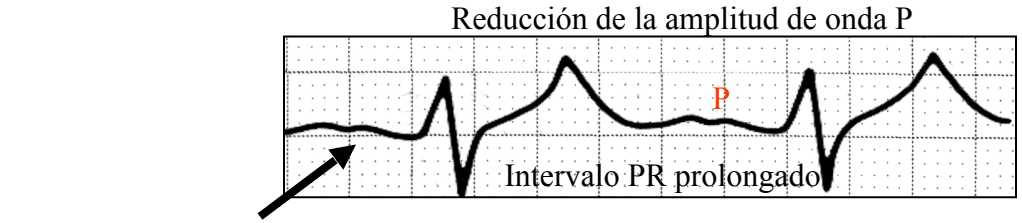
1.Infarto agudo de miocardio
2.Miocarditis aguda
3.Pericarditis aguda
4.Miocardiopatía de Takotsubo
5.Hipertrofia del VI
6.Aneurisma del ventrículo izquierdo
7.Disección aórtica aguda
8.Embolia pulmonar
9.Miocardiopatía/displasia arritmogénica del VD
10.Bloqueo de rama izquierda
11.Hipercalemia
12.Post-cardioversión eléctrica
13.Ritmo ventricular estimulado
14.Angina vasoespástica de Prinzmetal
15.Síndrome de Brugada
16.Patrón benigno de repolarización precoz
17.Repolarización precoz ínferolateral
18.Fibrilación ventricular idiopática
19.Síndrome de QT corto congénito
20.Onda J de hipotermia
21.Hipercalcemia
22.Hemorragia cerebral aguda. Onda J en lesiones agudas del sistema nervioso; es decir, hemorragia subaracnoidea, paro cardíaco y
23.Disfunción del sistema simpático cervical

Cambios ECG progresivos típicos de hipercalemia

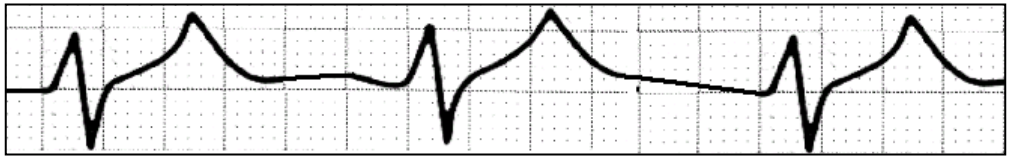
Nivel de K^+ en suero mEq/L	
Hipercalemia leve 5,5-6,5	Ondas T anormalmente altas, en pico/punta, simétricas, con base estrecha: "ondas T en torre Eiffel" u "ondas T en tienda de desierto"
Moderada 6,5-7,0	La onda P se vuelve más amplia y más plana (conducción interauricular lenta): reducción en la amplitud de la onda P, intervalo PR prolongado (bloqueo AV de primer grado). La altura de la onda R disminuye, los complejos QRS se vuelven más amplios y segmentos ST con supradesnivel en algunas derivaciones e infradesnivel en otras. El desvío ST simula patrón de "lesion aguda" o "corriente dializable de lesión". Fenocopia de Brugada.
Grave 7,0-7,5	Ocurre mayor ampliación y distorsión de QRS. Patrón de conducción intraventricular no específico, intervalo QT prolongado y latidos ventriculares prematuros son frecuentes.
Extrema >7,6	Ondas P ausentes, frecuentes latidos de escape. Ritmo sinoventricular. Combinación de ritmo irregular. El estímulo se origina en el nódulo SA, se conduce al nódulo AV a través de los haces internodales y alcanza la unión sin despolarizar el músculo auricular (la onda P no se registra). Onda P ausente puede similar fibrilación auricular, bloqueo AV, complejos QRS muy amplios y bizarros, taquicardia ventricular. Fibrilación ventricular o asístole ventricular con concentración de potasio sobre 12 a 14 mEq/L.

Características ECG con valores de potasio sérico de alrededor de 7 mEq/L y 8,4 mEq/L

Potasio sérico: 7 mEq/l



Potasio en suero: 8.4 mEq/l



Ritmo sinoventricular: ausencia de onda P. El estímulo se origina en el nódulo SA, se conduce al nódulo AV por los haces internodales y alcanza la unión sin despolarizar el músculo auricular (la onda P no se registra).

Los niveles normales de potasio en suero son entre 3,5 y 5,3 mEq/L. La hipercalemia se define como una condición en la que el potasio sérico es mayor a 5,3 mEq/L. Al menos el 95% del potasio del cuerpo se halla dentro de las células, y el resto en la sangre. El potencial de membrana se mantiene especialmente por el gradiente de concentración y la permeabilidad de la membrana al potasio con alguna contribución de la bomba de Na^+/K^+.

El ECG es vital para evaluar la importancia fisiológica de la hipercalemia. Sin embargo los cambios ECG con frecuencia no se correlacionan con el grado de hipercalemia. Los cambios ECG que sugieren un efecto de la hipercalemia sobre la conducción cardíaca incluyen los siguientes en orden de aparición (Diercks 2004):

- Ondas T altas, en pico/punta, simétricas y de base estrecha llamadas onda T en tienda o tipo torre Eiffel.
- Prolongación del intervalo PR.
- Ampliación de QRS en las porciones inicial, media y terminal: cuando la concentración de K^+ excede 6,5 mEq/L.
- La amplitud de la onda P disminuye y la duración aumenta (7 mEq/L); aplanamiento o ausencia de la onda P por ritmo sinoventricular.
- Aparición de “onda sinusal” a niveles gravemente elevados.
- El desvío de ST simula patrón de “lesion aguda” o “corriente de lesión dializable”. Fenocopia de Brugada.
- Paro sinusal.
- Asístole ventricular o fibrilación ventricular con K^+ sérico sobre 12 a 14 mEq/L.
- En pacientes con cardiopatía orgánica y ECG basal anormal, la bradicardia puede ser la única anormalidad ECG nueva.

Características ECG de los valores de potasio sérico entre 8 y 9 mEq/L

Se describe QRS:

- Disminución del voltaje de la onda R;
- Ondas S prominentes;
- Complejos QRS con ampliación difusa, similar a bloqueo de rama izquierda o derecha, asociados a bloqueo divisional ánterosuperior o pósteroinferior por desvío extremo de SÂQRS en el PF a la izquierda o la derecha. Esta ampliación del complejo QRS se diferencia de los bloqueos de rama genuinos y patrón WPW porque en ellos, el retardo es final o medio-final o inicial, mientras que en la hiperpotasemia es siempre global o difuso.

En resumen:

Bloqueo de rama derecha: retardo QRS final.

Bloqueo de rama izquierda: retardo QRS medio-final.

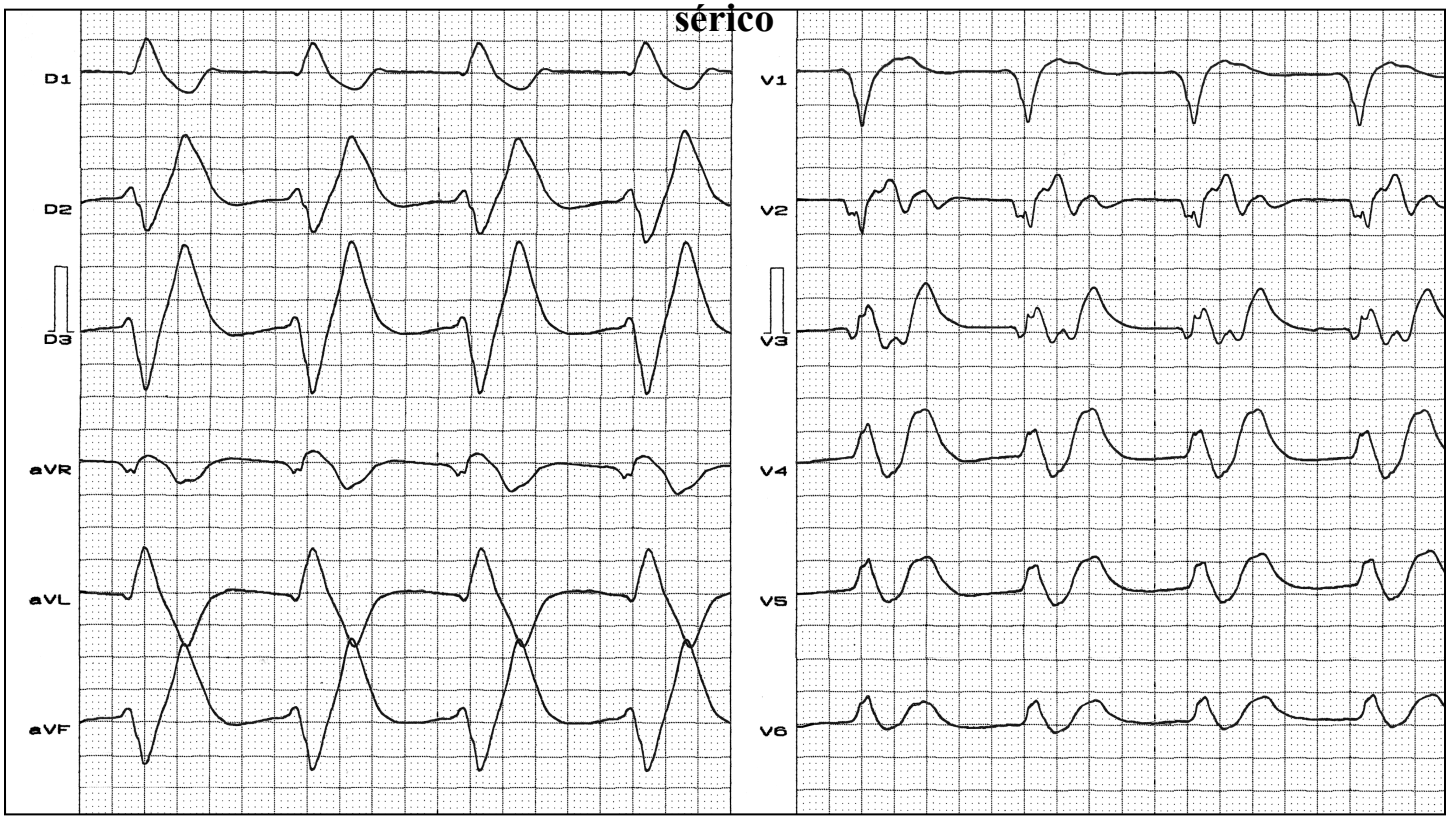
Patrón WPW: retardo QRS inicial (onda delta)

Hiperpotasemia: retardo global.

En la última fase se describe una posible convergencia del complejo QRS con la onda T, resultando en una onda difásica lisa o curva sinusoidal asociada a prolongación concomitante del intervalo QT.

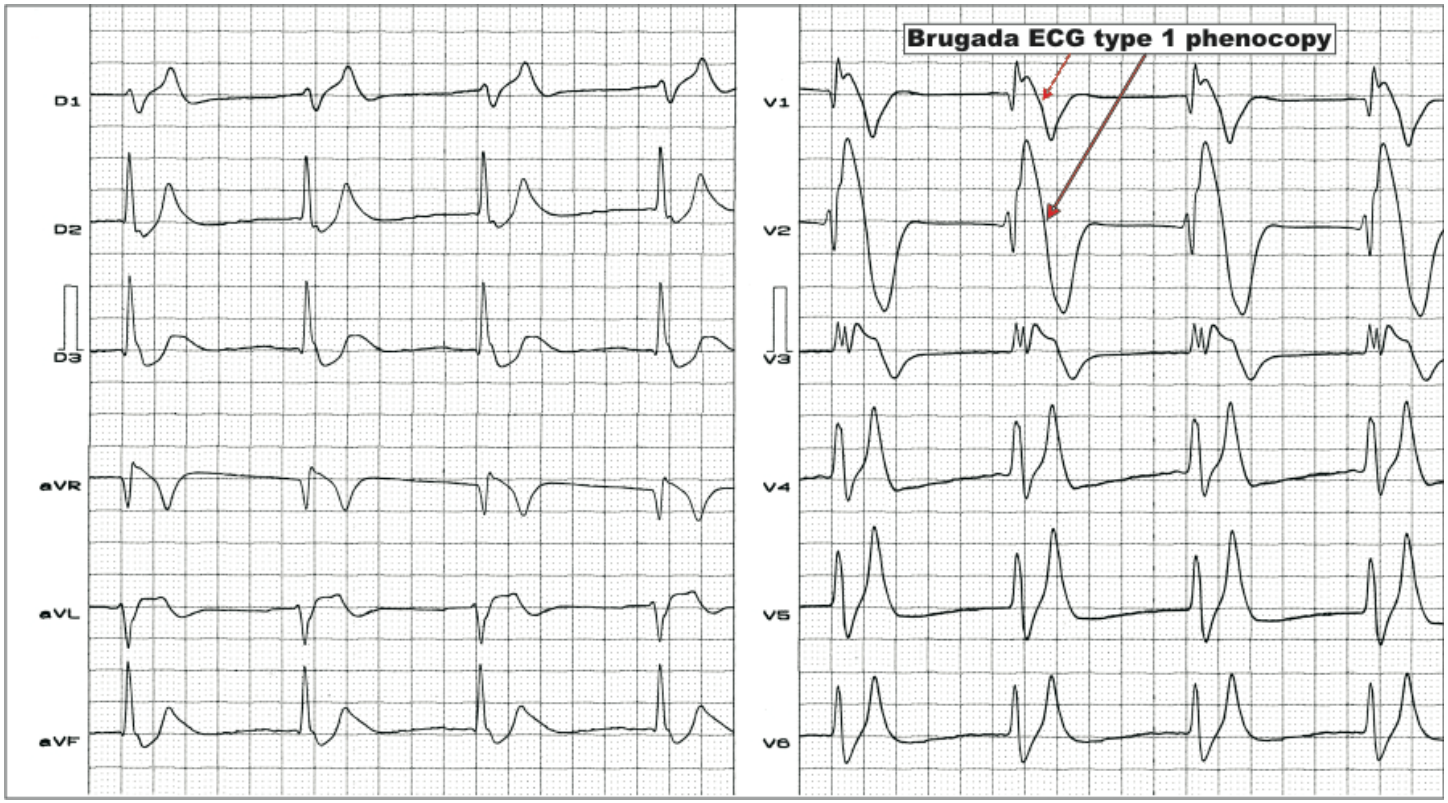
Puede observarse infradesnivel o supradesnivel del segmento ST, conocido como "corriente de lesión dializable" que puede posiblemente recordar a patrón ECG tipo Brugada o *IAMEST*. Se describen casos raros que parecen infarto ánteroseptal agudo por ausencia de onda R de V1 a V4 asociado a supradesnivel ST de corriente de lesion subepicárdica.

Ejemplo típico de ECG de paciente con nivel extremadamente alto de potasio sérico



Diagnóstico clínico: insuficiencia renal crónica y en diálisis. El paciente demoró 72 horas la sesión de diálisis. Hiperpotasemia grave de 9 mEq/L.

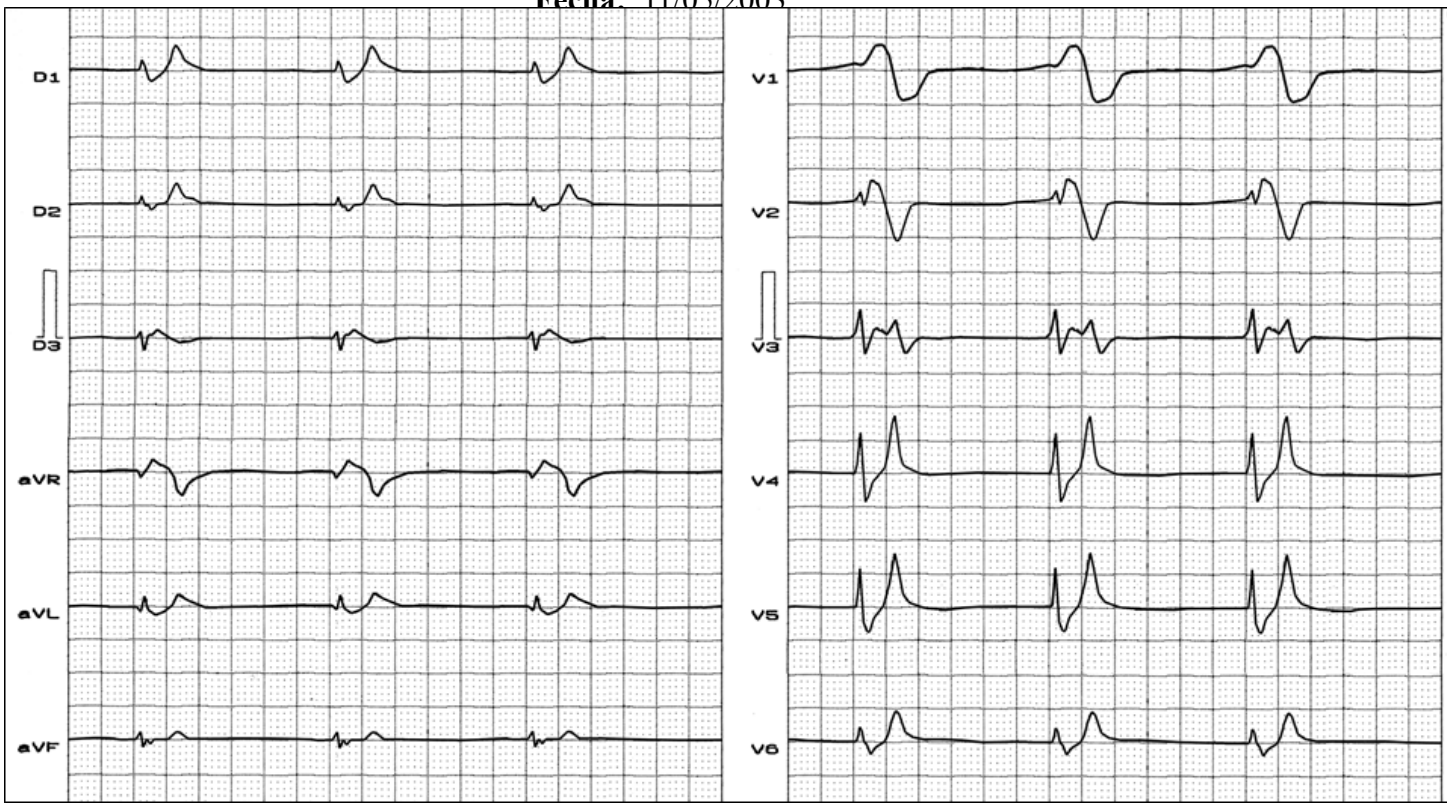
Diagnóstico ECG: ausencia de onda P, ritmo sinoventricular, 57 lpm, morfología de trastorno intraventricular bizarro grave (QRSd: 240 ms) que es similar a BIRI. Ondas T con polaridad coincidente con QRS de V3 a V6. Convergencia de QRS con onda T que delinea onda difásica lisa o curva sinusoidal.



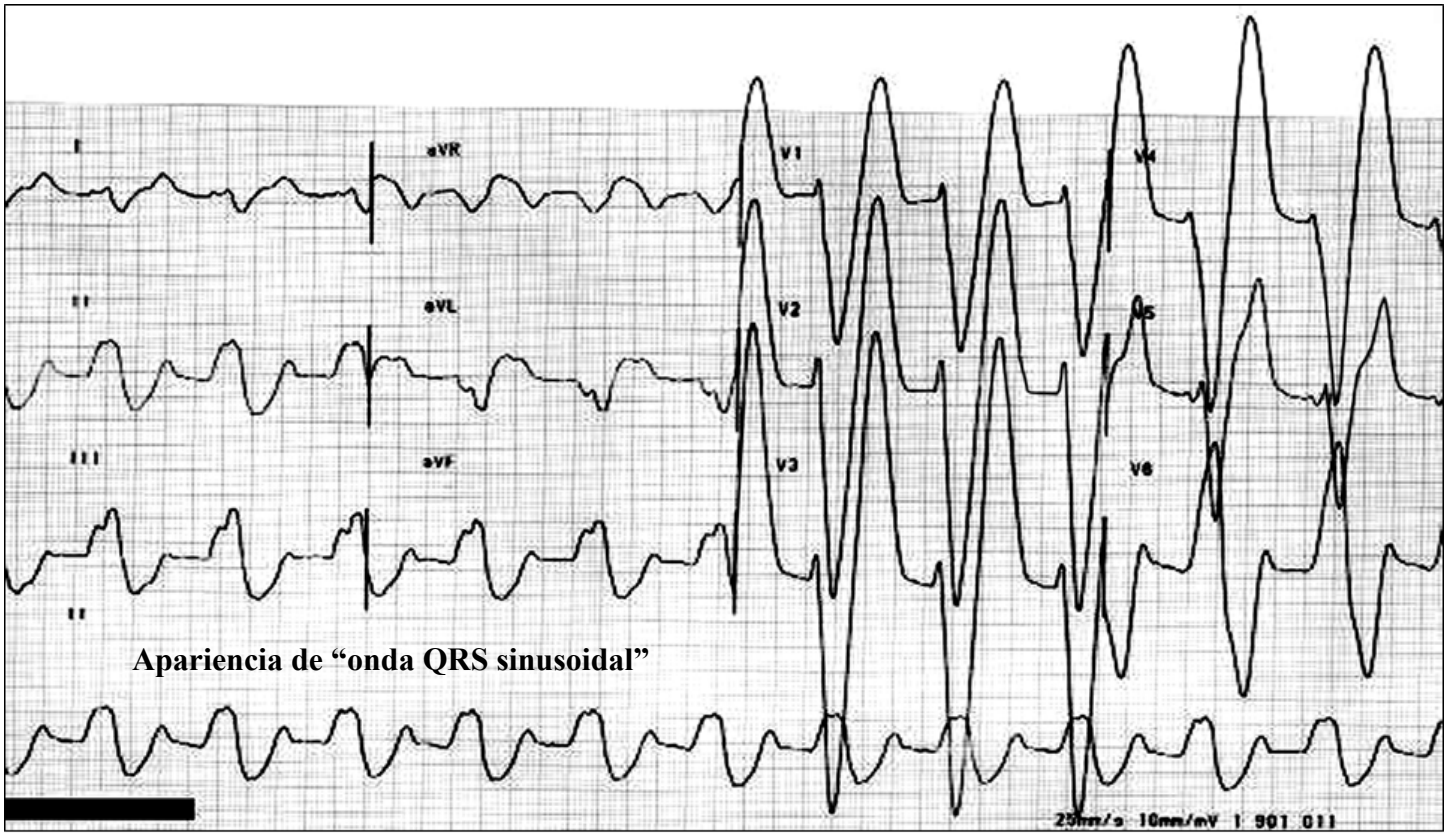
Diagnóstico clínico: insuficiencia renal terminal. Hipercalemia grave: K^+ 8,7 mEq/L. Este signo se conoce como "corriente de lesión dializable". Diagnóstico ECG: ritmo muy probablemente de la unión con ondas P cerca del punto J, FC: 54 lpm, QRSd: 160 ms, supradesnivel ST de V1 a V3 y I, aVL y aVR. V1 a V3 muestran segmento ST con patrón convexo hacia arriba, similar a síndrome de Brugada o "fenocopia de Brugada", ondas T típicas en "tienda", en punta y con base estrecha. Numerosas condiciones que recuerdan al patrón de SBr tipo 1 deben descartarse. Se denominan "formas adquiridas de SBr", "patrón ECG tipo Brugada" o fenocopias de Brugada (Nguyen 2011; Riera 2010) (condición ambiental que imita una producida por un gen).

ECG típico de hiperpotasemia asociado a patrón tipo Brugada

Nombre: FHM; **Sexo:** Masc; **Edad:** 56 años; **Grupo étnico**: Mulato; **Peso:** 65 Kg; **Altura:** 1,62 m;
Fecha: 11/05/2003



La onda P no se identifica, ritmo sinoventricular. Hipercalcemia severa con patrón ECG tipo Brugada. Se ha descrito insuficiencia renal crónica con hipercalemia en forma transitoria, que revierte con diálisis. Ondas T apiculadas en “tienda” de V4 a V6.



Defecto/trastorno de conducción intraventricular no específico o retardo de conducción intraventricular no específico. También puede ocurrir duración QRS muy prolongada sin patrón de bloqueo de rama específico por enlentecimiento de conducción intramiocárdica por hipercalemia grave. La derivación I sugiere BRD (patrón rS) y las precordiales, BRI. Se observa aparición de “onda QRS sinusoidal” en II.

Hiperpotasemia asociada a patrón ECG tipo Brugada o fenocopia de Brugada

El llamado síndrome de infusion de propofol se caracteriza por la asociación de:

- Hiperpotasemia;
- Insuficiencia cardíaca (Cremer 2001);
- Muerte súbita cardíaca;
- Acidosis metabólica;
- Rabdomiólisis;

Esta entidad se observa cuando se administra la droga en dosis altas, a frecuencias de >5 mg/kg/h por un período de >2 días. El promedio de la dosis empleada para la aparición de este síndrome es 6,5 mg/kg/h.

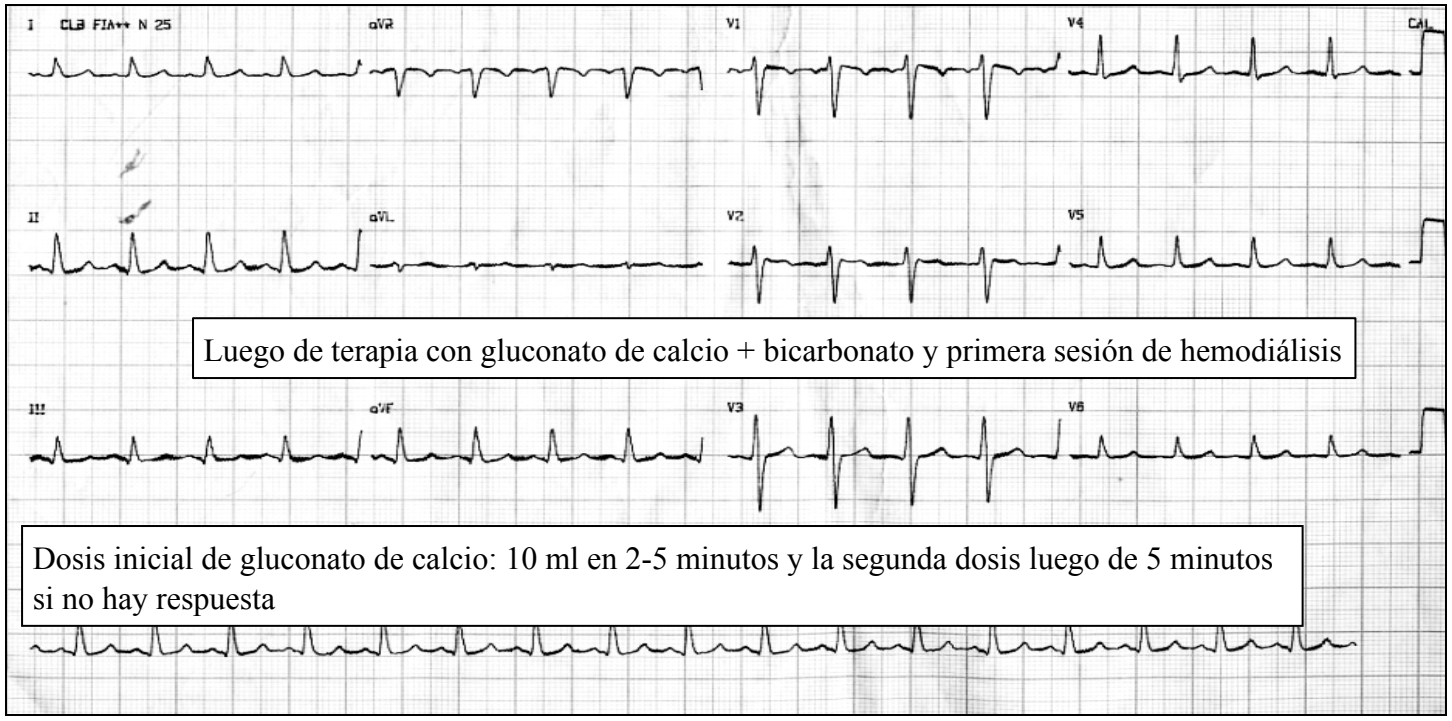
El propofol (DiprivanR) es un agente anestésico sedativo-hipnótico endovenoso con corta duración de acción, empleado para inducir anestesia en niños mayores a 3 años y para mantener la anestesia general en adultos y >2 meses. La droga se usa como un agente anestésico general y para reducir la presión de lesión encefálica.

Como consecuencia de infusión de altas dosis de propofol desde el punto de vista del ECG, las características son ECG con supradesnivel convexo hacia arriba de V1 a V3 (patrón ECG tipo Brugada). El desarrollo de esta forma adquirida de ECG tipo Brugada es un signo de inestabilidad eléctrica y es un predictor de MS inminente (Vernooy 2006). La hipercalemia grave puede precipitar patrón ECG tipo Brugada (Grant 2005; Lopez-Barbeito 2005; Litmann 2003). Se ha descrito insuficiencia renal crónica en forma transitoria con hipercalemia que se invierte con diálisis (Ortega-Carnicer 2002).

El siguiente ECG muestra un caso de hipercalemia grave con patrón ECG tipo Brugada.

Arritmias en la hiperpotasemia

- Bloqueo SA, paro sinusal y bradicardia;
- Ritmo de la unión activo o pasivo (latidos de escape);
- Bloqueo AV tipo Mobitz I o II;
- Bloqueo AV avanzado;
- Ritmo idioventricular;
- Extrasístoles ventriculares;
- TV/FV;
- Asístole.



El calcio (cloruro de calcio o gluconato de calcio) aumenta el potencial umbral por un mecanismo que aun no resulta claro, así restaurando el gradiente normal entre el potencial umbral y el potencial de membrana en reposo, que está anormalmente elevado en la hipercalemia. Una ampolla de cloruro de calcio tiene aproximadamente tres veces más calcio que el gluconato de calcio. El inicio de la acción es menor a cinco minutos y dura aproximadamente 30-60 min. Las dosis deben titularse con un monitoreo constante de cambios ECG durante la administración y la dosis debe repetirse si los cambios ECG no se normalizan en 3-5 min.
La terapia con bicarbonato (por ej., 1 ampolla (50 mEq) en 5 min) es efectiva para enviar potasio a la célula. El ión de bicarbonato estimulará un intercambio del H^+ celular por Na^+, que así resulta en estimulación de la bomba de sodio-potasio ATPasa.

Causas de hipercalemia

Por ingesta excesiva de potasio, interrogar a los pacientes sobre: trastornos alimenticios – dietas muy inusuales que consisten casi exclusivamente de comidas altas en potasio, como frutas, frutas secas, jugos y vegetales con poco o nada de sodio. Dietas sanas para el corazón – muy bajas en sodio y altas en potasio recomendadas para pacientes con cardiopatías, hipertensión y diabetes mellitus; uso de suplementos de potasio en suplementos herbales de venta libre, sustitutos de la sal o agentes farmacológicos recetados. Muchos pacientes con insuficiencia renal e hipertensión han escuchado el consejo de comer una banana por día porque el potasio reduce la tension arterial. Pueden no darse cuenta de que en el caso de insuficiencia renal e hipertensión, esta terapia es potencialmente riesgosa.

Por excreción disminuida de potasio, interrogar a los pacientes sobre: enfermedad renal crónica avanzada tratada con diuréticos de asa e IECAs, complicada con depleción de volumen que puede resultar en hipercalemia. La ingestión de medicamentos que deterioran la excreción de potasio renal, diuréticos moderadores de potasio, especialmente populares en el tratamiento de cirrosis e ICC, antiinflamatorios no esteroides, ECAs, bloqueantes del receptor de angiotensina, ciclosporina o tacrolimo, antibióticos, como la pentamidina o trimetoprima/sulfametoxazol (Zietse 2009), terapia IV con ácido epsilon-aminocaproico (Perazella 1999), historia de insuficiencia renal, historia de diabetes mellitus, enfermedad de células falciformes o síntomas de menor obstrucción del tracto urinario - estas enfermedades predisponen a las personas a acidosis tubular renal tipo IV, también llamada acidosis tubular renal hipercalémica. Esta enfermedad también puede acompañar a otros trastornos túbulointersticiales como la enfermedad poliquística renal o la amiloidosis. Con frecuencia los pacientes con acidosis tubular renal tipo IV presentan hipoaldosteronismo hiporreninémico (Preston 2009; Khanna 2009). Un ejemplo es la diabetes mellitus, donde la sobrecarga relativa de volumen resulta en baja renina.

Por desvío del potasio en el espacio extracelular, interrogar a los pacientes sobre:
Episodios recurrentes de parálisis flácida
Presencia de diabetes melitus
Uso de terapia con antagonistas beta-adrenérgicos (por ej., por hipertensión o angina)
Factores de riesgo de rabdomiólisis como golpe de calor, alcoholismo crónico, convulsiones, esfuerzo excesivo repentino (por ej., reclutas militares sometidos a entrenamiento básico) o uso de medicamentos que interfieren con la disipación del calor (por ej., antidepresivos tricíclicos o anestesia)
Factores de riesgo de síndrome de lisis tumoral, como tratamiento en curso para linfoma generalizado, leucemia u otros grandes tumores
Factores de riesgo de hemólisis, como transfusion de sangre y enfermedad de células falciformes
Otros mecanismos: drogas como el suxametonio, terapia con pentamidina, toxicidad de la ciclosporina, toxicidad de la digoxina, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Braden 2004), ingestión de veneno de sapo (*Bufo bufo gargarizans*) en países del sudeste de Asia. Los sapos de esta zona son un remedio común y popular para fortalecer el corazón. Las bufadienólidas, que son formas de glucósidos cardíacos que están presentes en el veneno de sapo, presentan una estructura y actividad bioquímica similar a los digitálicos y los cardenólidos, los principals glucósidos cardíacos derivados de plantas. Las bufadienólidas causan hipercalemia al unirse con la subunidad alfa de la bomba Na^+–K^+–$_{ATPasa}$, así inhibiendo la recaptación de potasio desde el espacio extracelular (Cheng 2006). Este compuesto también apareció en ciertos afrodisíacos y medicamentos chinos (por ej., chan su). Con respecto a los países occidentales, se ha informado sobre al menos 2 casos de envenenamiento por sapos y huevos en los EE.UU. (Gowda 2003).

Causas comunes de hipercalemia

Las causas subyacentes mayores de hipercalemia persistentes consisten en los trastornos en los que la excreción de potasio urinario está deteriorada, principalmente la insuficiencia renal avanzada (aguda y crónica), especialmente cuando el índice de filtración glomerular es <20 mL/min, depleción efectiva de volumen (como con IC grave) e hipoaldosteronismo, puesto que la aldosterona es la hormona principal que facilita la excreción de potasio urinario.

Lesión renal aguda: reducción grave en la excreción de potasio y acidosis metabólica con frecuencia avanzada como enfermedad renal terminal con oliguria y anuria.

Enfermedad renal crónica: reducción en la exreción de potasio y acidosis metabólica, con frecuencia avanzada como en la enfermedad renal terminal con oliguria y anuria.

Inducida por drogas: diuréticos ahorradores de potasio (amilorida y triamtereno); IECAs; BRAs y AINEs, especialmente en presencia de insuficiencia renal preexistente, aguda o crónica.

Ingesta excesiva de potasio en pacientes con función renal deteriorada (terapia de reemplazo de potasio, dieta alta en potasio).

Insuficiencia cardíaca avanzada y cirrosis, especialmente en pacientes con IECAs, diuréticos ahorradores de potasio, dieta alta en potasio.

Rabdomiólisis (ocurre con epilepsia, por ejemplo): liberación masiva de potasio de las células.

Acidosis tubular renal tipo IV, especialmente en pacientes diabéticos: excreción deteriorada de potasio que resulta de deficiencia de aldosterona o resistencia tubular renal a la aldosterona.

Cetoacidosis diabética (no tratada): transporte deteriorado de potasio intracelular mediado por insulina, hiperglucemia y acidosis metabólica. En la mayoría de los casos de cetoacidosis diabética, se vacía el potasio total del cuerpo, aunque el potasio en suero puede ser alto en el momento de la presentación. Luego del inicio de la terapia con insulina, el reemplazo de potasio generalmente es necesario porque el nivel de potasio en suero cae significativamente y puede resultar en hipocalemia si no se corrige.

Depleción significativa de volumen de diuresis inducido por drogas o diuresis osmótica como se obseva en pacientes con diabetes no controlada o cetoacidosis diabética.

Es importante observar que la hipercalemia puede ser multifactorial. Por ejemplo la enfermedad renal crónica avanzada, tratada con un diurético de asa y IECAs y complicada por depleción de volumen puede resultar en hipercalemia.

Causas raras

Insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison): deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides.
Síndrome de lisis tumoral: liberación masiva de potasio de las células como se observa por ejemplo en los pacientes tratados por carcinoma bronquial difundido.
Inducida por drogas: suxametonio, terapia con pentamidina, toxicidad de la ciclosporina, toxicidad de la digoxina, trimetoprim.
Parálisis periódica hipercalémica (congénita o familiar).
Tranfusión masiva de sangre.
Hemólisis intravascular.
Seudo-hipercalemia tipo 2 (síndrome de Gordon).

Screening

Enfoque resumido

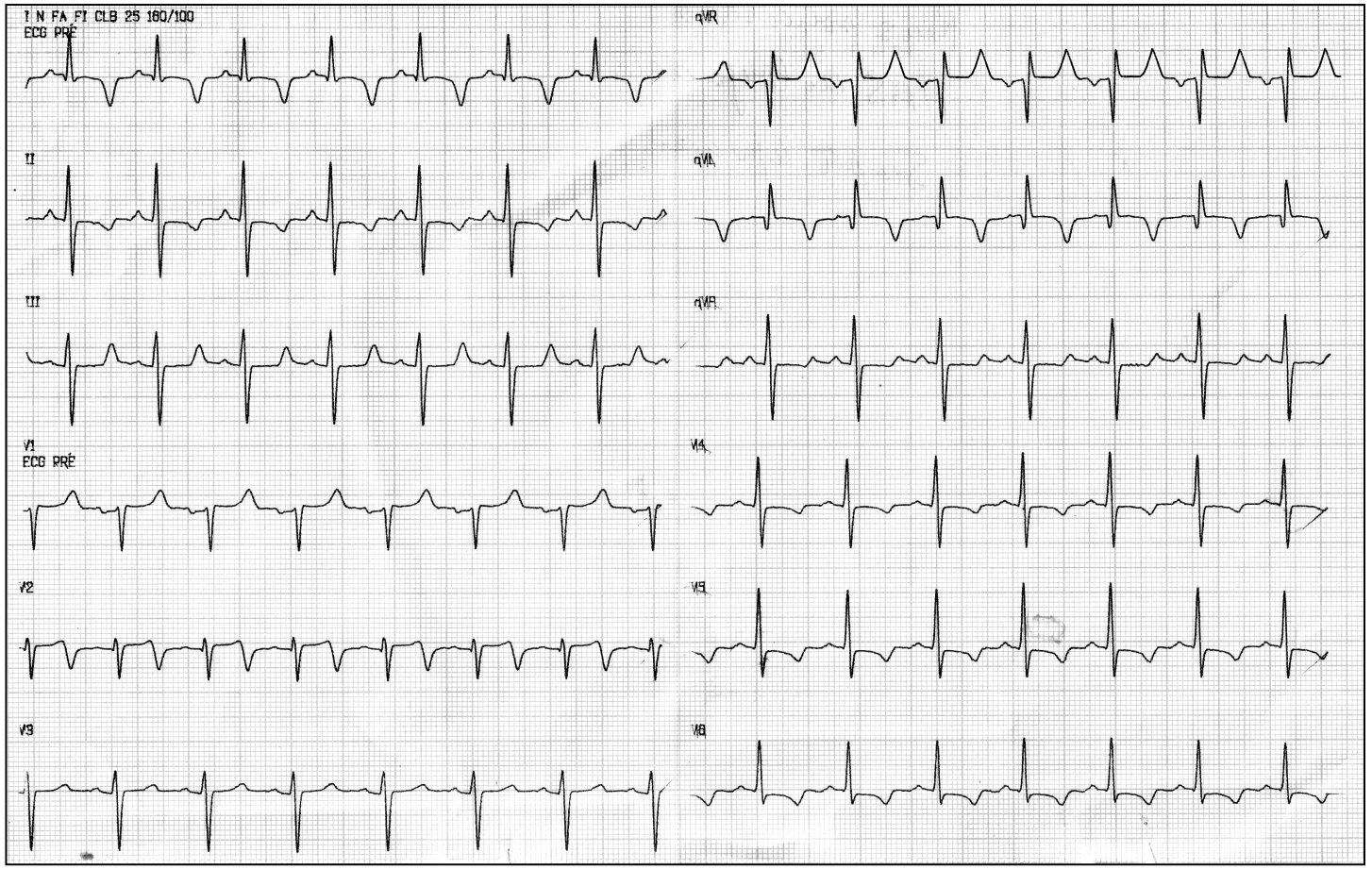
Los grupos en riesgo deben evaluarse buscando niveles elevados de potasio; deben obtenerse muestras de sangre venosa por electrolitos en suero, nitrógeno ureico en sangre y niveles de creatinina.
Todos los pacientes que reciben IECAs por primera vez deben evaluarse por disfunción renal y potasio aumentado a las 2 semanas y a los 6 meses luego de iniciar la medicación y luego monitorearse periódicamente.
Todos los diabéticos deben evaluarse periódicamente.
Todos los pacientes mayores deben tener una función renal basal y pruebas de electrolitos antes de comenzar el tratamiento a largo plazo con AINEs, con un monitoreo periódico.
Todos los pacientes con enfermedad renal crónica deben evaluarse regularmente por el deterioro de la función renal y el potasio en aumento.
Todos los pacientes con diuréticos ahorradores de potasio deben evaluarse cada 6 meses.

Población en riesgo
Personas con diabetes
Personas con enfermedad renal
Personas tratadas con ciertos medicamentos

Prevención primaria

Enfoque resumido
Ciertas clases de drogas, especialmente las siguientes, pueden afectar la función renal y causar aumentos en la concentración de potasio sérico y deben interrumpirse siempre que sea posible:
IECAs
Diuréticos ahorradores de potasio
AINEs
Los pacientes deben recibir asesoramiento dietario especializado para reducir el potasio corporal total al reducer la ingesta de potasio en la dieta. Las comidas ricas en potasio incluyen:
Naranjas
Melón verde
Bananas
Nueces
Damascos deshidratdos
Pasas de uva

Ejemplo ECG de hiperpotasemia asociada a hipocalcemia



Hombre de 46 años, hipertenso, portador de insuficiencia renal crónica en fase de diálisis por riñón poliquístico (creatinina 7,0 mg/%), alto porcentaje de potasio en suero y bajo calcio.

Hipopotasemia o hipocalemia

Etiología

A. Pérdida renal

- Exceso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primario y secundario, síndrome de Cushing, hiperproducción ectópica de ACTH en síndromes paraneoplásicos, ingestión de orozuz (contiene ácido glicerídico, similar a la aldosterona), masticar tabaco, uso de cremas con alfa flúor prednisona.
- Síndrome de Bartter: defecto tubular genético en la conservación de potasio e hiperaldosteronismo secundario.
- Diuréticos.
- Diuresis osmótica.
- Acidosis tubular renal proximal y distal.

Posibles etiologías principales

A. Pérdida renal

- Uso de ciertos antibióticos: carbenicilina, gentamicina, anfotericina B: aumentan la exreción renal.
- Síndrome de Liddle: trastorno tubular renal autosómico dominante que afecta las unidades beta y gamma del canal de sodio (mutación en los aminoácidos 47 y 75). La entidad evoluciona con hipertensión precoz, hipopotasemia y supresión de actividad renino plasmática.
- Leucemia aguda, especialmente el tipo monocítico.
- Diálisis.

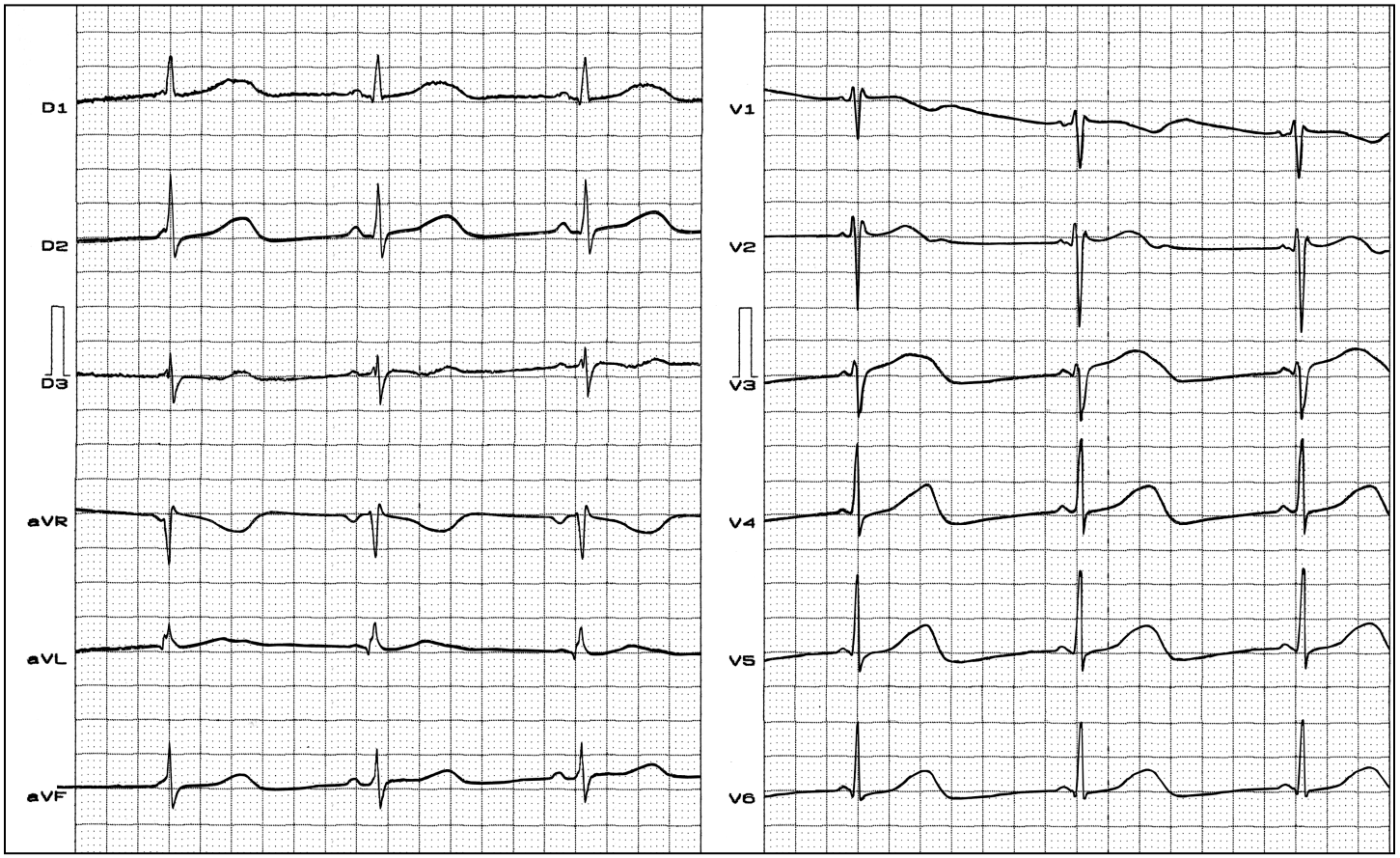
B. Pérdida digestiva

- Vómitos.
- Aspiración nasogástrica.
- Diarrea.
- Adenoma velloso de colon con secreción de potasio.
- Abuso de laxantes.
- Obstrucción de asa ileal.
- Ureterosigmoidostomía.

C. Pasaje de cationes del medio extracelular al intracelular

- Alcalosis.
- Parálisis periódica por hipopotasemia.
- Agonistas adrenérgicos Beta2 como el salbutamol y el fenoterol.
- Intoxicación por bario.
- Tratamiento con insulina.
- Tratamiento con vitamina B12.
- Corredores de maratones.

ECG típico de hipopotasemia

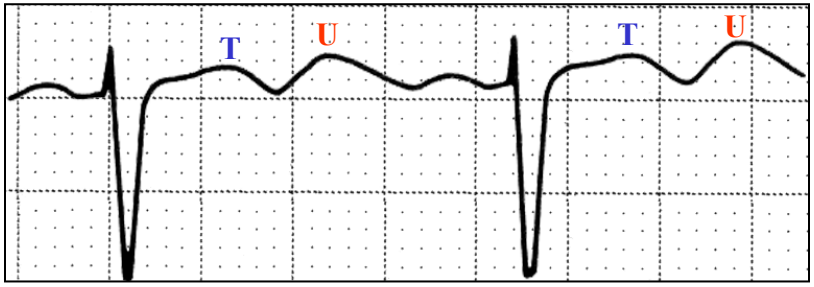


Diagnóstico clínico: Hipopotasemia.

Diagnóstico ECG: disociación AV isorrítmica, FC: 42 lpm, BIRD, fusión total de ondas T con ondas U, intervalo QT (U) prolongado: 620 ms, intervalo QTc (U): 521 ms.

Caracterización ECG de hipopotasemia

Índice T/U ≤ 1 en II y/o V_3



Onda U > 0,5 mm en II o > 1 mm en V_3

- Infradesnivel ST gradual ≥0,5 mm en II o de V_1 a V_3.
- Disminución de amplitud de onda T (onda T plana).
- Posible inversión de onda T.
- Onda U prominente.
- Prolongación de intervalo QTc.
- Aumento de acción digitálica.

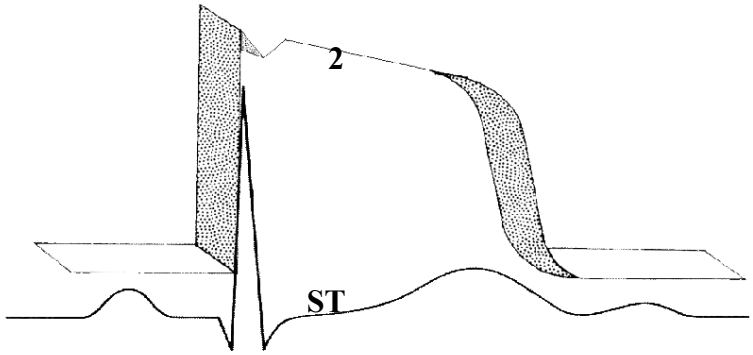
Hipercalcemia >ca^{2+}

Etiologías

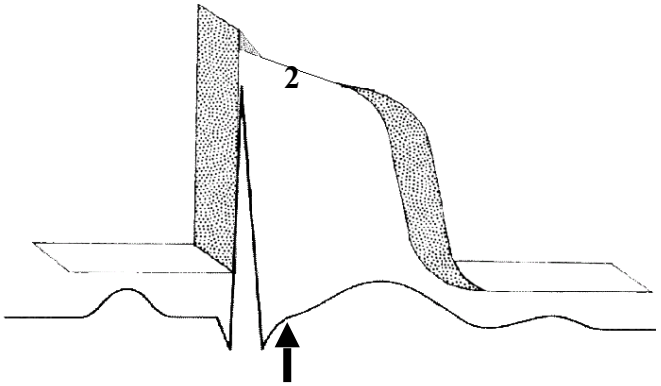
- Hiperparatiroidismo primario: adenoma simple 80%, hiperplasia difusa 15%.
- Hiperparatiroidismo terciario: pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario.
- Hipertiroidismo: por aumento de reabsorción ósea de calcio por las hormonas T3 y T4.
- Feocromocitoma: por mayor reabsorción ósea de calcio por catecolaminas.
- Insuficiencia suprarrenal durante crisis agudas.
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar autosómica dominante.
- Neoplasias: hematológicas (por ej., leucemia) y linfoma por células T en adultos inducidas por retrovirus, tumores sólidos con o sin metástatis ósea.
- Síndrome de muerte súbita infantil.
- Enfermedades granulomatosas; por ej., sarcoidosis.
- Intoxicación por vitaminas D y A.
- Inmobilización.
- Síndrome de leche y alcalinos.
- Uso de agentes tiazídicos.
- Intoxicación por litio.
- Fase diurética de insuficiencia renal aguda.
- Trasplante renal (35%) por persistencia de hiperparatiroidismo.

Esquema comparativo del potencial de acción monofásico con ECG de superficie en condiciones normales y en la hipercalcemia

Normal



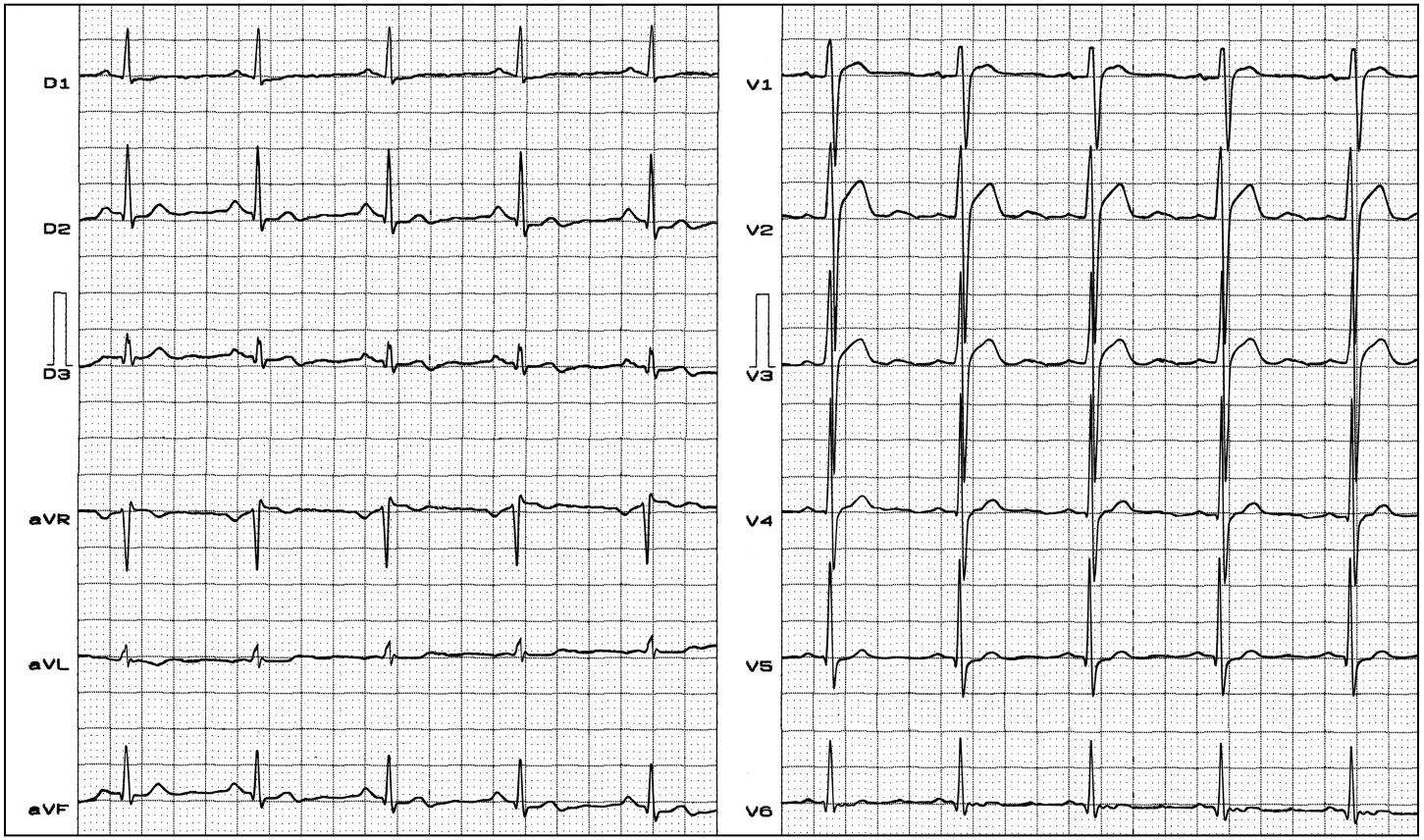
Hipercalcemia



Segmento ST casi ausente

Acortamiento de los intervalos QTc y Q-oTc: intervalo desde el inicio de la onda Q hasta el inicio de la onda T corregido por la FC. Disminución del intervalo Q-aT: intervalo entre el inicio de QRS hasta el ápice de la onda T. Valores menores a 270 ms son diagnósticos.

ECG típico de un paciente durante hipercalcemia



Diagnóstico clínico: Adolescente de 16 años con osteosarcoma. Alto porcentaje de calcio ionizado en suero: 3,5 mEq/l (normal: 2,2 a 2,7 mEq/l).

Diagnóstico ECG: ritmo sinusal, FC: 75 lpm, intervalo QTc: 346 ms, Q-oTc y Q-aT cortos, segmento ST casi inexistente, onda T inmediatamente luego de complejo QRS.

Hipocalcemia

La regulación de calcio en suero y óseo se asegura mediante parathormona (PTH), vitamina D y calcitonina, por un mecanismo complejo de bucle y retroalimentación, que actúa sobre los huesos, riñones e intestinos. El calcio también ha sido afectado por el nivel de fósforo y magnesio en suero.

Causas principales de hipocalcemia

- **Hipoalbuminemia:** mantiene el calcio iónico normal.
- **Hipoparatiroidismo:** por exéresis quirúrgica accidental de glándulas paratiroides durante el curso de tiroidectomía total por hipoparatiroidismo neo-idiopático: esporádica o familiar. Estos síntomas se desarrollan con bajo porcentaje de PTH en suero.
- **Seudo-hipoparatiroidismo:** por resistencia ósea y renal a la acción de la hormona PTH. Estos síntomas se desarrollan con alto porcentaje de PTH en suero.
- **Hipomagnesemia:** suprime la secreción de PTH y causa resistencia ósea a la acción de la hormona.
- **Déficit de vitamina D:** nutricional, pobre absorción entérica, por enfermedades hepáticas, por drogas que degradan la vitamina D (fenobarbital, alcohol, difenilhidantoína);
- **Síndrome nefrótico:** porque causa hipoalbuminemia y reducción en suero del transportador 25 OH D3 de vitamina D;
- **Raquitismo dependiente de vitamina D;**
- **Insuficiencia renal;**
- **Hiperfosfatemia;**
- **Síndrome del "hueso hambriento":** metástasis osteoblástica;
- **Pancreatitis crónica** (disminuye la absorción de vitamina D);
- **Gastrectomía parcial** (disminuye la absorción de vitamina D);
- **Enfermedad de Chron** (disminuye la absorción de vitamina D).

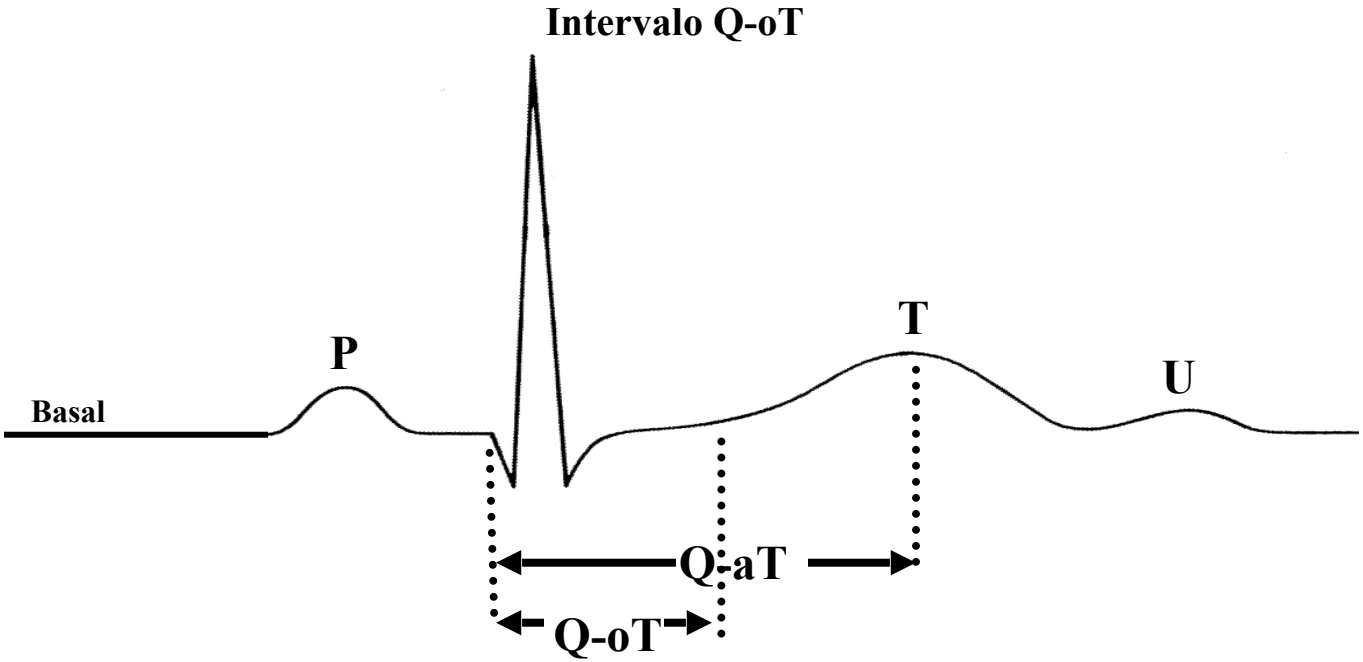
ECG de hipocalcemia < Ca^{2+}

Generalmente las manifestaciones ECG aparecen cuando los niveles de calcio iónico alcanzan valores ≤7 mg/dl.

1) Principal manifestación ECG: prolongación del intervalo QT a expensas del aumento en la duración del segmento ST, sin modificaciones de la onda T. El fenómeno se observa en la hipocalcemia y en hipotermia.

2) El grado de la prolongación ST es proporcional a la gravedad y la velocidad de la instalación del hipocalcemia.

3) Prolongación del intervalo Q-oTc: intervalo que se extiende desde el inicio de la onda Q hasta el inicio de la onda T, corregido por la frecuencia cardíaca.



Intervalo Q-oTc: intervalo que se extiende desde el inicio de la onda Q hasta el inicio de la onda T corregido por la frecuencia cardíaca.

4) Onda T: puede ser apiculada y con inversión tardía. Estos hechos son más evidentes en las precordiales derechas.

5) La hipocalcemia no afecta a la onda P, el intervalo PR y la onda U, y puede acortar la duración del complejo QRS; sin embargo, este acortamiento casi no se reconoce.

6) Hay referencias a ondas U amplias y difásicas.

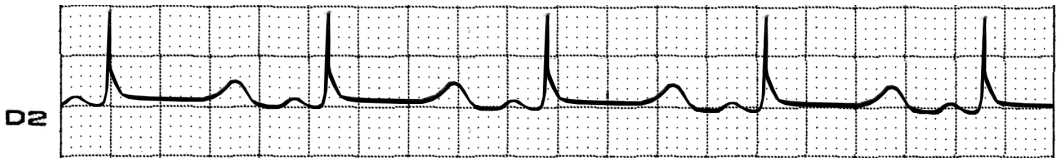
7) Causa disminución en la sensibilidad con digital.

8) Produce disminución de la contractilidad miocárdica (inotrópica negativa), y puede resultar en ICC, hipotensión y angina.

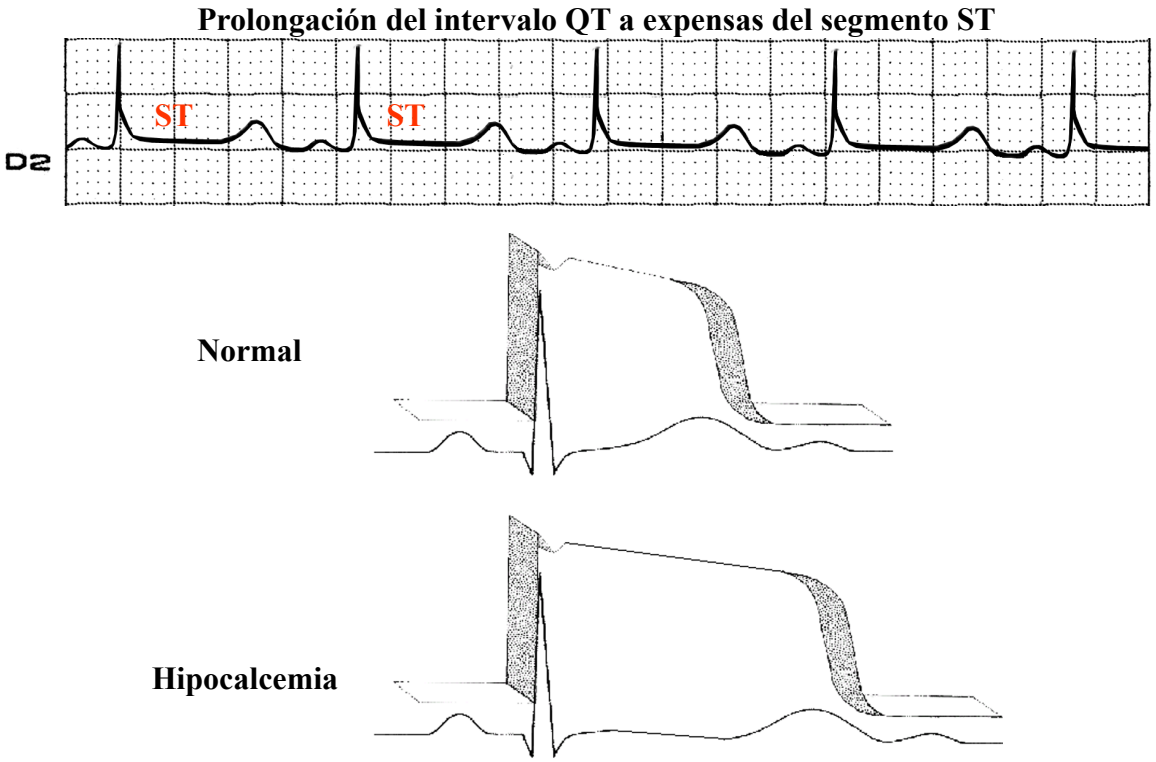
9) Característicamente, la hipocalcemia no se asocia con arritmias; sin embargo arritmias ventriculares como la TdP, forma inducida de la FV, pueden registrarse.

10) Puede confundirse con insuficiencia coronaria crónica, en la que el segmento ST ocasionalmente se rectifica y prolongación del intervalo QT.

11) Debe diferenciarse de la hipopotasemia, que prolonga el intervalo QT, que afecta la onda T y causa onda U prominente.



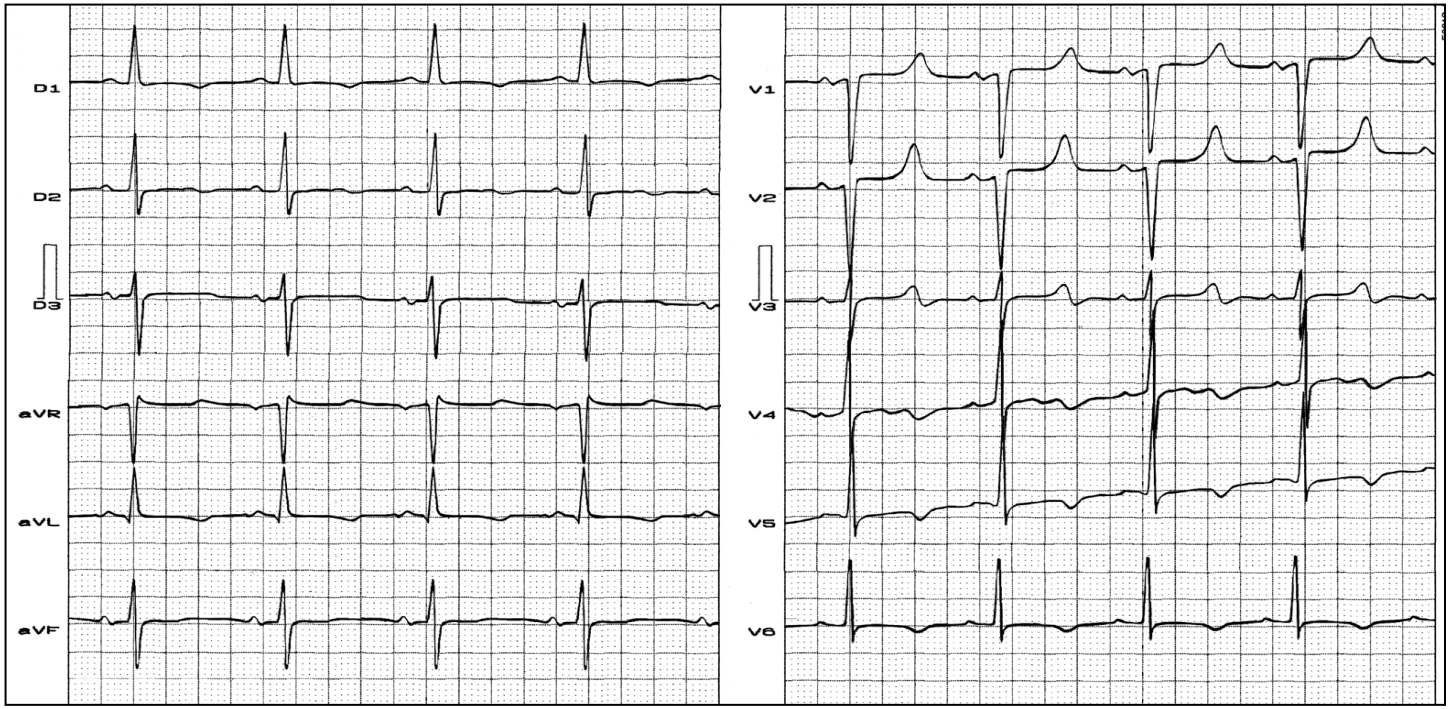
ECG en hipocalcemia



El trazado en II está prolongado, lo que muestra la prolongación del segmento ST por hipocalcemia y correlación entre el ECG de superficie y potencial de acción monofásico en condiciones normales y en hipocalcemia.

ECG típico de hipocalcemia en un paciente portador de pancreatitis aguda

Nombre: AR; **Fecha:** 11/08/2001; **Edad:** 53 años; **Sexo:** F; **Grupo étnico:** caucásico; **Peso:** 88 Kg; **Altura:** 1,60 m; **Biotipo:** endomórfico; yeyuno completo, sonda nasogástrica, omeprazol.



Diagnóstico clínico: pancreatitis aguda con hipocalcemia secundaria. Ca^{++} <8 mg/dl.

Diagnóstico ECG: ritmo sinusal, FC: 70 lpm, PR: 160 ms, duración QRS: 90 ms, intervalo QT prolongado (480 ms) a expensas del segmento ST.

Observación: asociación del intervalo QT prolongado con onda T relativamente estrecha e invertida (I, II, aVL y V5-V6) muy sugerente de hipocalcemia.

Alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia (< Mg^{++}) < 1,6 mg/dL, suero o plasma: 1,6 – 2,4 mg/dL)

Descripción de las causas principales de hipomagnesemia y sus consecuencias

Se observa en pacientes alcohólicos y en combinación con hipopotasemia, síndromes de mala absorción, diarrea intensa, cetoacidosis diabética, cirrosis, terapia diurética excesiva y enfermedad renal grave sin oliguria.

Los antibióticos aminoglucósidos aceleran la pérdida de magnesio.
La hipocalcemia también causa pérdida de magnesio por los riñones.

La hipomagnesemia acompaña a la hiponatremia con frecuencia (22% de pacientes hiponatrémicos) e hipofosfatemia (25% de pacientes).
La hipomagnesemia prolonga la fase 3 del PA.
Un bajo nivel de magnesio en suero se ha vinculado con un riesgo aumentado de FA luego de cirugía cardíaca. No se sabe si la hipomagnesemia predispone a la FA en la comunidad.
Un bajo nivel de magnesio en suero se asocia en forma moderada con el desarrollo de FA en individuos sin enfermedad cardiovascular. Porque la hipomagnesemia es común en la población general, un vínculo con la FA puede tener potenciales implicancias clínicas (Khan 2013).

Hipotermia

Concepto: la hipotermia se define como la condición en la que la temperatura central (rectal, esofágica o timpánica) es menor a 35ºC. La hipotermia puede ser accidental, metabólica o terapéutica.

La hipotermia accidental es más frecuente en países con un clima frío durante el invierno. El estado de hipotermia se caracteriza por una caída en el metabolismo basal, disminución del consumo de O_2 y mayor producción de CO2 (Reuler 1978).

Durante la hipotermia, se observa disminución gradual de la FC y volumen sistólico con caída progresiva de la TA más tarde, que se vuelve significativa cuando los valores de la temperatura central se acercan a 32ºC (Gebauer 2006).

ECG en hipotermia

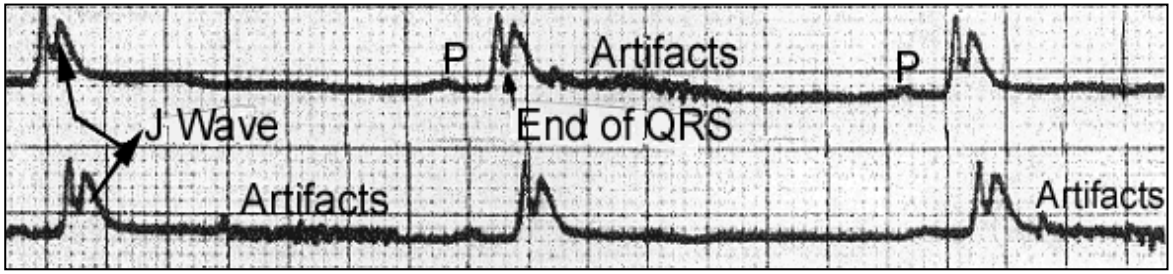
Las características ECG en un paciente hipotérmico incluyen:

- Bradicardia sinusal.
- FA frecuente (presente en el 50% de los casos).
- Prolongación del intervalo PR.
- Prolongación de los intervalos QT y QTc.
- Diferentes tipos de arritmias (supraventriculares y ventriculares).
- Aparición de onda extra muy característica, llamada onda J, signo de “joroba de camello”, deflexión tipo joroba, potencial de lesión y el epónimo de onda de Osborn, ubicada entre el final del complejo QRS y el inicio del segmento ST.

La onda J es característica de hipotermia; sin embargo no es patognomónica, puesto que puede observarse en otras condiciones en normotermia.

ECG en la hipotermia

1) **Ritmo:** sinusal o FA presente en el 50-60% de los casos, cuando la temperatura es menor a 32ºC (Okada 1984). Con menor frecuencia puede hallarse aleteo auricular, así como ritmo de la unión e incluso degeneración a FV. Estos eventos aparecen en la segunda fase de hipotermia (por agotamiento) cuando la temperatura es de 27ºC a 34ºC. Se describen ritmo idioventricular y bloqueo AV total.
2) **Artefactos:** frecuente fluctuación en la línea basal como consecuencia del artefacto causado por el temblor muscular del paciente. Este hecho se halla sólo en la fase inicial (movimiento con dificultad), cuando la temperatura corporal es de 36 y 32ºC.



3) **Frecuencia cardíaca:** en la fase inicial puede haber taquicardia por liberación de adrenalina y más tarde bradicardia sinusal en el 30% de los casos, en los pacientes desde hipotermia en la fase inicial. Caracterizada por ser progresiva, con intensificación de hipotermia (Harumi 1989). No hay una correlación lineal con la intensidad en la caída de la temperatura corporal.

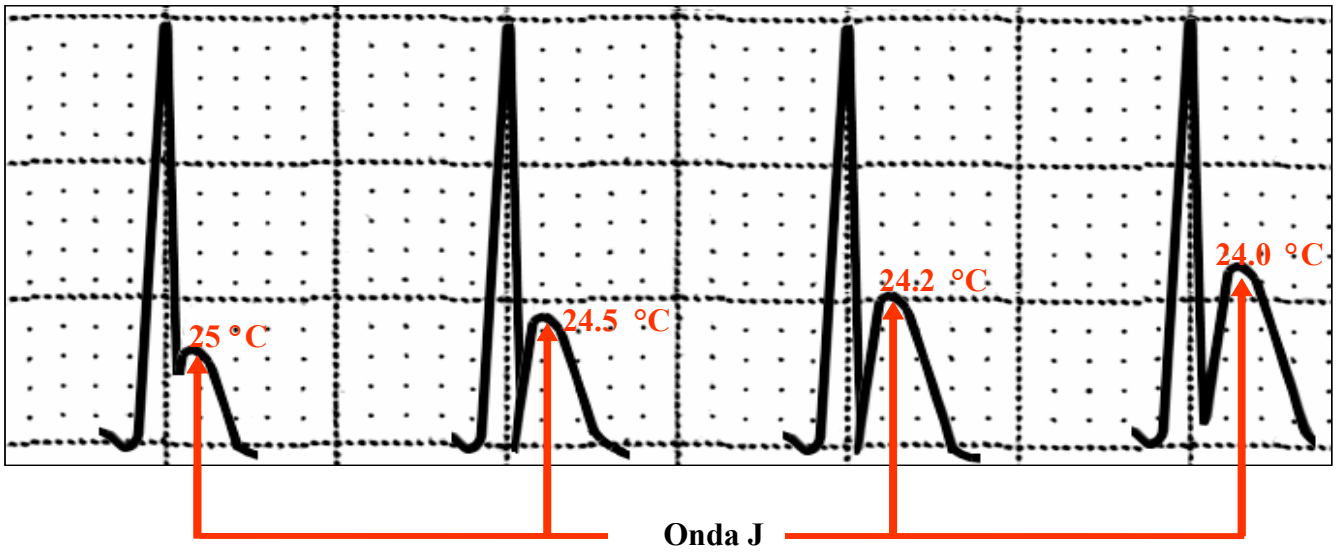
La bradicardia se debe a la disminución de la rampa ascendente en la fase 4 en las células P del nódulo sinusal (disminución de la despolarización diastólica, ritmicidad o automatismo) por reflejo vagal aumentado, incluso coexistente con aumento de catecolaminas circulantes.

La hipotermia constituye una de las tres causas de bradicardia metabólica crónica; las otras dos son ictericia obstructiva (por efecto bradicardizante de sales biliares del nódulo sinusal) y mixedema (Constant 1984). Por otro lado el hipotiroidismo es una de las causas de hipotermia metabólica.

4) **Onda P:** se describe disminución de voltaje (Okada 1984). También ampliación de la onda P (disminución de la velocidad de la conducción intra-auricular).
5) **Intervalo PRi:** tiende a prolongarse a medida que disminuye la temperatura corporal (Emslie-Smith 1959);
6) **Complejo QRS:** disminución en el voltaje y aumento de la duración. Ésta puede erróneamente considerarse aumentada por la presencia de la llamada onda J (ver el ítem como parte del QRS), que se parece a bloqueo de rama o trastorno intraventricular del estímulo. La explicación de la ampliación QRS está en la disminución del potencial de reposo y en consecuencia, velocidad aumentada y dromotropismo negativo de la fase 0.
7) **Onda J:** constituye el elemento ECG más típico; sin embargo no es patognomónica dado que puede hallarse en otras circunstancias clínicas. Se localiza en el punto donde termina QRS (onda δ tardía) y la parte inicial del segmento ST (punto J). Corresponde a las fases 1 y 2 del potencial de acción. La onda J se debe a diferentes densidades de la concentración de los canales Ito (fase 1) en el grosor del miocardio ventricular. Estos canales del flujo de salida inicial de potasio son muy numerosos en el epicardio y escasos o ausentes en el endocardio. Este hecho justifica la fase 1 del PA en el epicardio que muestra una muesca. Por el contrario la fase 1 de las células endocárdicas carece de muesca (Yan 1996). La onda J no es significativa por sí misma para la aparición de FV, puesto que la prolongación de la duración del complejo QRS constituye un signo confiable de aparición de FV. Cuando la hipotermia inducida rápidamente por cirugía cardíaca causa prolongación del QRS, causa FV en casi todos los pacientes (Fleming 1957). La onda J presenta las siguientes características: **Localización:** la onda J se ubica en el punto en el que finaliza el complejo QRS (onda δ tardía) que ocupa la parte inicial del segmento ST, correspondiente a las fases 1 y 2 del PA monofásico (Alsafwah 2001). **Polaridad:** siempre positiva y prominente en las derivaciones que enfrentan al VI: V_5 y V_6 y posible y principalmente en los corazones en posición vertical en las derivaciones de la pared inferior (Sgobba 1982), a diferencia de la onda J hallada en el síndrome de Brugada, ubicada en las precordiales derechas V_1 a V_2 o V_3. **Voltaje:** inscripción lenta y duradera y voltaje mayor en las derivaciones izquierdas V5 y V6 e inversamente proporcional a la gravedad de la hipotermia, es decir cuanto menor es la temperatura central, mayor es el voltaje de la onda J. En ciertos casos la onda J adquiere un gran voltaje asociado a convexidad superior, que se parece a la fase aguda del IM: “IM en evolución", que se inverte con la normalización de la temperatura central (Sain 2002). Hay una correlación inversa y significativa entre el voltaje de la onda J (mm) y la temperatura central en la hipotermia.

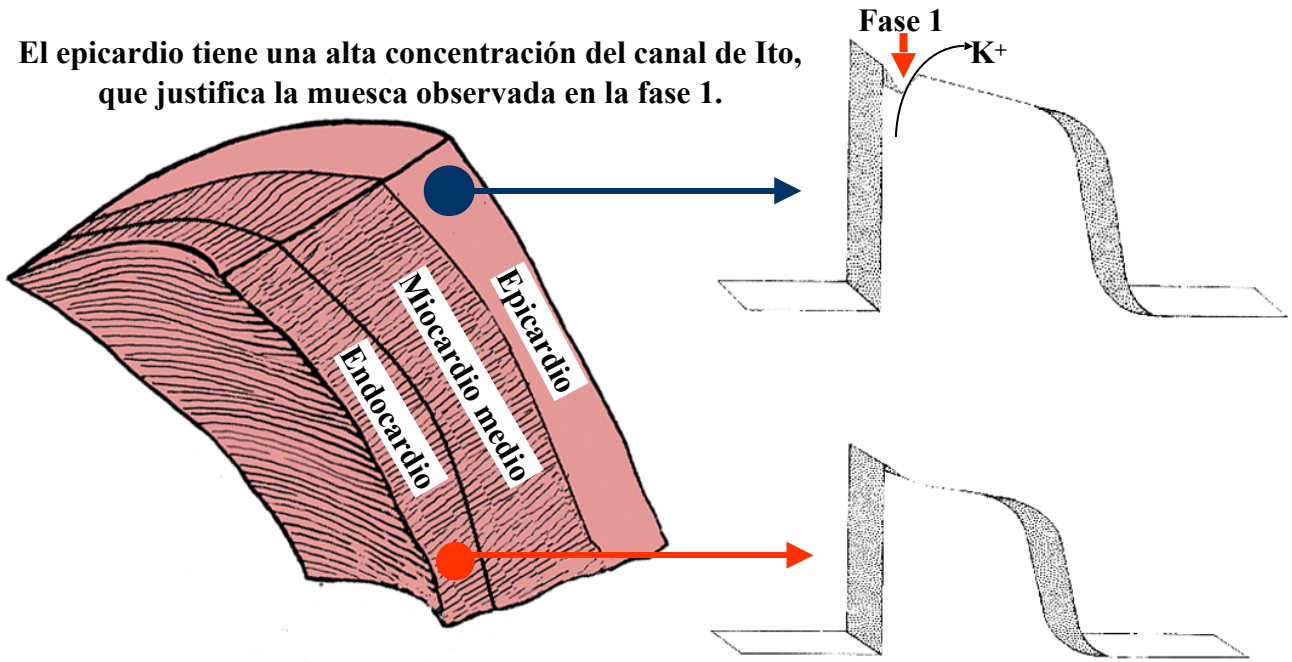
Aspecto: puede parecerse a onda R secundaria pequeña (R'), imitando falsamente a BRD. (Siguiente diapositiva). La onda J es característica de hipotermia; sin embargo no patognomónica puesto que puede observarse en circunstancias normotérmicas (Burali 1991; Patel 1994).

Correlación significativa e inversa entre el voltaje de onda J (mm) y la temperatura central en la hipotermia

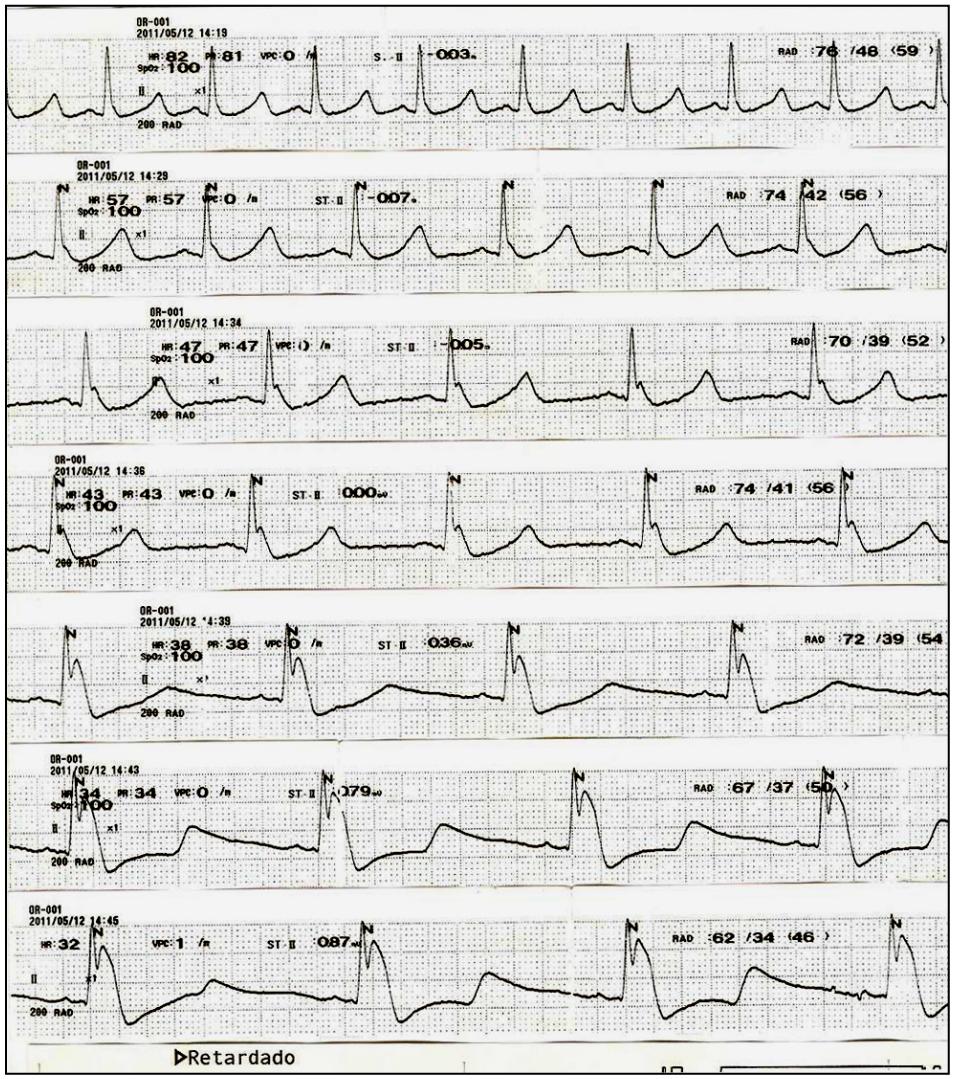


Esquema de heterogeneidad en el perfil del PA en el grosor de la pared ventricular

El epicardio tiene una alta concentración del canal de Ito, que justifica la muesca observada en la fase 1.



El endocardio no tiene canales Ito, lo que condiciona la ausencia de muesca en la fase 1 del PA en estas células.



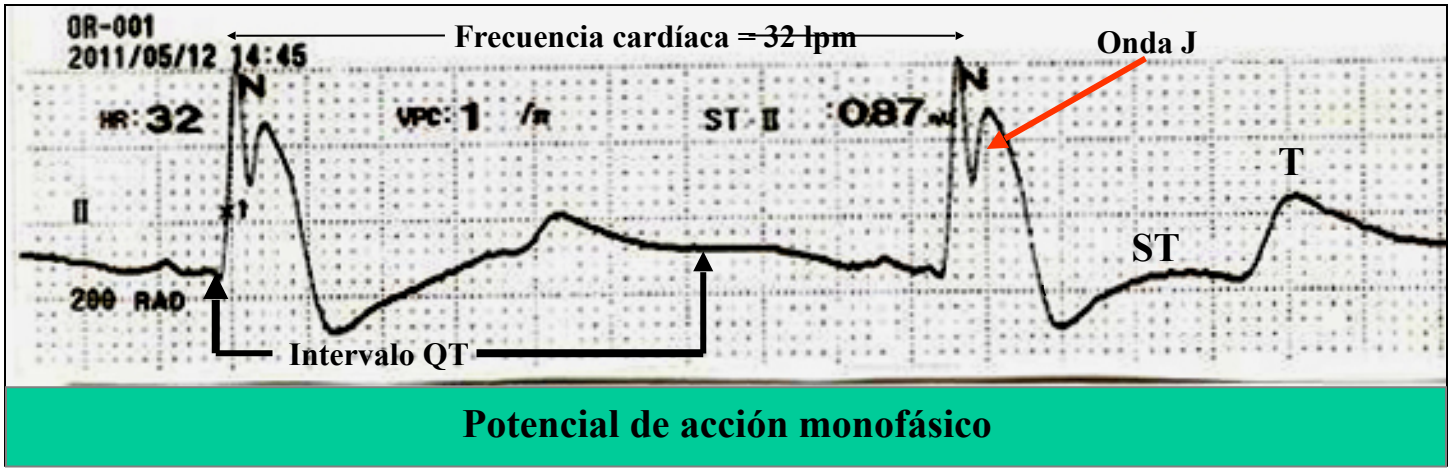
El trazado se obtuvo durante enfriamiento de sangre antes de un procedimiento quirúrgico cardíaco.

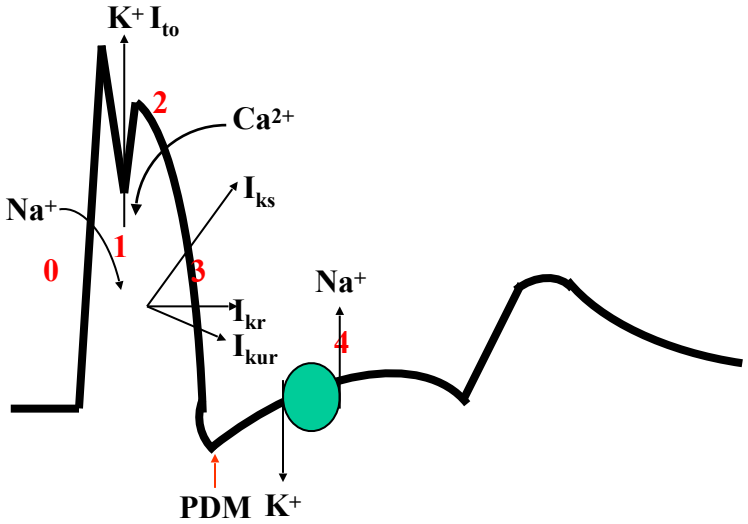
Aunque el ECG obtenido era algo esperable, llama la atención el registro del desarrollo y aumento progresivos de la onda J.

La mayoría de los casos de hipotermia se publican en el momento en el que el paciente es rescatado y luego de la recuperación. Por otro lado en este caso podemos ver el curso temporal de los cambios hasta la simulación de un PA monofásico.

Además se observó bradicardia signicativa y el intervalo QT era muy prolongado, algo que generalmente no recibe mucha atención en los casos publicados.

Cortesía del Prof. Dr. Raimundo Puerta de Cuba





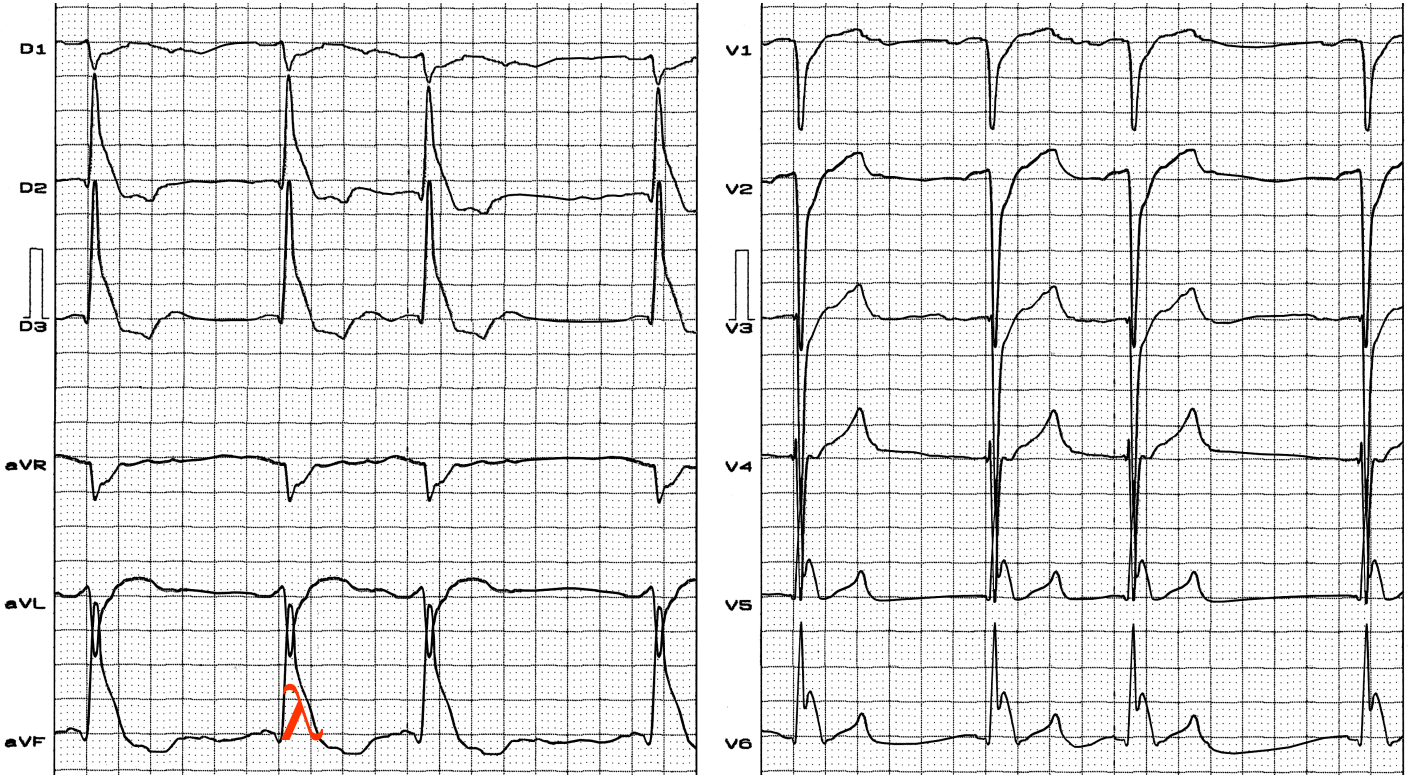
Potencial diastólico máximo (PDM): el potencial transmembrana más negativo alcanzado por una célula cardíaca durante la repolarización.

Nombre: ADS; **Sexo:** Masc; **Edad:** 32 años; **Grupo étnico**: mulato; **Peso:** 68 Kg; **Altura:** 1,64 m; **Fecha:** 04/03/2002; pasos para aumentar la temperatura corporal.

ECG característico de un paciente en hipotermia grave.

Diagnóstico ECG: bradicardia sinusal de 30 lpm, onda J prominente, muy evidente en las derivaciones inferiores y I, así como en las precordiales. Seudo BCRD determinado por onda J que no es parte del complejo QRS.

Nombre: PASA; **Sexo:** Masc; **Edad:** 47 años; **Grupo étnico**: Afro-descendiente; **Peso:** 61 Kg;
Altura: 1,68 m; **Fecha:** 07/03/2008; Temperatura corporal central 29ºC.



Hipotermia grave. FA con respuesta ventricular lenta. Patrón de bloqueo divisional póstero-inferior izquierdo. Onda de Gussak o lambda.

Propuesta de clasificación para las ondas J del ECG

I) Onda J hipotérmica

II) Onda J en pacientes normotérmicos:

- Hipercalcemia (Topsakal 2003);
- Lesiones en el sistema nervioso central: hemorragia subaracnoidea, post-paro cardíaco y en disfunción del sistema simpático cervical (Carrillo-Esper 2004);
- Rara vez en síndrome de repolarización precoz (Nava 1988);
- "Entidades" de Brugada:
  - ✓ Casos familiares (≈17%): verdadera enfermedad de Brugada;
  - ✓ Casos esporádicos (≈63%): síndrome de Brugada (Schulze-Bahr 2003);
  - ✓ Fenocopias de Brugada: son las entidades o circunstancias clínico-farmacológicas en las que el fenotipo o signo de Brugada en el ECG puede hallarse como consecuencia de causar aumento en la función del canal de Ito en el epicardio ventricular o disminución del canal lento de calcio (Shimizu 2005).
- En las formas ocultas de displasia arritmogénica del VD (Corrado 1996);
- En angina variante de Prinzmetal (Aizawa 2006).

Sustrato electrofisiológico de la onda J

Los estudios experimentales indican que la aparición de la onda J es la consecuencia de la presencia de gradiente transmural en el grosor de la pared ventricular, secundario a la existencia en el epicardio pero no el endocardio, de muesca significativa en fase 1, mediada por una mayor actividad o densidad de la corriente de salida transitoria de potasio inicial.

Esta mayor actividad y/o densidad del canal Ito en los cardiomiocitos epicárdicos pero no endocárdicos, es responsable del aspecto característico del PA conocido como "configuración de pico y domo del PA monofásico".

Además la mayor salida inicial de potasio en el epicardio que en el endocardio causa acortamiento de la fase 2 en el epicardio, lo que condiciona dispersión transmural de repolarización y aparición de onda J, que llevado a cierto nivel, causa una mayor tendencia a la aparición de arritmia ventricular por el mecanismo llamado reentrada funcional en fase 2 (Yan 1996).

El enfriamiento experimental localizado del TSVD *in vivo* en canes se parece a las alteraciones electrofisiológicas que ocurren en el síndrome de Brugada, causando apariencia de onda J secundaria a la activación del canal Ito y causando el aspecto clásico de "configuración de pico y domo" en el PA monofásico de las células epicárdicas en el TSVD (Nishida 2004).

Varias entidades se asocian a la aparición de la onda J (síndromes de onda J) (Hlaing 2005) que entre otros incluyen al síndrome de repolarización precoz (raro), angina variante, intoxicación por antidepresivos tricíclicos (Bigwood 2005), abuso de cocaína (Ortega-Carnicer 2001), hipercalcemia, lesión encefálica, síndrome de Brugada, FV idiopática con onda J prominente en la pared inferior (Riera 2004) y las formas llamadas ocultas de DAVD.

La evidencia experimental respalda la hipótesis de que una distribución heterogénea del canal de Ito en el grosor de la pared ventricular es responsable de la configuración de pico y domo en el PA monofásico en el epicardio y muesca prominente en la fase 1 y acortamiento de la fase 1, lo que resulta en gradiente de voltaje que se manifiesta mediante onda J (Antzelevitch 2005).

Modificaciones de onda T e intervalo QT/QTc en la hipotermia

Onda T de hipotermia

La onda T está alterada, directamente relacionada con el grado de hipotermia.

Cuando la onda J comienza a mostrar un gran voltaje concomitante, la onda T de la derivación correspondiente se invierte.

Las ondas T con cambios en la polaridad o en el eje se denominan onda T alternante y se observan durante transfusión rápida de sangre en la hipotermia quirúrgica (Navarro-Lopez 1978).

Se describe aplanamiento e inversión asimétrica, principalmente en la pared anterior.

Intervalo QT/QTc en la hipotermia

En la hipotermia está prolongado en la mayoría de los casos como consecuencia de aparición de onda extra en el punto J y enlentecimiento de la repolarización ventricular. La mejoría de la hipotermia (Lins 2004).

Trastornos de ritmo en la hipotermia

La hipotermia se asocia con la presencia de una mayor incidencia de varias arritmias, ambas supraventriculares y ventriculares.

Arritmias significativas no aparecen con temperaturas corporales sobre los 32ºC. Ésta es la razón por la que éste es el límite de la hipotermia moderada, inducida con propósitos terapéuticos (Marion 1997).

La FA con una frecuencia baja de respuesta ventricular, se describe como una arritmia con una incidencia significativa en la hipotermia moderada, en algunas series observada en hasta el 50% al 60% de los casos (Strohmer 2004).

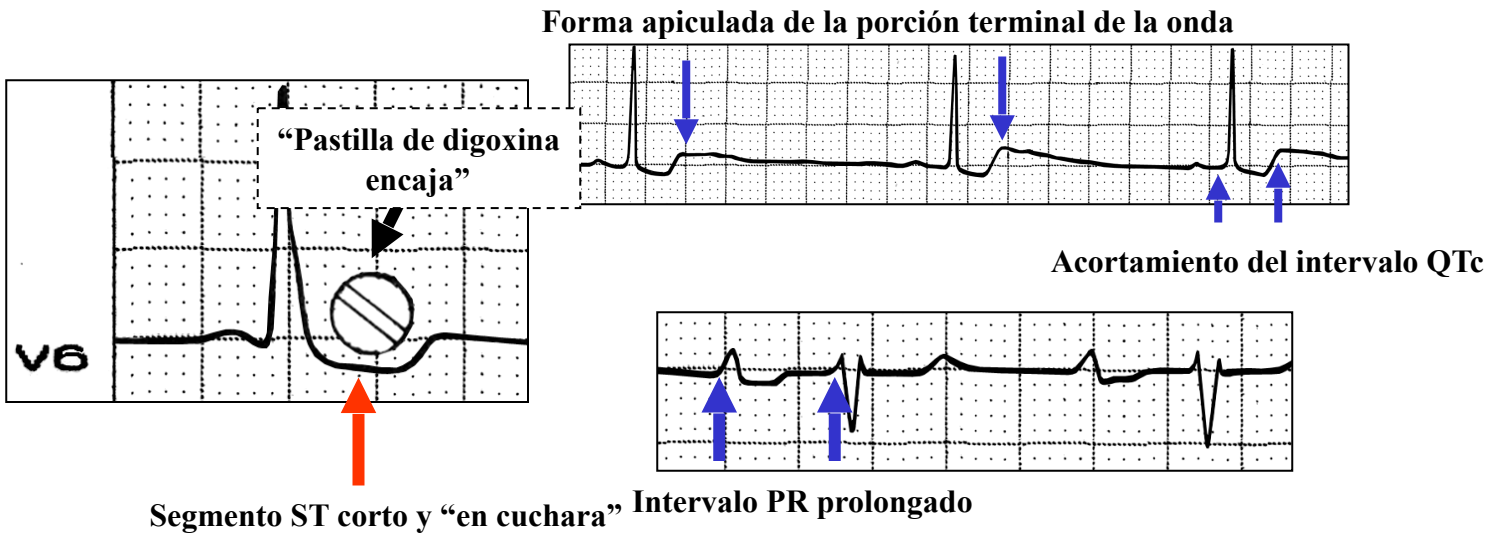
Las diferencias porcentuales halladas en la aparición de FA en las diferentes series en la literatura, se relacionan con la naturaleza heterogénea de las poblaciones estudiadas. Los pacientes mayores muestran una mayor prevalencia de FA. De este modo cuando la edad promedio de pacientes en hipotermia es menor, también lo será el porcentaje de FA.

La FV tiene grandes posibilidades de aparecer a temperaturas por debajo de los 28ºC. Cuando ocurre con valores sobre los 28ºC, debe sospecharse de enfermedad miocárdica asociada.

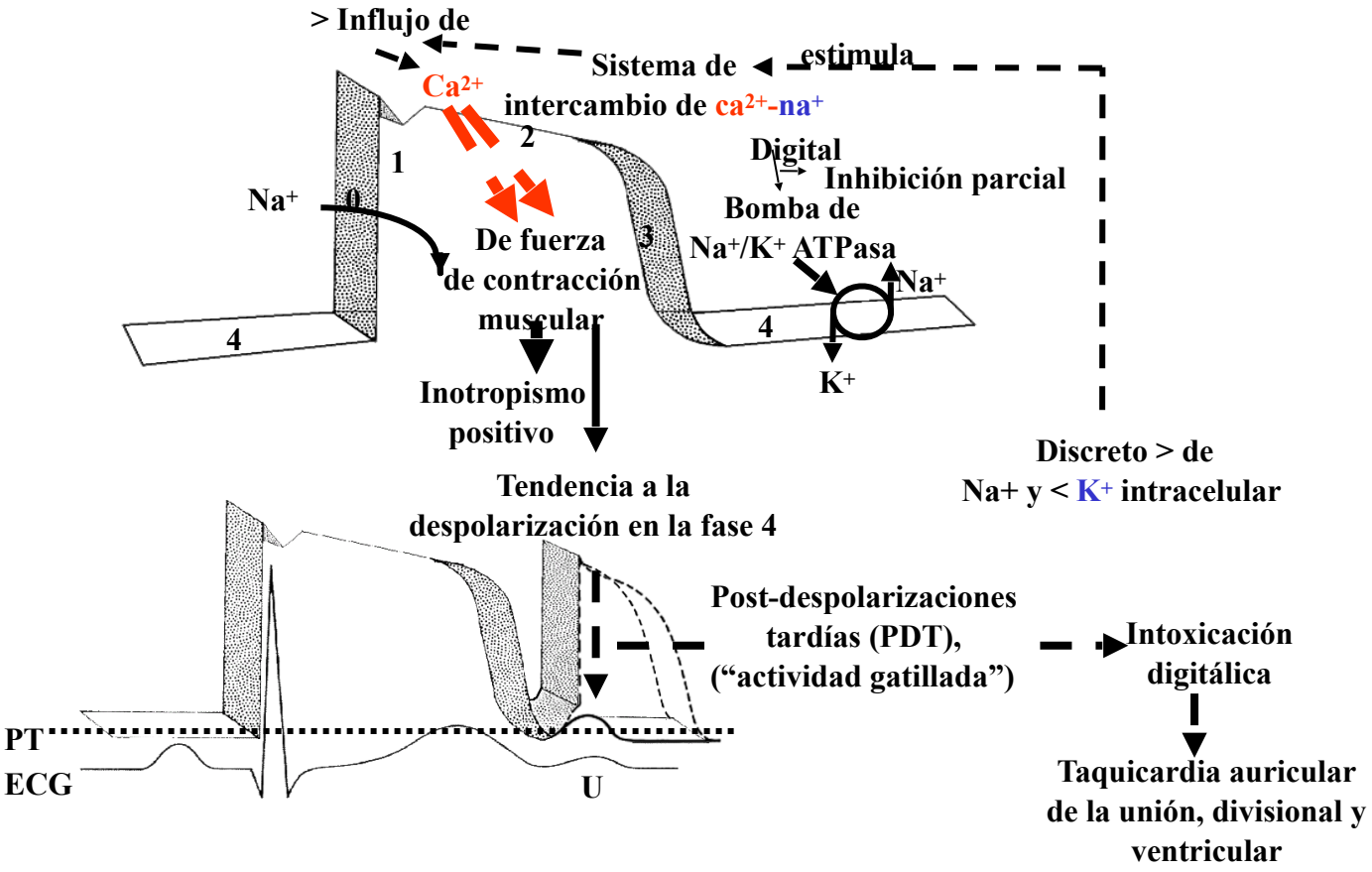
Efecto o acción digitálica

Las modificaciones más precoces del efecto digitálico en el ECG son:

- Intervalo PR prolongado.
- Segmento ST: acortamiento y convexidad superior (“en cuchara”) al acortarse las fases 2 y 3 del PA;
- Acortamiento de los intervalos QT y QTc: causa principal del QT corto adquirido;
- Aplanamiento de la onda T con forma apiculada de la porción terminal en el 10% de los casos. Posible inversión simétrica de la onda T (seudo-onda T isquémica);
- Onda U prominente.

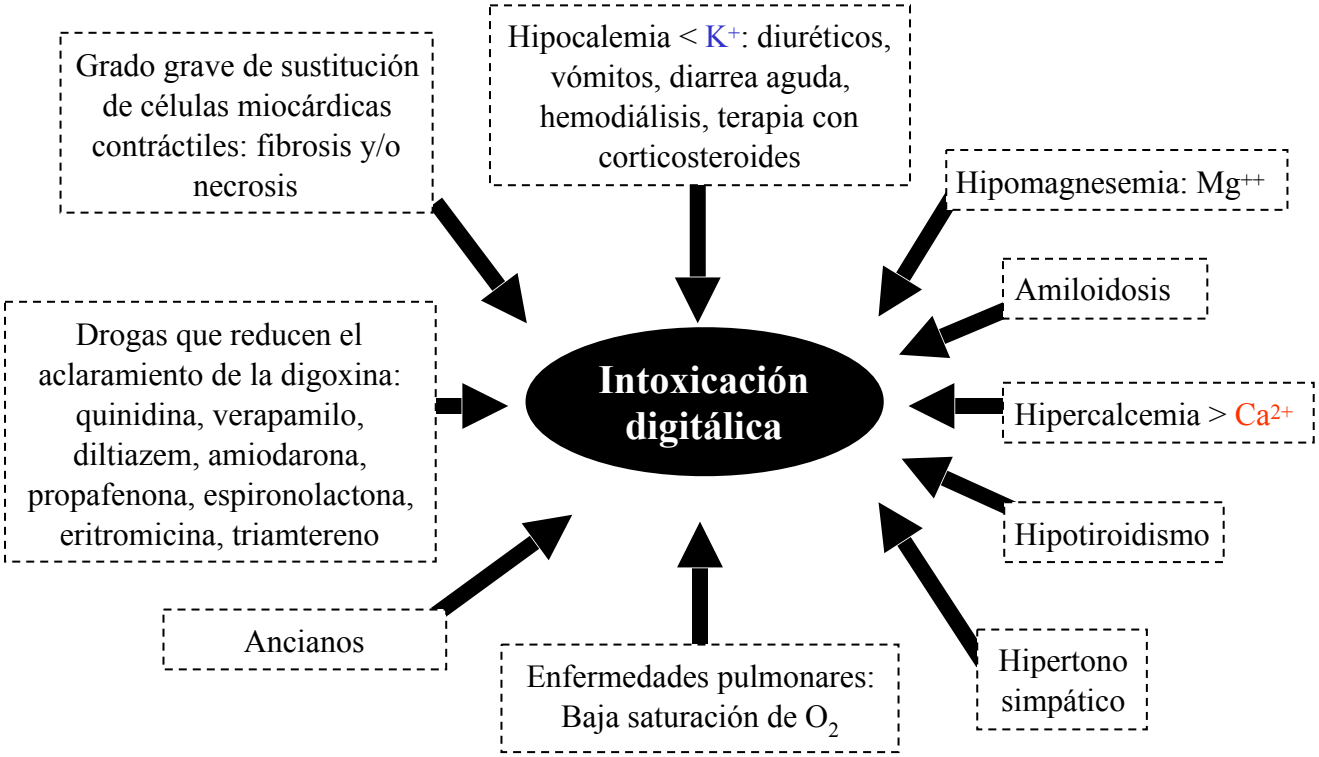


Mecanismo electrofisiológico del efecto digitálico en la arritmogénesis



Intoxicación digitálica

Factores que predisponen a la intoxicación digitálica: factores que aumentan la sensibilidad al digital



Manifestaciones que sugieren intoxicación digitálica

➢ **Extracardíacas**

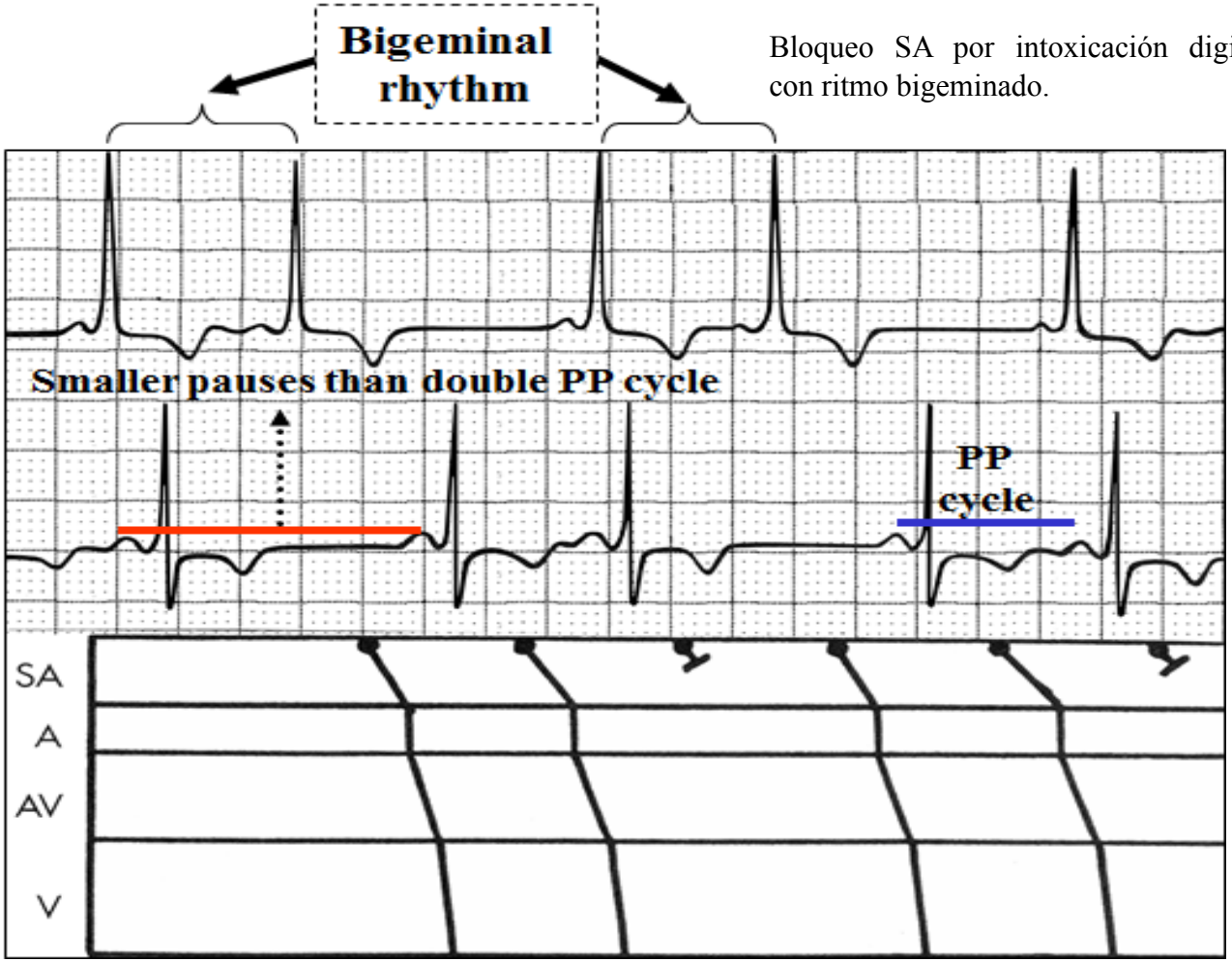
- **Gastroentéricas:** anorexia, náusea, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
- **Neuropsiquiátricas:** dolor de cabeza, confusión, fatiga, mareos, inquietud, delirio, cambios de humor, somnolencia, psicosis, confusion mental, lapsos de memoria, seudo demencia.
- **Visuales:** discromatopsia más común para el rojo, verde y amarillo.

➢ **Cardíacas**

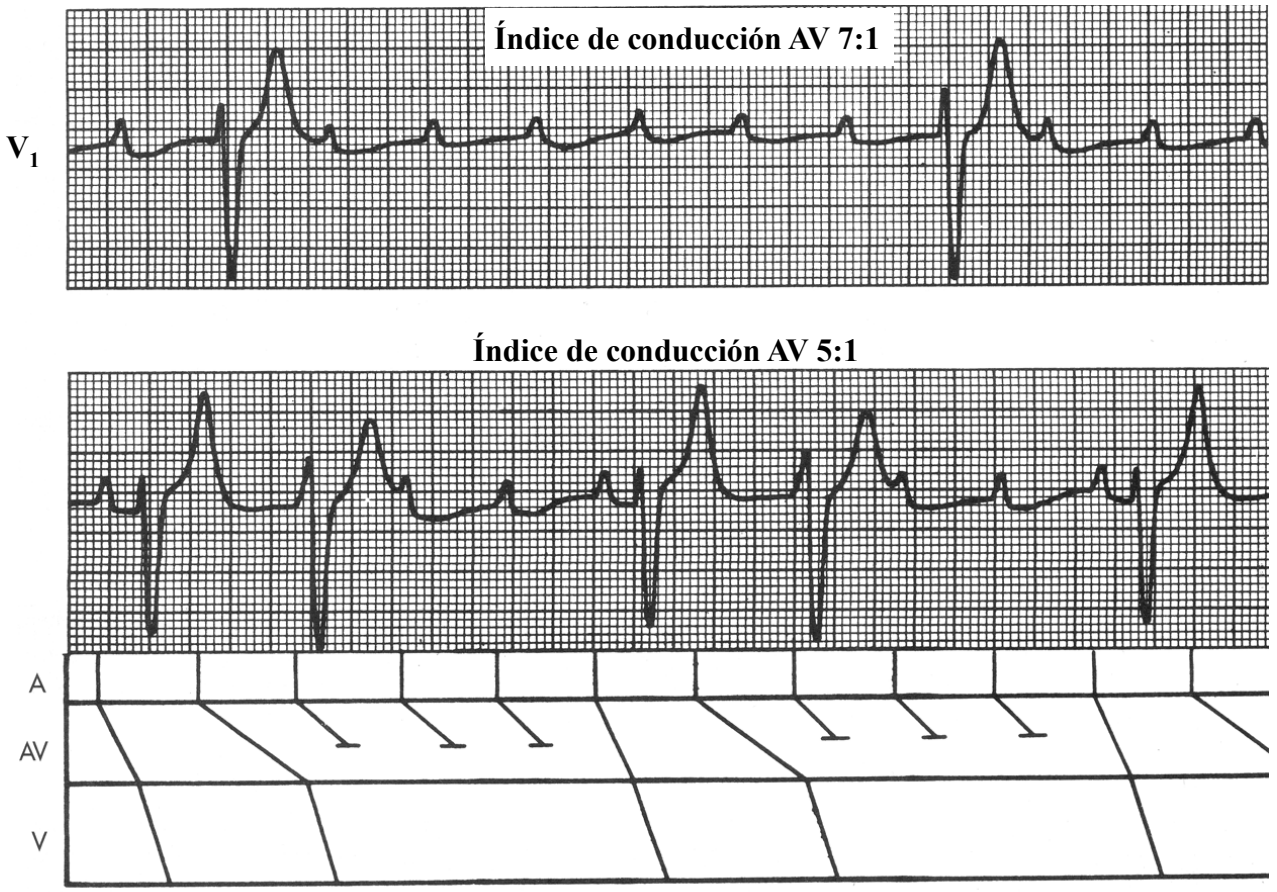
- Bradicardia sinusal.
- Paro sinusal.
- Bloqueos: de la salida SA, por ej.: bloqueo AV de Wenckebach de todos los grados con predominancia de 1° grado (enlentecimiento de conducción y prolongación del período refractario en el nódulo AV), de salida.
- Disociación AV: supresión dominante del marcapasos con escape pasivo de un foco bajo de la unión o aceleración inadecuada de marcapasos subsidiario o en forma más rara, disociación dentro del nódulo AV mismo.
- Taquicardia auricular con conducción AV variable: la más común y casi patognomónica.
- Aparición repentina de taquicardia auricular durante terapia con digital en paciente con FA.
- Ritmo de la unión acelerado o taquicardia de la unión no paroxística con disociación isorrítmica frecuente.
- Extrasístoles aisladas o bigeminadas.
- TV fascicular.
- Ritmo idioventricular acelerado.
- TV bidireccional o bifascicular.
- Aleteo ventricular.
- FV lenta.

Ritmo sinusal com bloqueo SA 3:2 tipo Wenckebach

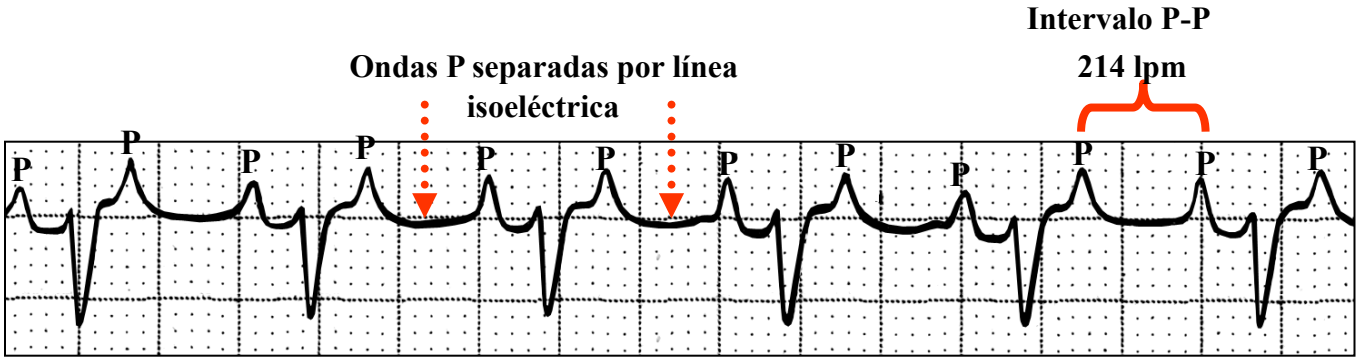
Bloqueo SA por intoxicación digitálica con ritmo bigeminado.



Bloqueo AV variable de alto grado con índice de conducción 7:1 y 5:1 por intoxicación aguda por digoxina en intento de suicidio.



Ejemplo de taquicardia auricular con bloqueo 2:1, considerada arritmia típica de intoxicación digitálica

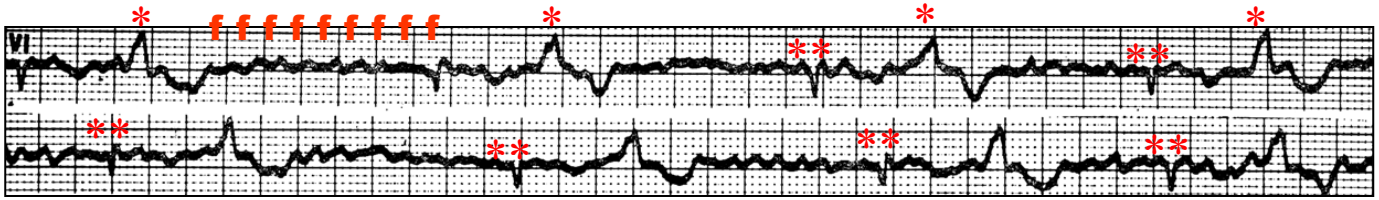


Frecuencia de intervalo P-P: generalmente entre 100 y 180 lpm.

1) Forma automática: 150 lpm a 250 lpm

2) Por microreentrada: entre 130 y 150 lpm.

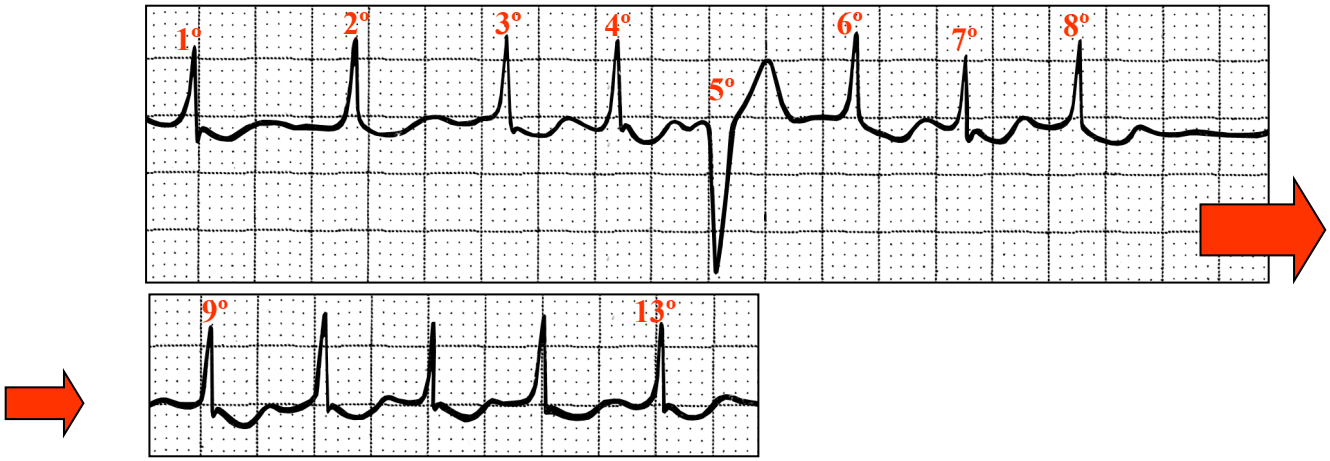
Fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares bigeminadas



* Extrasístoles ventriculares bigeminadas monofocales.

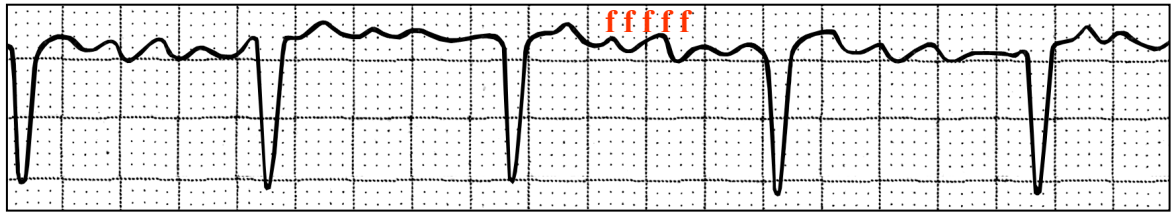
** Latidos conducidos pequeños y relativamente normales

Fibrilación auricular con intoxicación digitálica

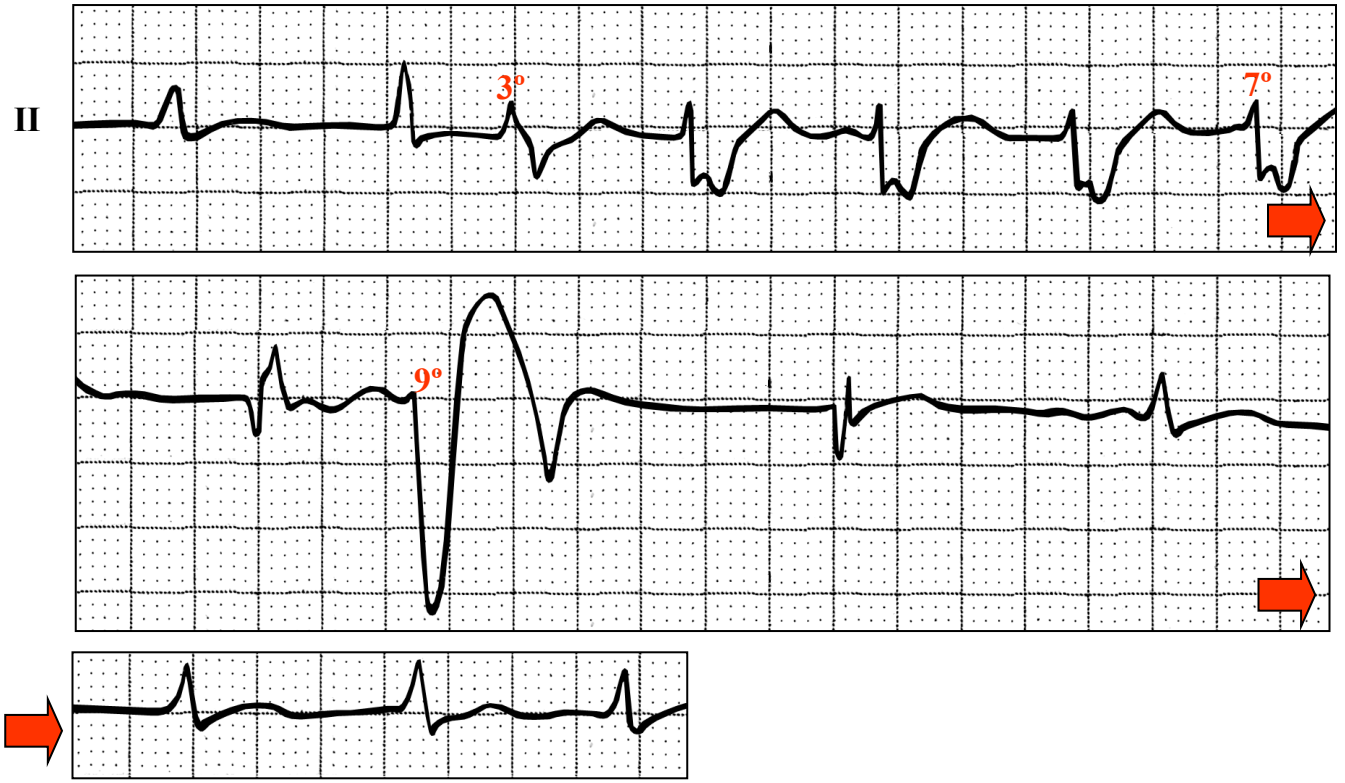


Síntomas clínicos: EPOC con CDI en uso de digoxina. No se identifica onda P: FA. El 5° latido es una extrasístole ventricular. Del 9° al 13° latido, complejos QRS ocurren regularmente. La regularización es la respuesta ventricular en un paciente con FA, lo que sugiere intoxicación digitálica. Cuando esto ocurre durante frecuencias cardíacas altas, probablemente represente taquicardia de la unión. Es imposible en la actualidad saber por el ECG si el digital debe interrumpirse o aumentarse (el nivel de digoxina puede ayudar). **Conclusión:** sugiere intoxicación digitálica.

FA "atípica": con respuesta ventricular regular



Ritmo acelerado de la unión causado por intoxicación digitálica en presencia de FA basal.



No se observa onda P y el ritmo es irregular: FA. Desde el 3° al 7° latido, los complejos son amplios y regulares, con una frecuencia de alrededor de 110 lpm. El evento representa un episodio de ritmo idioventricular acelerado. En los pacientes con digital, indica intoxicación.
El 9° latido es una extrasístole ventricular y los siguientes latidos son irregulares (FA).

Taquicardia bidireccional causada por intoxicación digitálica

El ritmo es regular y rápido con FC de 118 lpm. No se observa actividad auricular.

Los complejos QRS son alternantes, principalmente positivos o negativos, en direcciones alternantes de latido a latido, lo que indica que el impulso se transmite alternativamente por las divisiones izquierdas anterior y posterior.

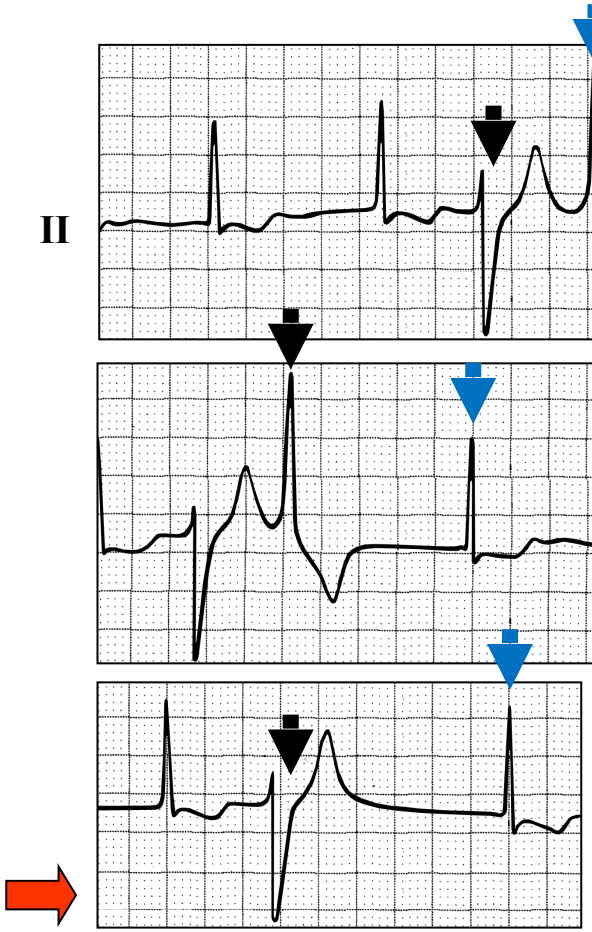
Con frecuencia muestran patrón de BRD y BRI en forma alternante. Estos casos pueden originarse en los ventrículos (TV) o representan una forma de taquicardia supraventricular con aberrancia (aberrancia ventricular).

El segmento ST está deprimido y muestra concavidad superior en "cuchara", característico de efecto digitálico. La etiología de la taquicardia ventricular bidireccional puede ser adquirida o congénita (ver siguiente diapositiva).

Por su etiología la taquicardia bidireccional puede ser: **Adquirida:** característica de intoxicación digitálica. Puede observarse en la insuficiencia coronaria, hipopotasemia, miocarditis y miocardiopatía; **Congénita:** observada en taquicardia ventricular catecolaminérgica familiar inducida por esfuerzo, que a su vez presenta dos tipos: 1 y 2 (CPVT1 y CPVT2). La primera por mutación que codifica el receptor de rianodina cardíaca (RYR2)/canal de liberación de calcio. La segunda se conoce como CPVT2, que codifica la calsecuestrina (CASQ2-calsecuestrina codificada) (Tester 2006).

Otra forma rara es la taquicardia bidireccional, que se halla en el síndrome de Andersen-Tawil, caracterizado por la tríada: parálisis periódica, arritmia cardíaca y dismorfismos. Esta entidad se debe a enfermedad del canal de potasio por mutación en el gen KCJN2, que codifica la proteína Kir 2.1. Las manifestaciones cardíacas incluyen: prolongación del intervalo QT, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular polimórfica o bidireccional (Pouget 2004).

Extrasístoles de doble foco por intoxicación digitálica en un paciente con FA basal



Ausencia de onda P, intervalos R-R irregulares: FA; los latidos indicados con flechas negras son aberrantes y presentan acoplamiento fijo: extrasístoles ventriculares. Los latidos post-extrasistólicos indicados por flechas azules, presentan intervalos variables y configuración diferente. Estas extrasístoles ventriculares se originan en un segundo foco o más probablemente, son extrasístoles supraventriculares con conducción aberrante.

Comentarios: la presencia de extrasístoles ventriculares durante FA, puede ser el resultado de intoxicación digitálica. Un trazado como este en un paciente con digital, indica la necesidad de interrumpir su administración.

Modificaciones electrocardiográficas con amiodarona

Ésta es la droga que tiene como su principal efecto bloquear los canales rectificadores de salida de K+ en la fase 3 en las aurículas y ventrículos.
Es una droga antiarrítmica clase III. Produce PA prolongado en fase 3 al bloquear los canales lento (I_{KS}) y ultra rápido de potasio (I_{KUR}), y I_{K1}.
La amiodarona es considerada una droga con mejor perfil puesto que carece de los efectos hemodinámicos negativos y no tiene un efecto dromotrópico negativo.

La amiodarona presenta cuatro tipos de efectos:

- Como droga de clase IB: bloquea el canal de Na^+ en el estado inactivo y con cinética rápida I_{Na}^+;
- Como droga de clase II: inhibe la estimulación simpática: acción antiadrenérgica;
- Como droga clase III (principal): bloqueo de los tres canales rectificadores de K^+: (I_{KS}, I_{KUR} y I_{K1})
- Como droga clase IV: bloqueo del canal de ICa^{2+}.

FC: causa bradicardia sinusal; resistente a la atropina y al isoproterenol por disminución de automatismo sinusal, que actúa directamente sobre las células automáticas del nódulo SA; es decir no mediada por estímulo β o efecto colinérgico. La reducción de la FC, cuando se administra oralmente, es de alrededor de 20-30%. En la administración endovenosa rápida puede causar taquicardia refleja por caída en la TA. Puede causar bloqueo SA o paro sinusal.
Puede mejorar los parámetros de variabilidad RR (HRV) en pacientes post-IAM (Sassi 2006). Puede causar bradicardia o taquicardia en casos de distiroidismo secundario al uso de la droga (presente en el 10-20% de los casos) (Vinzio 2005).
Puede causar empeoramiento de los síntomas de ICC al administrarse en forma endovenosa (2%).
La droga administrada en bolo endovenoso es muy segura y más efectiva que la digoxina para controlar la FC y la conversión a ritmo sinusal, en pacientes con FA y alta frecuencia de respuesta ventricular.
La droga se contraindica en presencia de disfunción del nódulo SA y con FC <50 lpm (Hofmann 2005).

Intervalo PR: puede prolongarse en aproximadamente 1/5 casos, principalmente cuando se usan dosis altas (Tonet 1984).

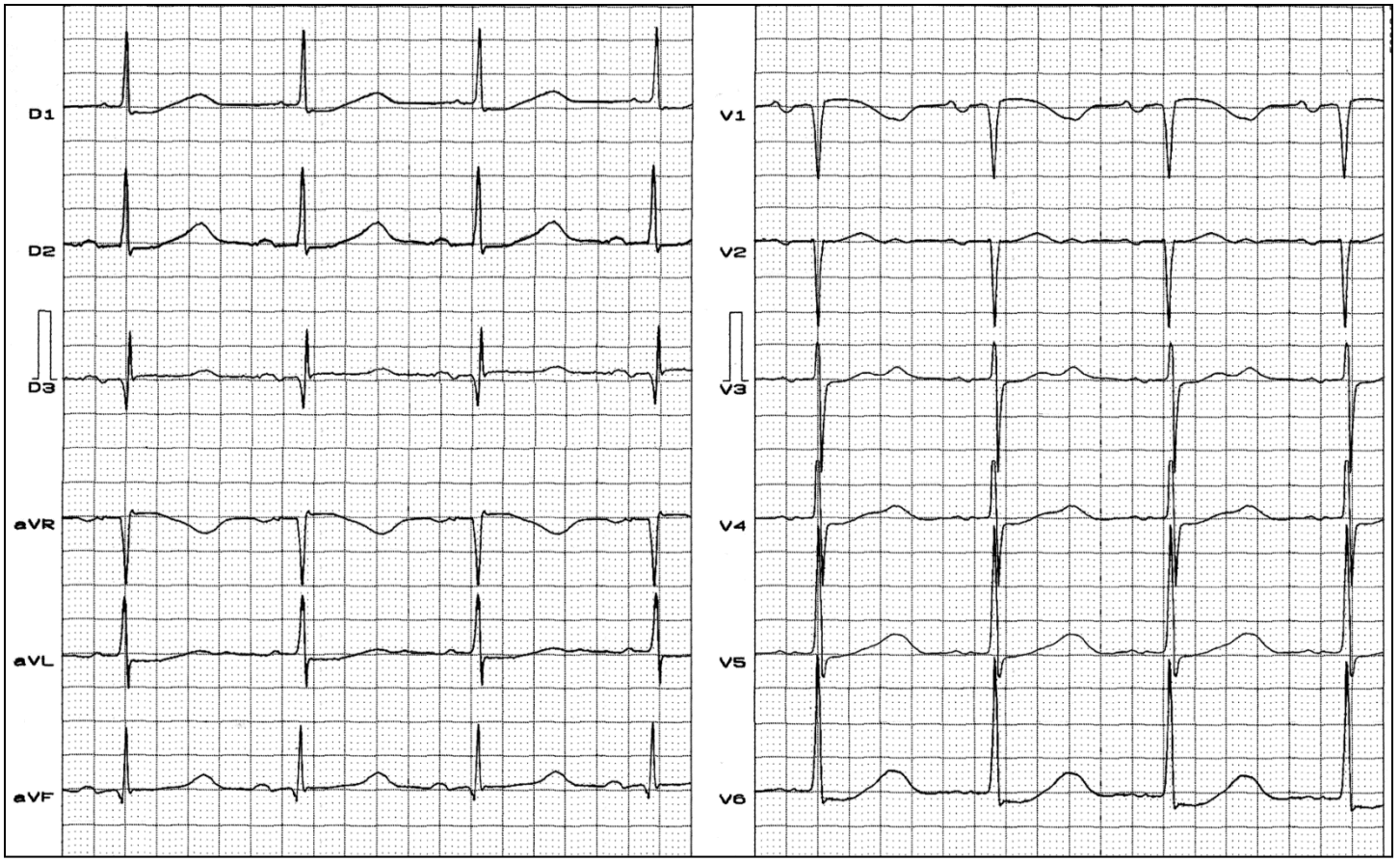
Duración QRS: no significativa. Probablemente pueda prolongarla especialmente con frecuencias altas por el efecto de bloqueo de los canales inactivos de Na+, un hecho que sería responsable de infradesnivel en fase 0. Ésta es la razón por la que el ECG de alta resolución no puede usarse en pacientes que toman amiodarona, dado que la droga finalmente causa prolongación QRS filtrada y aparición de PT en pacientes con ECG-AR previamente normal (Nelson 1989).

Onda T: causa ampliación, aplanamiento y muesca de onda T.
Las alteraciones de repolarización ventricular en el ECG se manifiestan aproximadamente al cuarto día luego de comenzar el tratamiento oralmente y persiste por tres semanas luego de interrumpir la droga (Rosenbaum 1974);

Intervalo QT y QTc: causa prolongación marcada y constante de estos parámetros (Rosenbaum 1983). Este efecto alcanza su máximo sólo 10 semanas luego de comenzar el tratamiento (Chou 1996). A pesar de extender el intervalo QT, rara vez desencadena la temida TdP, puesto que causa disminución de la dispersión transmural en el grosor de la pared ventricular por su efecto desigual sobre las células epi, endo y M.

Onda U: puede ser prominente: >1,5 mm por el efecto de la droga.

ECG típico de un paciente con uso crónico de amiodarona

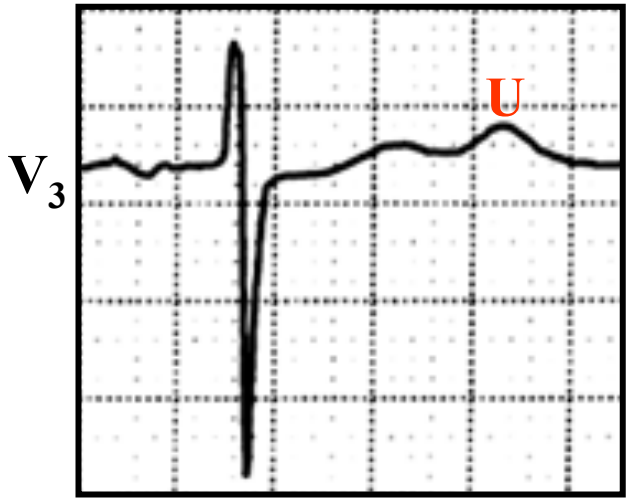


SAI; intervalo PR: 190 ms; QRS: 104 ms; QT prolongado de 520 ms; QT + U: 716 ms; ondas T y U difíciles de diferenciar; muesca entre el final de la onda T y el inicio de la onda U.

SQTL secundario o formas iatrogénicas

Drogas antiarrítmicas: amiodarona

Repolarización ventricular típica con uso crónico de amiodarona



Quinidina: mecanismos de acción

Agente antiarrítmico del grupo 1 – alcaloides de cinchona, isómero d de quinina, ambos extraídos del árbol de cinchona. Químicamente la droga está constituida por dos anillos: quinolina y quinuclidina, unidos por una conexión alcohólica.

Mecanismo de acción – farmacocinética

A) El principal mecanismo de acción es el bloqueo moderado de influjo de Na^+ en las células rápidas (prototipo de droga depresora de membrana o efecto anestésico local), un hecho que disminuye la amplitud del PA (amplitud de fase 0), DV/DT (índice de ascenso del PA o velocidad de ascenso de la fase 0) y velocidad de conducción. Esta unión es mayor en el estado activado. El efecto es mayor en presencia de acidosis e isquemia.

B) Bloquea las múltiples corrientes de salida de K^+ en las fases 1 y 3, de manera que la duración del PA está aumentada y en consecuencia el período refractario efectivo: aumento de los intervalos JT y QTc, favorece la aparición de post-potenciales tardíos y a su vez, actividad gatillada que resultaría en una mayor tendencia a la aparición de "Torsade de Pointes".

Los canales bloqueados por la droga son:

- **I_{to}:** la quinidina actúa en la fase 1, permitiendo la salida lenta de K+ "in crescendo". En condiciones normales este canal se halla en una alta concentración sólo en el epicardio y las células M del miocardio medio pero no en el endocardio. Las características del canal I_{to} son consideradas significativas en la genesis de las taquicardias ventriculares en el sindrome de Brugada. En este síndrome la quinidina causa homogeneización de la repolarización ventricular, disminuyendo el supradesnivel ST en las precordiales derechas, así previniendo el sustrato electrofisiológico de la reentrada en fase 2. Otras drogas clase I presentan el efecto opuesto en el síndrome de Brugada, aumentando el supradesnivel del punto J y de ST por su capacidad de bloquear el canal de I_{to} (Imaizumi 1987; Alings 2001), resultando en una mayor tendencia a eventos arrítmicos.

- **Canales rectificadores de salida de K^+:** estos canales permiten la salida de K^+ en las fases 3 y 4 del nódulo SA. Son canales considerados fundamentales en el automatismo normal. Tienen tres subtipos: 1) de cinética lenta (I_{ks}); 2) rápida (I_{kr}); y 3) ultrarápida (I_{kur}), es decir con activación e inactivación a velocidades variables.
- **I_{K1} o "rectificador de entrada":** este canal permite la salida de K^+ en fase 3. Es un canal de K^+ responsable del estado de equilibrio del potencial transmembrana diastólico (PTD) o E1.
- **$I_{Ca\text{-}L}$ o tipo L ("larga duración" o "tipo L"):** este canal actúa en la fase 0 de las células lentas de los nódulos SA y AV y en la fase 2 o "meseta" de las fibras rápidas. En la fase 3 ocurre la inactivación de este canal.
- **I_{KATP}:** este canal se activa cuando la concentración intracelular de ATP. Permite la salida de K^+ en la fase 3. Se inactiva cuando aumenta la concentración celular de ATP. Patológicamente se activa en caso de isquemia.
- **I_{KACh}:** este canal permite la salida de K^+ en fase 3 en las aurículas, causando acortamiento del período refractario. Este canal de K^+ se activa por el receptor muscarínico M^2, siendo significativo en los nódulos SA y AV y las aurículas. En los dos últimos puede producir hiperpolarización y en las aurículas acorta el período refractario.
- **I_{KACh}** – Parece ser igual al receptor de adenosina o I_K(Ado).

Otras acciones electrofisiológicas de la quinidina

- Disminuye la velocidad de ascensión en la fase 4: dromotropismo negativo;
- Efecto vagolítico por bloqueo del receptor muscarínico M_2: taquicardia sinusal;
- Acción anti α adrenérgica: por bloqueo de los receptores de α_1 y α_2: bradicardia;
- Aumenta la excitabilidad y el umbral de la FV.
- Puede originar o exacerbar los post-potenciales precoces (Rodem 1985).
- Puede suprimir post-despolarizaciones tardías mientras que puede aumentarlas también.

Acción de la quinidina sobre las propiedades funcionales de las células cardíacas

- **Automatismo, ritmicidad o despolarización diastólica: negativo** por disminuir el grado de inclinación de la rampa de ascenso en la fase 4, el potencial umbral está desplazado a niveles más positivos y aumenta la duración del PA.
- **Dromotropismo (velocidad de conducción): negativo** por disminución de la amplitud en fase 0 del PA y Vmax.
- **Inotropismo (contractilidad): levemente negativo** por discreto efecto negativo sobre la contractilidad, resultando en aumento en la PDFVI y posible exacerbación de ICC; sin embargo la mayoría de las veces el efecto es compensado por la acción vasodilatadora (Rodem 1996). Este doble efecto inotrópico negativo y vasodilatador periférico se debe a bloqueo α adrenérgico.
- **Batmotropismo (excitabilidad):** aumenta la refractariedad en el músculo auricular y ventricular y contráctil de His-Purkinje, al prolongar el PA mediante bloqueo de los canales de K+ en fase 3, casi sin alterar la "meseta" en fase 2. Aumentan la excitabilidad y el umbral de la FV. Por el bloqueo de los canales rápidos de Na^+, disminuye la amplitud del PA de la fibra rápida, Vmax y la velocidad de ascenso en fase 0 de las células miocárdicas auriculares, ventriculares y del sistema His-Purkinje (fibras rápidas dependientes de Na^+).

Electrocardiograma con quinidina

- **Frecuencia cardíaca:**
  - ➢ **Nódulo SA:**
    - ✓ **Efecto directo –** deprime levemente la automaticidad (bradicardia).
    - ✓ **Efecto indirecto –** el M_2 vagolítico y el bloqueo de los receptores α_1 y α_2 aumentan la FC. Por esta razón se considera que la automaticidad del nódulo SA no es afectada en dosis terapéuricas. En dosis tóxicas puede causar tanto bradicardia y taquicardia sinusal o paro sinusal.
  - ➢ **Nódulo AV:** acorta el tiempo de conducción de la unión (intervalo A-H) y el período refractario efectivo del nódulo AV (PRE-AV) por efecto indirecto anticolinérgico (vagolítico) y por efecto directo aumenta estos períodos. La predominancia del primer efecto se observa cuando se usa en dosis terapéuticas y con niveles plasmáticos medios de 4,6 mg/L (Josephson 1974).

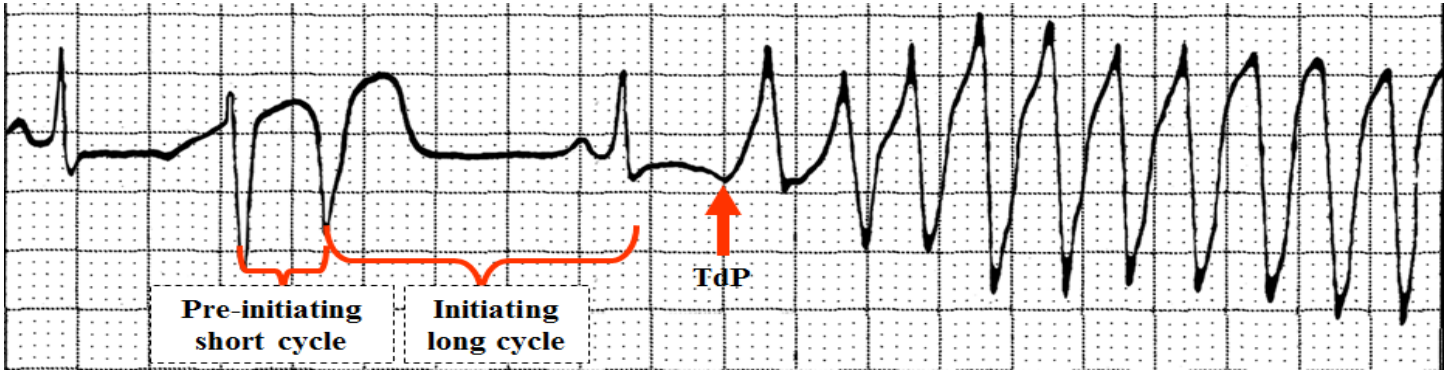
En dosis tóxicas (niveles >10 mg/L), puede causar bloqueo AV.

En los pacientes portadores de aleteo 2:1 por efecto anticolinérgico, puede transformarse en 1:1 con el posterior agravamiento hemodinámico por aumento de frecuencia ventricular.

Prolonga los períodos refractarios efectivos de las aurículas, nódulo AV, sistema de His-Purkinje (prolonga HV); 1 y de los ventrículos a nivel ventricular, así como haces accesorios. Puede causar bloqueo en sistema de His-Purkinje (Hoffman 1975). Prolonga el intervalo HV. Aumenta los períodos refractarios en todo el corazón: aurículas, nódulo AV, sistema de His-Purkinje, miocardio contráctil ventricular y haces accesorios.

- **Duración del complejo QRS:** en dosis terapéuticas causa prolongación discreta de QRSd (10-20%). La prolongación del complejo QRS puede ser difusa o sólo en la parte final (Macfarlane 1989). QRSd ≥140 ms o >35% del trazado basal, constituye una indicación absoluta de interrupción de la droga. El aumento de la duración del complejo QRS se relaciona directamente con la concentración plasmática de la droga. Por el contrario la prolongación del intervalo QTc no se relaciona con tal concentración (Heissenbuttel 1970).
- **Modificaciones de la onda T:** como consecuencia del efecto sobre los canales rectificadores tardíos de salida de potasio en la fase 3 del PA: aumenta la duración y afecta la polaridad de la onda T del ECG:
  - ➢ **En las derivaciones donde la onda T presenta polaridad positiva:** inicialmente disminuye el voltaje y finalmente causa muescas o inversión discreta.
  - ➢ **En las derivaciones donde la onda T presenta polaridad negativa:** las ondas T disminuyen su profundidad. En general el vector T presenta una orientación opuesta al vector final del complejo QRS.
- **Sobre el intervalo JT:** este intervalo es la distancia entre el punto J y el inicio de la onda T. La quinidina causa prolongación en un grado algo mayor que el complejo QRS.
- **Sobre el intervalo QTc:** causa prolongación de este parámetro. Si el intervalo QTc alcanza 440 ms y el intervalo QT 600 ms, consideramos que la droga causó SQTL adquirido. La prolongación del intervalo QT puede deberse principalmente al bloqueo de diferentes canales rectificadores tardíos de salida de K^+ en fase 3. Cuando el intervalo QTc está significativamente prolongado, hay una mayor posibilidad de que aparezcan post-potenciales tardíos capaces de causar actividad gatillada y a su vez, TVP del tipo "Torsades de pointes", que puede degenerar en FV y síncope por quinidina (Di Marco 1983).

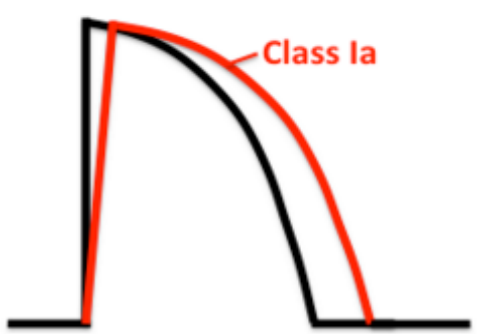
- **Prolongación del intervalo QTc:** esta forma grave de TV aparece casi siempre luego de pausa y se conoce como TV "dependiente de pausa", para distinguirla de la torsades adrenérgico-dependiente. El síndrome del intervalo QT puede ser consecuencia de intoxicación con otros agentes antiarrítmicos del grupo IA, sotalol o el antagonista de calcio bepridil, agentes neurolépticos del tipo fenotiazina, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, cisaprida, hipopotasemia, hipomagnesemia, intoxicación por insecticidas órganofosforados, prolapso de la válvula mitral, hemorragia intracraneal, hemorragia subaracnoidea, disección de la carótida durante el curso de endarterectomía, alteraciones del estado nutricional (dietas líquidas parenterales de proteínas), bradiarritmias graves, enfermedad del nódulo SA, bloqueo AV total y dos síndromes congénitos: Jervell-Lange-Nielsen con sordera (autosómico recesivo) y Romano-Ward (autosómico dominante) (Di Marco 1983).



Luego de pausas por secuencia "largo-corto" o en las bradiarritmias, bloqueo AV completo y prolongación repentina del intervalo PR. TdP que comienza por intoxicación con quinidina. El ciclo interrumpido por TdP es mayor que el ciclo previo.

Características ECG terapéuticas y tóxicas con quinidina (Chou 1996)

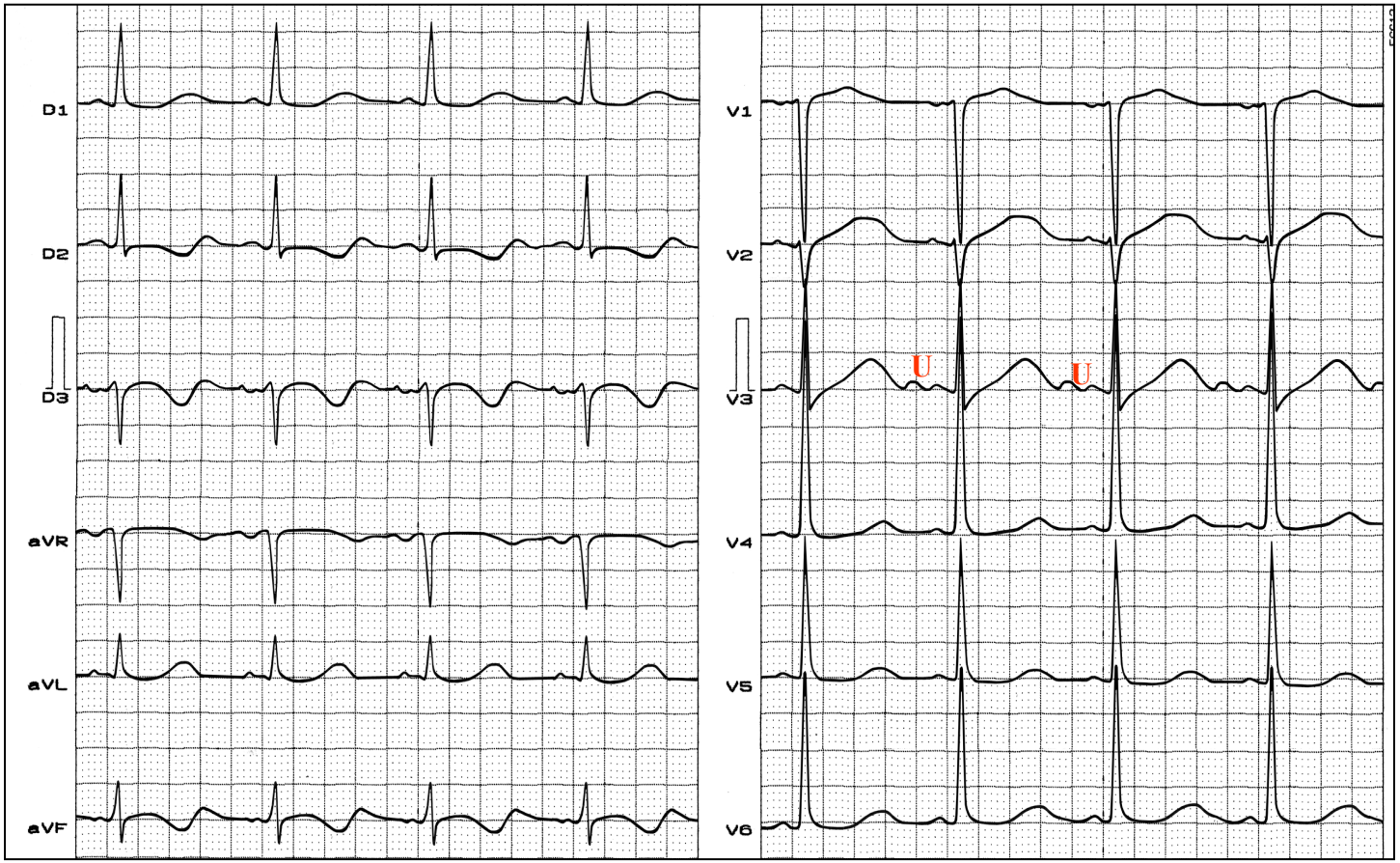
Efectos terapéuticos de la quinidina	Efectos tóxicos de la quinidina
Disminución del voltaje de onda T	QRS más amplio: si alcanza 140 ms o con aumento de 25% en la duración inicial, la droga debe suspenderse.
Inversión de la polaridad de la onda T	Bloqueo AV en grados diferentes y con origen en el sistema de His-Purkinje.
Onda U prominente: >1,5 mm	Importante bradicardia sinusal, paro sinusal o bloqueo SA.
Muescas o modificaciones de la onda P	Prolongación del intervalo PR: constituye un signo tardío y ocurre con niveles sobre 10 mg/L.
En el 2 al 8% de los casos TV polimórfica, incluso en dosis terapéuticas o subterapéutica	



On the ECG:

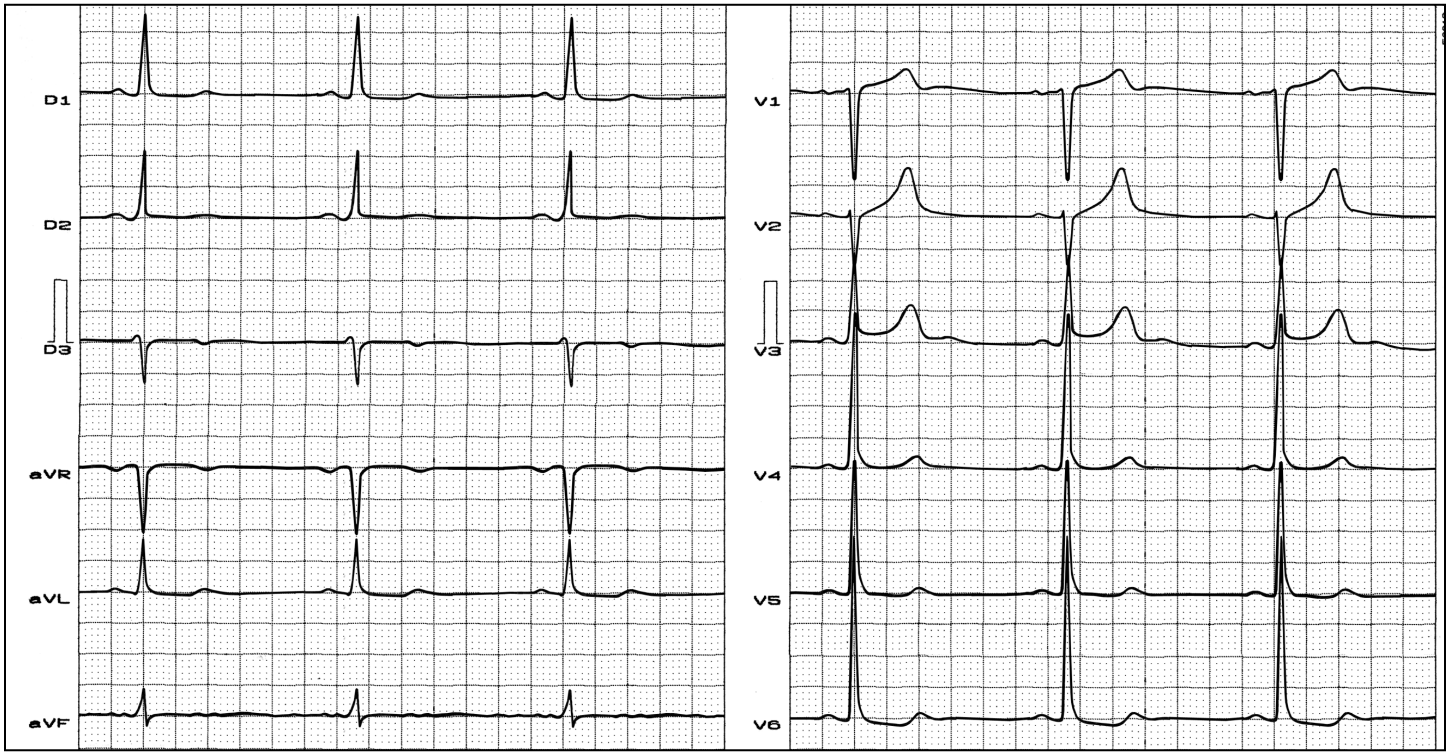
↑QRS & ↑QT

ECG típico de acción de la quinidina



Alteraciones de la onda T: onda T invertida en las derivaciones inferiores (consecuencia del efecto sobre la fase 3 del PA), intervalos QT y JT prolongados y onda U visible en V3 (1,0 mm). SVI dudosa.
Observación: nivel de quinidina en suero de 3,6 mg/L

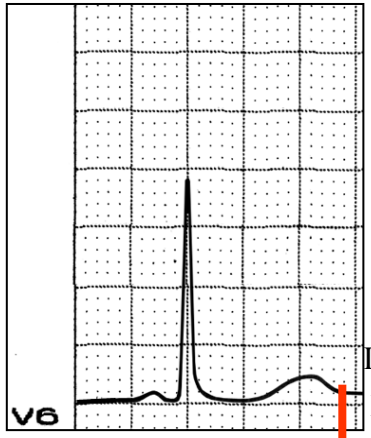
ECG típico de acción de la quinidina



El mismo paciente luego de suspender la droga.

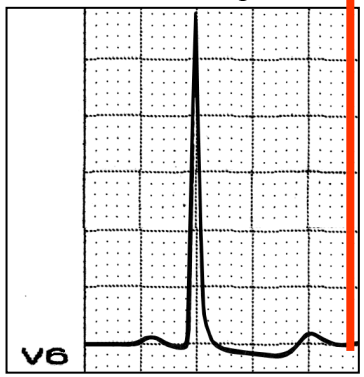
Comparación ECG durante y luego de interrumpir la droga

Con alto nível de quinidina



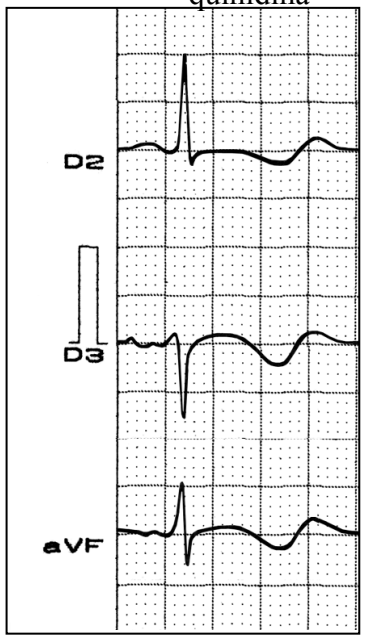
Intervalo QT prolongado

Sin alto nivel de quinidina



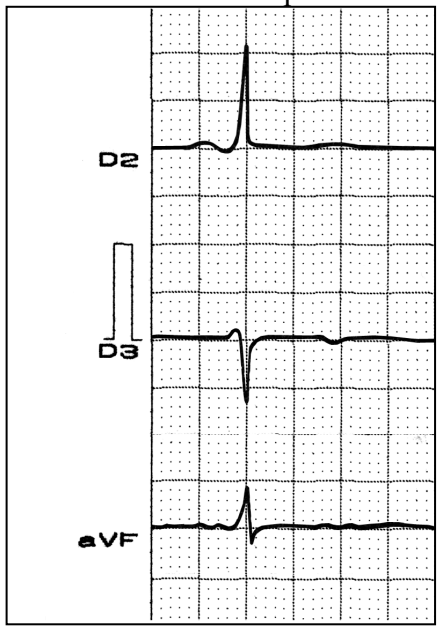
Intervalo QT normal. El patrón de SVI es más evidente.

Sin alto nivel de quinidina



Onda T bifásica invertida "negativa positiva"

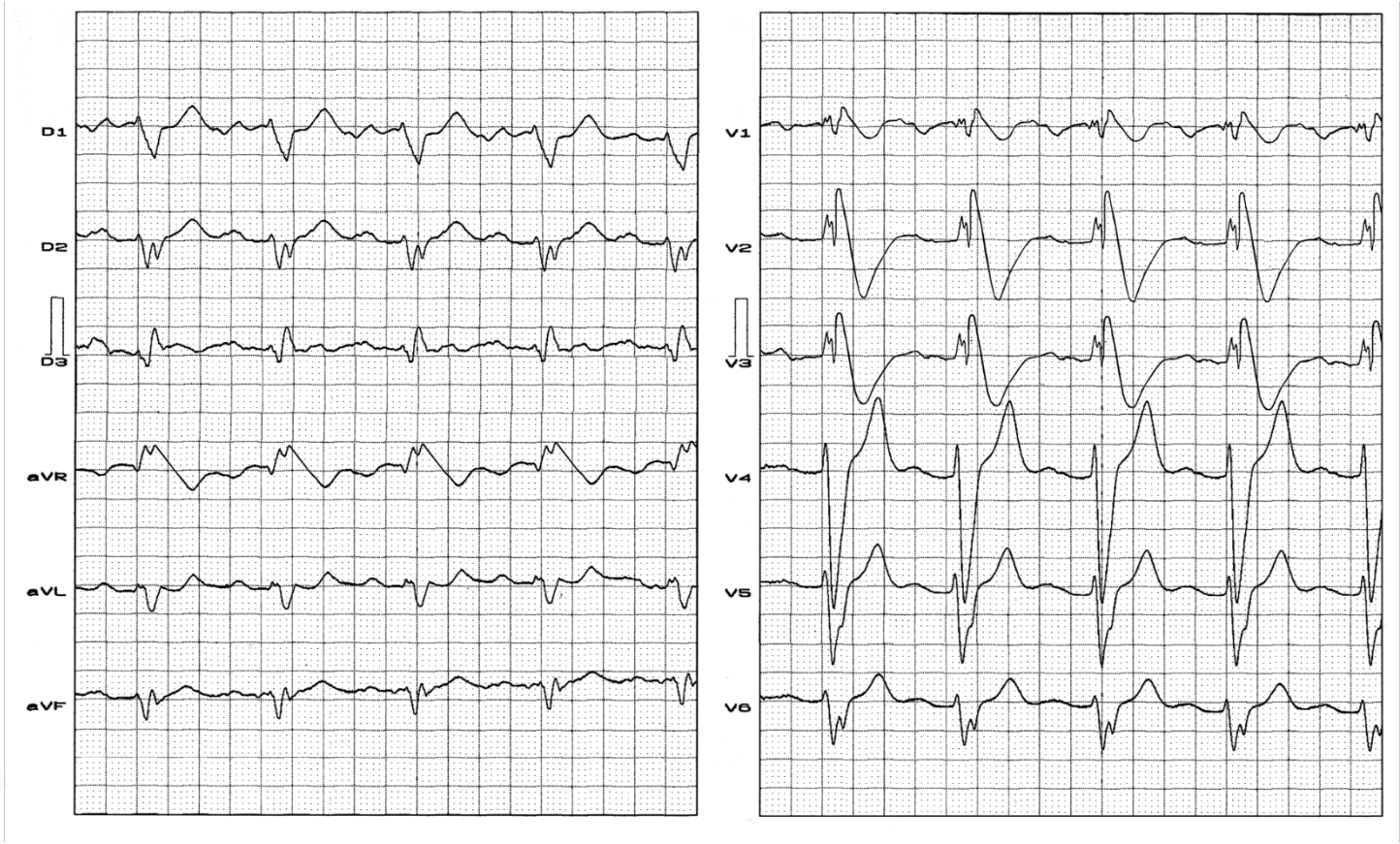
Con alto nível ide quinidina



Onda T isoeléctrica

Intoxicación con propafenona: principales características ECG

Nombre: PAQ**; Sexo:** Masc; **Edad:** 41 años; **Raza:** Blanca; **Peso:** 72 Kg; **Altura:** 1,78 m; **Biotipo:** Asténico; **Fecha:** 07/01/2008



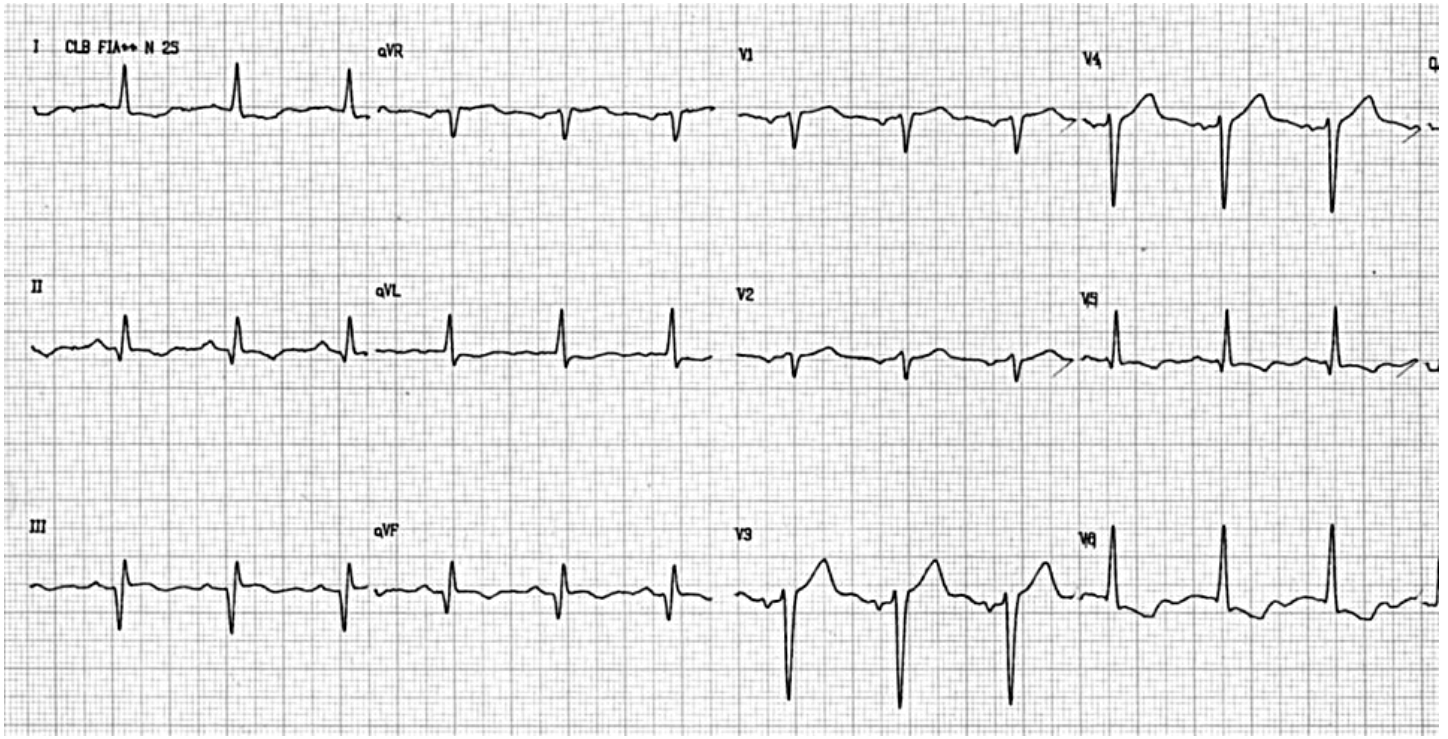
Concentraciones accidentales en plasma de propafenona en el rango tóxico.

Análisis ECG

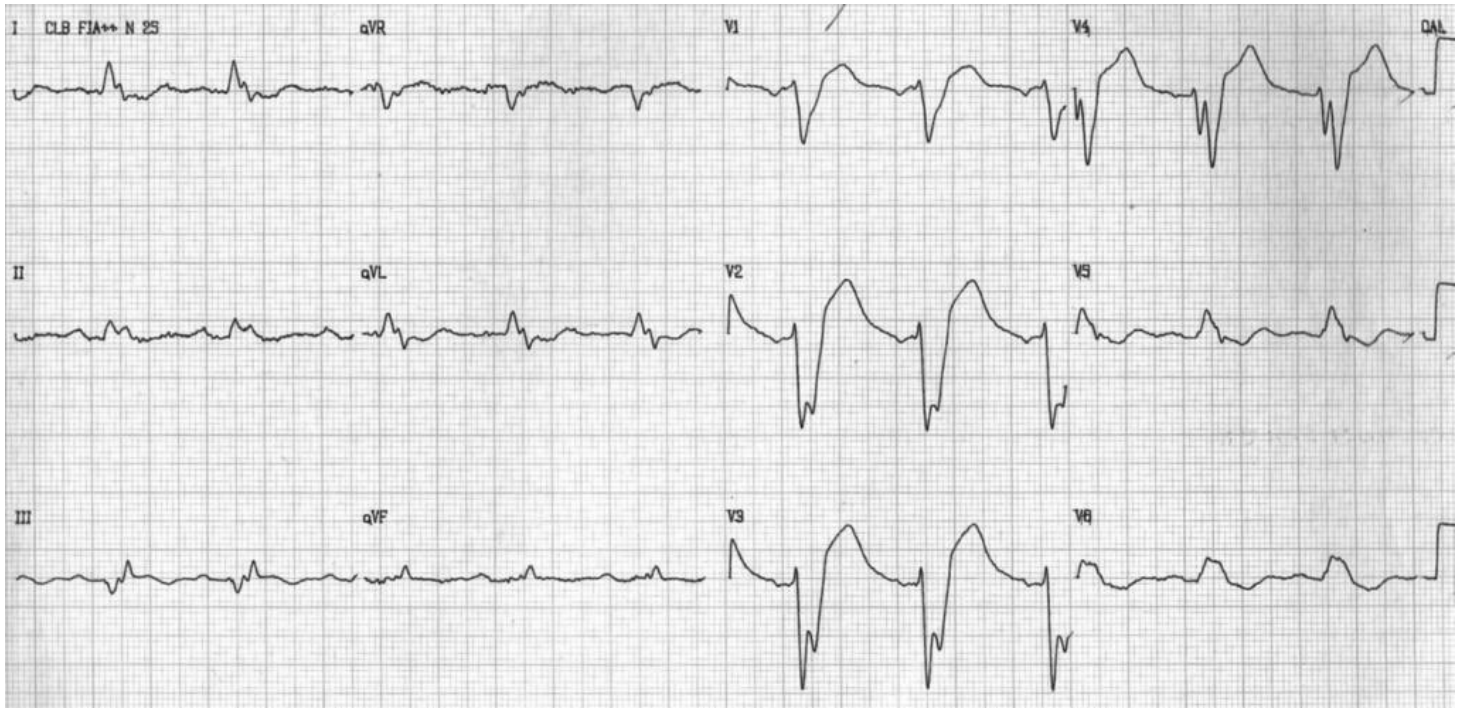
Medición	Resultado	Comentarios
Ritmo	Sinusal	
Frecuencia cardíaca	68 lpm	
Eje de onda P, forma, duración, voltaje	+40º, bimodal, amplio (160 ms) 1,5 mm	
Duración del intervalo PR	320 ms	Bloqueo AV de primer grado.
Duración QRS	180 ms	Complejo QRS amplio y bizarro. No satisface los criterios de BRI o BRD. La propafenona provoca una despolarización más lenta al bloquear el canal de sodio. La ampliación del complejo QRS y el patrón marcadamente anormal de la activación ventricular es característico de intoxicación.
Intervalo QT	480 ms	Prolongado (límite superior 401 ms)
QTc	475 ms	Prolongado.
Nivel del segmento ST	Supradesnivel ST convexo hacia arriba de V1 a V3	El ECG inducido de fenocopia de Brugada es una señal de arritmias malignas inminentes.
Eje de onda T, forma	Ondas T negativas de V1 a V3	ECG de fenocopia de Brugada.
Hallazgo específico	SAI, bloqueo AV de 1° grado, trastorno de conducción intraventricular no específico, intervalo QT prolongado, ECG fenocopia de Brugada.	

Intoxicación con propafenona: principales características ECG

- Prolongación del intervalo PR secundaria a aumento de períodos refractarios efectivos del nódulo AV (>intervalo AH), sistema de His-Purkinje (>intervalo HV)
- Prolongación del período refractario efectivo de las vías accesorias
- Prolongación del intervalo QRS: en el rango tóxico en suero, ampliación del complejo QRS
- Marcado patrón anormal de activación ventricular (bizarro): no satisface los criterios de BRI o BRD
- Prolongación del intervalo QT con intervalo JT normal
- Eventual presencia de "fenómeno de memoria": cambios persistentes de la onda T (Wylie 2007).
- Patrón ECG tipo Brugada y extrema ampliación del complejo QRS con sobredosis de propafenona son posibles (Hasdemir 2006), eventualmente confundido con IAM (Jastrzebski 2008; Chutani 2008).
- ECG inducido tipo Brugada: signo de arritmias malignas inminentes (Junttila 2008).
- En pacientes con síndrome de Brugada, la prueba de provocación por propafenona produjo TV polimórfica espontánea recurrente y la prueba de estimulación ventricular programada durante EEF reveló TV monomórfica y polimórfica (Karaca 2006).
- Los efectos proarrítmicos son más frecuentes en pacientes con hepatopatía previa. Se describen arritmias ventriculares repentinas con características de tormenta eléctrica que no responde luego de aparición de los síntomas clínicos de intoxicación por la droga (Hrovatin 2002).



ECG de un paciente con enfermedad coronaria e hipertensión. Antes de propafenona.
Diagnóstico ECG: sobrecarga de la AI + hipertrofia del VI con patrón de sobrecarga de repolarización.
Infarto de miocardio inferior crónico y no extenso.



Luego de administración de propafenona

Diagnóstico ECG: sobrecarga de la AI, BRI, QRS amplio y fragmentado (onda S con muesca de V2 a V4), QRS de bajo voltaje en el plano frontal.

Modificaciones electrocardiográficas con drogas antiarrítmicas

- Efectos de drogas antiarrítmicas en el ECG
  - Se sugieren las siguientes modificaciones:
    - Prolongación del intervalo QT.
    - Onda U prominente.
    - Modificaciones no específicas del segmento ST y la onda T.
    - Disminución de la frecuencia de aleteo auricular.

- Toxicidad de drogas antiarrítmicas
  - Se sugieren las siguientes modificaciones:
    - Prolongación del intervalo QT.
    - Torsade de Pointes.
    - Ampliación de complejos QRS.
    - Diferentes grados de bloqueo AV.
    - Bradicardia sinusal significativa, paro sinusal o bloqueo sinoauricular.

Sobredosis de amitriptilina

Informe de caso

Mujer de 49 años con historia de depresión, trastorno bipolar y dolor de espalda crónico llega a la sala de emergencias inconsciente luego de haber tomado una cantidad desconocida de pastillas de amitriptilina.

A su llegada se encontraba en coma, con un puntaje de 3 (el menor posible) en la escala de coma de Glasgow de 15 puntos. Su TA era de 65/22 mmHg, FC 121 lpm, frecuencia respiratoria de 14 por minuto y saturación de oxígeno 88% con aire ambiente. El resto del examen físico inicial era normal. Se la intubó inmediatamente, se la puso en ventilación mecánica y se le dió infusion de bolo 1-L de solución salina normal y 50 mmol (1 mmol/kg) de bicarbonato de sodio. Se inició infusión de norepinefrina. No se realizó lavaje de estómago. Los resultados de las pruebas iniciales de laboratorio mostraron un potasio en suero de 2,9 mmol/L (rango de referencia 3,5–5,0) y magnesio en suero de 1,6 mmol/L (1,7–2,6), que se corrigió con infusión de 60 mmol de cloruro de potasio y 2 g de sulfato de magnesio. Se solicitó medición de amitriptilina en suero al momento de su presentación en la sala de emergencias.

Permaneció hipotensa, con taquicardia regular de complejo amplio en el ECG. Se le administró un bolo adicional de 1-L de solución salina normal y 100 mmol (2 mmol/kg) de bicarbonato de sodio y en 1 minuto la taquicardia de complejo amplio se resolvió en taquicardia sinusal de complejo estrecho. En este punto se inició una infusión de 150 mmol/L de bicarbonato de sodio en dextrosa 5% en agua, con ECGs seriales para monitorear la duración QRS y monitoreo de gas arterial serial para mantener el pH entre 7,45 y 7,55.

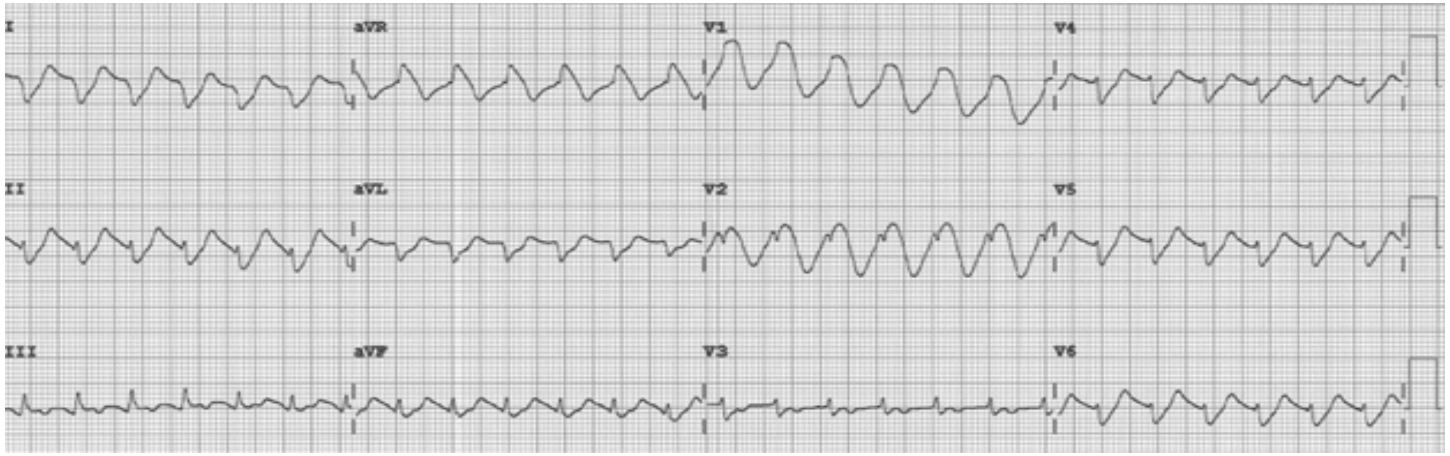
El análisis de gas arterial mostró:

pH 7,15 (rango normal 7,35–7,45)

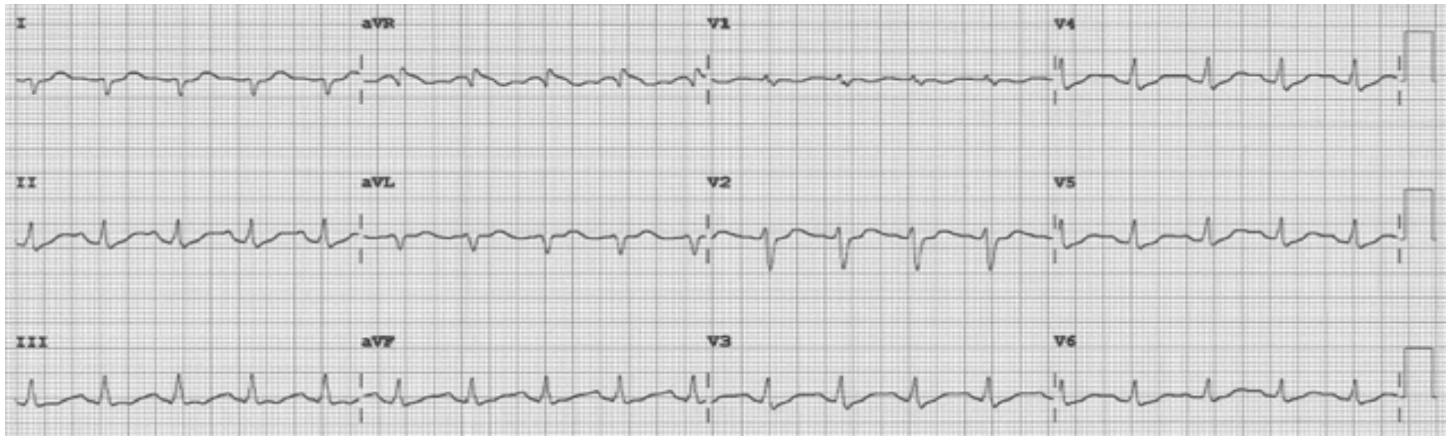
$Pa_{CO}2$ 66 mm Hg (34–46)

$Pa_{O}2$ 229 mm Hg (85–95)

Bicarbonato 22 mmol/L (22–26).



El ECG muestra taquicardia regular de complejo amplio con frecuencia ventricular de 157 lpm, duración QRS de 198 ms, intervalo QT corregido de 505 ms y eje QRS de +179°. Observen los complejos QRS negativos en I y aVL y la amplitud de onda R final >3 mm en aVR, características típicas de sobredosis de amitriptilina.

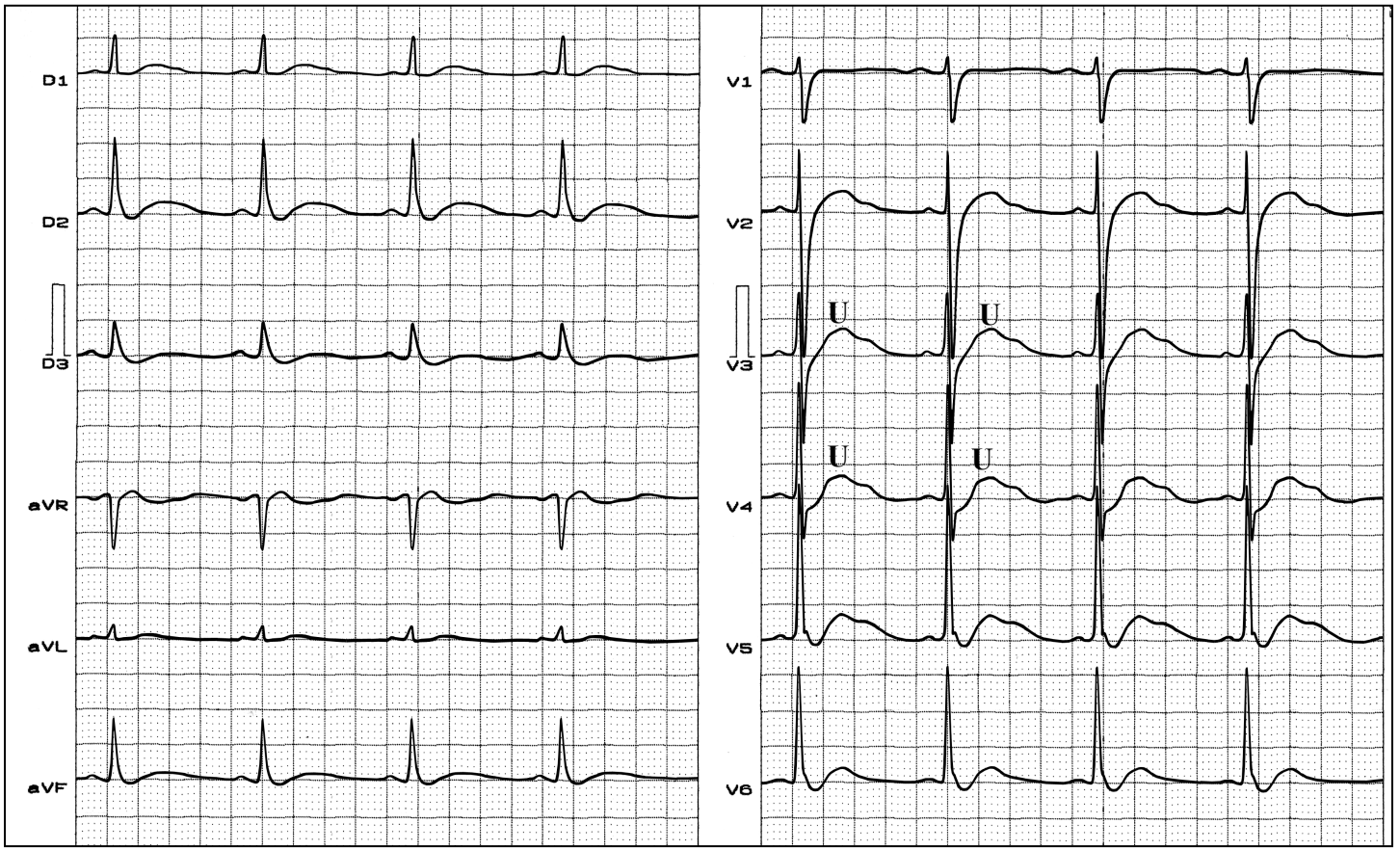


ECG realizado unos pocos minutos luego de infusión de 100 mmol de bicarbonato de sodio. Taquicardia sinusal (FC = 113 lpm), QRSd de 116 ms, QTc de 478 ms y eje QRS de +112°. Onda R en aVR <3 mm.

Luego se la transfirió a la unidad de terapia intensiva, donde permaneció por 2 semanas. Mientras estaba en la UTI tuvo una única recurrencia de taquicardia de complejo amplio que se resolvió inmediatamente con infusión de 100 mmol de bicarbonato de sodio. La prueba de toxicología de orina fue negativa y la medición de amitriptilina en suero volvió del laboratorio 48 horas luego de su presentación inicial y fue 594 ng/mL (rango de referencia 100–250 ng/mL). Eventualmente se retiró gradualmente la infusión de norepinefrina luego de 20 horas, la infusión de bicarbonato de sodio se interrumpió luego de 4 días y se le retiró la ventilación mecánica luego de 10 días. También durante su estadía en la UTI sufrió convulsiones el 3° día y desarrolló neumonía por aspiración.

Desde la UTI se la transfirió a una sala común, donde permaneció por otra semana y luego se la transfirió a un centro de rehabilitación. Se sabía que la paciente tenia depresión clínica y había intentado suicidarse una vez más previamente. Había sufrido estrés psicosocial adicional recientemente, lo que probablemente haya provocado su segundo intento. Supuestamente no tuvo secuelas neurológicas o cardiovasculares luego del alta del hospital. **Comentarios**: la amitriptilina causa una relativa gran cantidad de sobredosis fatales a 34 por 1 millón de recetas (Henry 1995). La muerte generalmente ocurre por hipotensión y TV causados por bloqueo de los canales rápidos de sodio cardíacos, lo que resulta en trastornos de conducción cardíaca como taquicardia de complejo amplio. Otras manifestaciones de sobredosis de amitriptilina incluyen convulsions, sedación y toxicidad anticolinérgica por bloqueo variable de los receptores de ácido gamma-aminobutírico, receptores de histamina 1 y receptores alfa (Shannon 1988). De los diversos cambios en el ECG descritos en la sobredosis de amitriptilina, la taquicardia sinusal es el más común. Una duración QRS mayor a 100 ms, desvío del eje de la derecha a la extrema derecha con complejos QRS negativos en I y aVL y amplitud de onda R mayor a 3 mm en aVR son indicaciones de infusión de bicarbonato de sodio, especialmente en pacientes hemodinámicamente inestables (Liebelt 1995). El bicarbonato de sodio aumenta la concentración de sodio en suero y por lo tanto supera el bloqueo de sodio. También alcaliniza el suero, favoreciendo una forma eléctricamente neutral de amitriptilina que se une menos a los receptores y más con la alfa-1-glicoproteína ácida, disminuyendo la fracción de droga libre disponible para la toxicidad (Sayniuk 1984). En pacientes con sobredosis de amitriptilina, la TV de complejo amplio y la hipotensión refractaria a infusión de bicarbonato de sodio pueden tratarse con lidocaína, sulfato de magnesio, cardioversion de corriente directa y resucitación lipídica (Kiberd 2012; Harvey 2012). El tratamiento con antiarrítmicos clase IA, IC y III está contraindicado puesto que bloquean los canales de sodio y así pueden agravar los trastornos de conducción.

Acción de la anfotericina B



Diagnóstico clínico: paciente portador de blastomicosis en tratamiento con anfotericina B.
Segmento ST corto e infradesnivelado en II, aVF, V3 y V4. Onda T de bajo voltaje (en II, III, V3 y V4). Onda U positiva con mayor voltaje y cerca de la onda T (en I, II, III y de V2 a V6).

Causas farmacológicas de la prolongación del intervalo QT

Drogas no cardiovasculares con el potencial de prolongar el intervalo QT

Las drogas no cardiovasculares con el potencial de prolongar el intervalo QT son: agentes psicotrópicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos no sedantes, macrólidos (varios), glucantina, pentamidina, agentes antifúngicos como la anfotericina B (ver la diapositiva siguiente), ketoconazol, drogas procinéticas, insecticidas órganofosforados, probucol, ketanserina, terodilina, prenilamina, adenosina, cocaína, etc.

Hay marcadores genéticos hepáticos en aproximadamente el 5% al 10% de las personas caucásicas, que no poseen la capacidad de metabolización en el citocromo P-450 y CYP2D6. Estos individuos, por su menor capacidad de metabolización hepática, tienen un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT.

El uso concomitante de una segunda droga que usa la misma vía metabólica, puede causar prolongación de QT. El sexo femenino tiene un mayor riesgo.

Psicotrópicos: la terapia con drogas neurolépticas puede causar varios efectos colaterales, como aumento de peso, diabetes, manifestaciones extrapiramidales, disfunciones sexuales, disfunción cognitiva y arritmias ventriculares al extender el intervalo QT con una tendencia a la MS. La MS inesperada ocurre dos veces más frecuentemente en pacientes que toman agentes antipsicóticos que en la población normal. Incluso así hay sólo 10 a 15 MS por 10.000 individuos/año (Glassman 2001).

El tratamiento a largo plazo con drogas antipsicóticas en dosis convencionales prolongan los intervalos QT y QTc, y dispersión en pacientes esquizofrénicos; sin embargo no aumenta las taquiarritmias ventriculares en ausencia de factores que causan una predisposición, como las mencionadas antes, o se asocian a cardiopatía básica (Kitayama 1999).

El riesgo de MS aumenta con dosis altas con el uso de fenotiazinas o butirofenonas endovenosas, y en pacientes portadores de las condiciones mencionadas, es aconsejable realizer ECG seriales antes y durante el uso de medicamentos. Si hay prolongación del intervalo QT, debe considerarse el riesgo/beneficio y los medicamentos deben reajustarse o ser cambiados (Harrison 2002).

Del grupo de fenotiazinas, especialmente la tiorizadina causa un aumento significativo del intervalo QT. La ziprasidona, la sultoprida, son drogas que causan una prolongación discreta del intervalo QTc (Haddad 2002). Esta prolongación es ligeramente menos pronunciada con clorpromazina y trifluoperazina, haloperidol, risperidona, pimozida, sertindol y droperidol. Se ha comprobado que la droga olanzapina, empleada en pacientes esquizofrénicos, es una droga segura (Czekalla 2001). El riesgo de MS aumenta con dosis altas de fenotiazinas o butirofenonas endovenosas. En pacientes con cardiopatías, es aconsejable realizar ECG antes de comenzar con la medicación y un seguimiento serial con ECG luego de comenzar con la misma. Sin embargo debemos intentar usar la menor dosis efectiva, y si hay prolongación del intervalo QT, debe evaluarse el riesgo/beneficio y la dosis debe reajustarse (Harrison 2002).

La ziprasidona es un nuevo agente antipsicótico atípico, cuya ventaja principal sobre las drogas típicas, es que no causa aumento de peso; sin embargo puede prolongar el intervalo QT (QTc) al bloquear los canales rectificadores de potasio y fomentan la aparición de TdP con riesgo de MS. Esta prolongación, si es moderada, es mayor que con la quetiapina, la risperidona, la olanzapina y el haloperidol. No debe asociarse a las drogas con el potencial de extender el intervalo QT, por posible aumento de la prolongación (Harrison 2002).

Hubo 1.487 muertes confirmadas de paro cardíaco repentino en esta población.

Sobre los que no recibieron agentes antipsicóticos, los resultados fueron:

- Los pacientes que recibieron dosis bajas presentaron 1,3 veces más posibilidades de MS en comparación con el grupo sin medicamentos;
- En los pacientes que recibieron una dosis moderada, la posibilidad de MS fue 2,39 veces mayor;
- En los pacientes que recibieron dosis moderadas y sin problemas cardíacos previos, la posibilidad de MS fue 3,53 veces mayor.

Los datos recolectados eran de un momento previo al lanzamiento de los agentes neurolépticos más recientes, e involucraron a las siguientes sustancias: haloperidol, flufenazina, tiotixeno, trifluroperazina, perfenazina, molindona, loxapina, trifluprомazina, mesoridazina, clorprotixeno, clozapina, clorpromazina y tioridazina.

Los autores confirman que dosis moderadas de agentes antipsicóticos pueden aumentar la posibilidad de MS, principalmente cuando se receta en pacientes con historia de cardiopatía.

Ray y cols (Ray 2001), hicieron un estudio retrospectivo en pacientes asociados a un seguro de salud en EE.UU. Se recolectaron datos de un total de 481.744 pacientes que representan 1.282.996 individuos/año de seguimiento. Estos datos incluyen:

- 26.749 individuos/año que reciben dosis moderadas de neurolépticos (equivalente a menos de 100 mg de tioridazina);
- 31.864 individuos/año con dosis bajas;
- 37.881 individuos/año con uso de agentes antipsicóticos (observación del Cebrid* – dosis no especificada) sólo en el ultimo año;
- 1.186.501 individuos/año que no usan drogas antipsicóticas.

* CEBRID: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas – Brazilian Center of Information about Psychotropic Drugs.

Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina): sólo observada en dosis tóxicas como intentos de suicidio y principalmente secundaria a prolongación de la amplitud de QRS. La imipramina (tofranil) es la única que presenta un mayor poder tóxico cardiovascular. El evento ocurre luego de bloqueo de alto grado o total (Roose 1987).

La imipramina y la amitriptilina actúan principalmente al inhibir el canal de potasio HERG (defecto HERG del canal de K+ o gen human-ether-a-go-go) que afecta el canal rápido de salida de K+ conocido como IKr ("corriente rectificadora tardía") (Witchel 2003).

La prolongación del intervalo QT inducida por drogas y la aparición de TdP pueden representar la reproducción iatrogénica de SQTL hereditario-familiar.

En los pacientes portadores de la forma silente de SQTL hereditario-familiar asociado a arritmias por mutación IKr se observa fácilmente luego de exposición prolongada a estas drogas (Tamargo 2000).

Los factores siempre deben tenerse en cuenta, que al coexistir, aumentan incluso más la posibilidad de prolongar el QTc (Haddad 2002):

- Presencia de formas silentes de SQTL asociadas a mutación en I_{Kr};
- Insuficiencia cardíaca;
- Bradicardia;

- Diselectrolitemia: hipocalemia e hipomagnesemia;
- Susceptibilidad individual;
- Sexo femenino: 2/3 contra 1/3 porque las mujeres tienen una mayor respuesta a las drogas que bloquean los canales IKr. Los estrógenos facilitan la bradicardia que induce prolongación del intervalo QT; mientras que los andrógenos acortan el intervalo QT. Las mujeres tienden más a la TdP al tener una menor reserva de repolarización (Drici 2001);
- Edad avanzada;
- Insuficiencia renal o hepática: por ejemplo los pacientes con ausencia o déficit genéticamente condicionado de la enzima hepática citocromo P-450 CYP2D6. De este modo estos pacientes no son capaces de metabolizar ciertas drogas, lo que puede resultar en intoxicación y aparición de TdP.
- Estado metabolizante lento;
- Interacción farmacocinética o farmacodinámica.
- Combinación con otras drogas que se sabe prolongan el intervalo QT;
- Combinación con drogas capaces de inhibir el metabolismo hepático de los agentes antipsicóticos (Gury 2000).

Los antihistamínicos incluyen dos tipos principales:

- De primera generación que actúan centralmente como agonistas de los receptores H1 - (por ejemplo, difenhidramina); inhiben los receptores muscarínicos y pueden causar síndrome anticolinérgico.
- De segunda generación o bloqueantes H1 no sedantes (por ejemplo, loratadina).
- Bloqueantes de los receptores de H2. E.g.: la cimetidina que bloquea la secreción gástrica.
- Bloqueantes de los receptores de H3.

Los no sedantes de segunda generación como el astemizol y la terfenadina, la difenidramina, cuando se asocian a la eritromicina, el itraconazol, el ketoconazol y algunos antimaláricos, pueden causar prolongación QT por inhibición de los canales rectificadores de potasio y así, enlentecer la repolarización.

El astemizol ha sido eliminado del mercado recientemente. La terfenadina ha sido sustituida por fexofenadina, que es un metabólico activo de la terfenadina. Esta droga no causa TdP.

La difenhidramina no causa TdP porque produce taquicardia por efecto anticolinérgico, así acortando el intervalo QT.

Antibióticos: aquellos involucrados con mayor frecuencia son el grupo de macrólidos, como la eritromicina, espiramicina, azitromicina y claritromicina. Recientemente se ha informado que la roxitromicina desencadena TdP (Prophan 2003).

Los portadores individuales de la mutación *missense* Q9E-hMiRP1, presentan una predisposición a desarrollar SQTL luego de administrar claritromicina. El mecanismo electrofisiológico de acción de la mutación Q9E-hMiRP1 consiste en una disminución del efecto del canal de potasio, que resulta en repolarización tardía, comparable con los antiarrítmicos clase III (Burton 2003).

Otros antibióticos involucrados son trimetoprima sulfametoxazol, ampicilina y pentamidina. La última se emplea en pacientes con SIDA para tratar la neumonía por el germen oportunista *pneumocystis carinii*.

Cuatro casos relacionados con el uso de la gatifloxacina fueron presentados por el Dr. Paul Lannini del Danbury Hospital, Danbury, Connecticut. Hubo 3 mujeres y un hombre, con edades entre 60 y 81 años. Todos recibieron diariamente 400 mg, a pesar de que 3 de ellos tenían insuficiencia renal. Todos los pacientes tenían problemas cardiovasculares previos y recibieron medicamentos que afectaron el intervalo QT. Se desarrolló toxicidad 2 a 3 horas luego de la primera dosis oral en dos casos. Dos pacientes presentaron síncope y otros dos paros cardiorrespiratorios fatales. El intervalo QT superó los 500 ms y otro permaneció en FV. Antes del tratamiento el intervalo QT fue normal en 2 casos y alterado en 1 caso, siendo desconocido en otro paciente. Según el autor, estos casos se asocian con el uso de la droga, pero no necesariamente fueron causados por ella. Aunque son raros, estos casos alertan sobre el riesgo de las quinolonas que pueden asociarse a alteración del intervalo QT e incluso arritmias en pacientes con predisposición. Por lo tanto pacientes con factores de riesgo significativos o que reciben drogas que también afectan el intervalo QT, deben evitar la gatifloxacina. Según la FDA, se describieron 340 problemas cardíacos asociados con el uso de antibióticos, con 4 macrólidos y 10 quinolonas. De ellos, 138 casos fueron excluidos y 202 fueron analizados. Los macrólidos corresponden al 77% de las notificaciones verificadas. Los factores de riesgo fueron: edad avanzada, sexo femenino, drogas que inducen arritmia e IC. Dos estudios fueron presentados en la ICAAC, que evaluaron la alteración del intervalo QT con las siguientes quinolonas: levofloxacina, moxifloxacina y ciprofloxacina, estableciendo una comparación con el uso de placebo, y sólo la levofloxacina en dosis de 1.500 mg mostró una alteración significativa en comparación con el placebo, mientras que en las dosis usuales, la moxifloxacina presentó alteraciones más significativas.

Cisaprida: es una droga gastrocinética o procinética, empleada en el reflujo gastroesofágico para aumentar y coordinar la motilidad gastrointestinal. El aumento del intervalo QTc causado por esta droga depende de la dosis y se debe al bloqueo de canales K+; sin embargo puede deberse a bloqueo del canal de Na+.
Hubo una investigación reciente en una mujer mayor, portadora de una forma subclínica de SQTL, en la que se identificó retrospectivamente una mutación (L1825P) dentro de la región terminal C del canal cardíaco de Na+ (SCN5A) asociado a la variante LQT3 y al síndrome de Brugada. La mutación L1825P reveló un aumento de función como en LQT3, pérdida de función del canal cardíaco de Na+ como en Brugada. El uso de cisaprida procinética causó prolongación del intervalo QTc (Makita 2002).

Antimonio pentavalente: glucantina.

Diuréticos: indapamida.
Agentes antilipémicos: Probucol (LesterolR HMR)

Agentes antimicóticos: ketoconazol, que inhibe la enzima hepática citocromo P450 3A4 (Moss 1999), fluconazole, itraconazol;

Antídotos para opioides: dosis altas de metadona (400 mg/día), la droga usada en la dependencia a agentes opioides por dolor crónico, ha mostrado un potencial para originar TdP, al causar prolongación del intervalo QTc (Krantz 2002).
Trióxido de arsénico (As2O3): agente empleado en el tratamiento de leucemia promielocítica aguda (Drolet 2004). La droga causa bloqueo de los canales IkR y IkS y activa el canal independiente de tiempo de IK-ATP (este canal se activa por caída en la concentración intracelular de ATP, pinacidil, nicorandil y cromakalina. El canal es inhibido por sulfonilúreas. Durante la isquemia el canal acorta el PA de las células cardíaca) que mantiene una repolarización normal, por lo tanto la droga tiene un efecto competitivo múltiple de bloqueo del canal de potasio con efectos opuestos.

Órganofosforados: en la intoxicación por órganofosforados: se cree que se activa por intensa estimulación simpática de las fibras miocárdicas, seguida por otra con descarga parasimpática intensa y posterior aparición de bloqueos aurículoventriculares y alteraciones no específicas de onda T y segmento ST. En general las arritmias letales frecuentemente como la TdP, ocurren entre el 3° y el 15° día (Ludomirsky 1982). Algunos autores sugieren una 3° fase, la de la toxicidad miocárdica, que se expresa por prolongación del intervalo QT con TdP (Kiss 1983).

Algunos agentes anestésicos (Wisely 2002).
Otras causas responsables:
1) Papaverina;
2) Ketanserina;
3) Cocaína.

Agentes antiarrítmicos:

- Del grupo IA: quinidina, procainamida, disopiramida y ajmalina.
- Del grupo IC: propafenona, flecainida, encainida, N-acetil-procainamida o NAPA.
- Del grupo III: rara vez con sotalol y excepcionalmente com amiodarona;
- Adenosina.

Quinidina: droga que aumenta el intervalo QTc, principalmente como consecuencia del bloqueo de los diferentes canales de salida de K+ en la fase 3, y puede desencadenar post-despolarizaciones precoces (PDP) capaces de causar actividad gatillada y a su vez, arritmias graves como la TVP atípica del tipo TdP, habiendo estimado la prevalencia en 1,5% a 8%.
En los casos de aparición de ráfagas incesantes de TdP con el uso de la droga, puede usarse isoproterenol, o 5 mg EV de verapamilo a una velocidad de 1 mg/minuto.

Sotalol: recientemente se informó sobre un caso causado por estas drogas luego de cardioversión exitosa. En la TdP se observa onda U positiva por desequilibrio de iones, que resulta en PDP y posterior aumento en índice de variabilidad de repolarización.

Esta combinación crea un circuito de reentrada inestable e irregular con TdP que puede originar síncope o incluso MS por FV. La TdP es más frecuente en el sexo femenino y en casos como este se inicia tratamiento con sales de magnesio por vía endovenosa.

El sotalol tiene propiedades clase III a cargo del isómero d y propiedades beta bloqueantes (clase II) a cargo del isómero l.

En pacientes con escasa masa corporal e ICC con historia de TdP o problemas renales (no metaboliza y el 100% se elimina por el riñón no alterado). La droga debe iniciarse en un entorno hospitalario. La droga causa aumento significativo de los intervalos QT y QTc o JT, especialmente con índices menores. Generalmente causa aumento de 40 ms a 100 ms. Por vía EV también prolonga el intervalo QT.

El aumento del intervalo QT se debe a su acción antiarrítmica clase III al prolongar el potencial de acción de fase 3 al bloquear los canales de potasio Ikr y causa una mayor prolongación de células M en comparación con las células endocárdicas y epicárdicas, causando ondas T de baja amplitud similar a la variación LQT2 del SQTL hereditario-familiar, que puede fomentar la aparición de efectos proarrítmicos como la TdP o taquicardia ventricular pleomórfica; sin embargo incluso aumentando el QT su dispersión disminuye, así minimizando la vulnerabilidad a arritmias ventriculares fatales.

Referencias

1. Aizawa Y, Sato A. Brugada syndrome and vasospasitc angina do coexist: potential clinical importance. Intern Med. 2006;45(2):43-4. Epub 2006 Feb 15.
2. Alings M, Dekker L, Sadée A, Wilde A. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 2001 Sep;24(9 Pt 1):1420-2.
3. Alsafwah S. Electrocardiographic changes in hypothermia. Heart Lung. 2001 Mar-Apr;30(2):161-3.
4. Bigwood B, Galler D, Amir N, Smith W. Brugada syndrome following tricyclic antidepressant overdose. Anaesth Intensive Care. 2005 Apr;33(2):266-70.
5. Antzelevitch C. Modulation of transmural repolarization. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1047:314-23.
6. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG, Germain MJ. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. Nephrol Dial Transplant. May 2004;19(5):1149-53.
7. Burali A, Porciello PI. [Osborn wave in normothermic patients?]. G Ital Cardiol. 1991 Sep;21(9):1005-9.
8. Burton DY, Song C, Fishbein I, et al. The incorporation of an ion channel gene mutation associated with the long QT syndrome (Q9E-hMiRP1) in a plasmid vector for site-specific arrhythmia gene therapy: in vitro and in vivo feasibility studies. Hum Gene Ther. 2003 Jun 10;14(9):907-22.
9. Carrillo-Esper R, Limón-Camacho L, Vallejo-Mora HL, et al. [Non-hypothermic J wave in subarachnoid hemorrhage]. Cir Cir. 2004 Mar-Apr;72(2):125-9.
10. Cheng CJ, Lin CS, Chang LW, Lin SH. Perplexing hyperkalaemia. Nephrol Dial Transplant. Nov 2006;21(11):3320-3.
11. Chou TC. Electrocardiography in Clinical Practice Adult and Pediatric. 4th Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia; 1996. P. 512-21.
12. Chutani S, Imran N, Grubb B, Kanjwal Y. Propafenone-induced Brugada-like ECG changes mistaken as acute myocardial infarction. Emerg Med J. 2008 Feb;25(2):117-8.
13. Constant J. Electrocardiografia. Curso de enseñanza programada. 2a edición. Salvat editores, 1984.
14. Corrado D, Nava A, Buja G, et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. J Am Coll Cardiol. 1996 Feb;27(2):443-8.

15. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. Lancet. 2001 Jan 13;357(9250):117-8.
16. Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley CM Jr. Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 2:35-40.
17. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. J Emerg Med. 2004;27:153-160.
18. DiMarco JP, Garan H, Ruskin JN. Quinidine for ventricular arrhythmias: value of electrophysiologic testing. Am J Cardiol. 1983 Jan 1;51(1):90-5.
19. Drici MD, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. Drug Saf. 2001;24(8):575-85.
20. Drolet B, Simard C, Roden DM. Unusual effects of a QT-prolonging drug, arsenic trioxide, on cardiac potassium currents. Circulation. 2004 Jan 6;109(1):26-9. Epub 2003 Dec 22.
21. Emslie-Smith D, Sladden GE, Stirling GR. The significance of changes in the electrocardiogram in hypothermia. Br Heart J. 1959 Jul;21:343-51.
22. FLEMING PR, MUIR FH. Electrocardiographic changes in induced hypothermia in man.Br Heart J. 1957 Jan;19(1):59-66.
23. Gebauer CM, Knuepfer M, Robel-Tillig E, Pulzer F, Vogtmann C. Hemodynamics among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during whole-body hypothermia and passive rewarming. Pediatrics. 2006 Mar;117(3):843-50.
24. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. Am J Psychiatry. 2001 Nov;158(11):1774-82.
25. Gowda RM, Cohen RA, Khan IA. Toad venom poisoning: resemblance to digoxin toxicity and therapeutic implications. Heart. Apr 2003;89(4):e14.
26. Grant AO. Electrophysiological basis and genetics of Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 Sep;16 Suppl 1:S3-7.
27. Gury C, Canceil O, Iaria P. [Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia]. Encephale. 2000 Nov-Dec;26(6):62-72.

28. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs. 2002;62(11):1649-71.
29. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA: Goodman & Gilkman: Las bases farmacológicas de la terapéutica clínica. Novena Edición. Interamericana-Mc Graw-Hill. México; 1996. Capítulo 35, p. 932.
30. Harrison MO, Krishnan KR. Antipsychotic medications and sudden cardiac death. Psychopharmacol Bull. 2002 Summer;36(3):91-9.
31. Harumi K, Chen CY.: in Comprehensive Electrocardiology, Theory and Practice in Heath and Disease. Volume1, Chaper 18 pag 687-688, pergamon press, inc. 1989.
32. Harvey M, Cave G. Case report: successful lipid resuscitation in multidrug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. Int J Emerg Med 2012; 5:8.
33. Hasdemir C, Olukman M, Ulucan C, Roden DM. Brugada-type ECG pattern and extreme QRS complex widening with propafenone overdose. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006 May;17(5):565-6.
34. Heissenbuttel RH, Bigger JT Jr. The effect of oral quinidine on intraventricular conduction in man: correlation of plasma quinidine with changes in QRS duration. Am Heart J. 1970 Oct;80(4):453-62.
35. Hlaing T, DiMino T, Kowey PR, Yan GX. ECG repolarization waves: their genesis and clinical implications. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2005 Apr;10(2):211-23.
36. Hoffman BF, Rosen MR, Wit AL. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. vii. Cardiac effects of quinidine and procaine amide. B. Am Heart J. 1975 Jul;90(1):117-22.
37. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. Int J Cardiol. 2006 Jun 7;110(1): 27-32.
38. Hrovatin E, Piazza R, Brieda M, et al. [Proarrhythmic effects of propafenone in a woman with hepatopathy: is it always a simple drug in clinical practice?]. Ital Heart J Suppl. 2002 Jul;3(7):770-5.
39. Imaizumi Y, Giles WR. Quinidine-induced inhibition of transient outward current in cardiac muscle. Am J Physiol. 1987 Sep;253(3 Pt 2):H704-8.

40. Jastrzebski M. [Ventricular fibrillation and Brugada-like ECG pattern during propafenone treatment]. Kardiol Pol. 2008 Feb;66(2):207-9; discussion 209-10.
41. Josephson ME, Seides SF, Batsford WP, et al. The electrophysiological effects of intramuscular guinidine on the atrioventricular conducting system in man. Am Heart J. 1974 Jan;87(1):55-64.
42. Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E, et al. Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. Circulation. 2008 Apr 8;117(14):1890-3.
43. Karaca M, Dinckal MH. Monomorphic and propafenone-induced polymorphic ventricular tachycardia in Brugada syndrome: a case report. Acta Cardiol. 2006 Aug;61(4):481-4.
44. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2013 Jan 1;127(1):33-8.
45. Khanna A, White WB. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. Am J Med. Mar 2009;122(3):215-21.
46. Kiberd MB, Minor SF. Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose. CJEM 2012; 14:193–197.
47. Kiss Z, Fazekas T. Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia. J R Soc Med. 1983 Nov;76(11):984-5.
48. Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J, Katoh T, Takano T, Hayakawa H. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. Eur J Clin Pharmacol. 1999 Jun;55(4):259-62.
49. Krantz MJ, Lewkowiez L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. Ann Intern Med. 2002 Sep 17;137(6):501-4.
50. Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. Ann Emerg Med 1995; 26:195–201.
51. Lins M, Petersen B, Tiroke A, Simon R. [Reversible electrocardiographic changes in hypothermia]. Z Kardiol. 2004 Aug;93(8):630-3.

52. Littmann L, Monroe MH, Kerns WP 2nd, Svenson RH, Gallagher JJ. Brugada syndrome and "Brugada sign": clinical spectrum with a guide for the clinician. Am Heart J. 2003 May;145(5):768-78.
53. López-Barbeito B, Lluis M, Delgado V, et al. Diphenhydramine overdose and Brugada sign. Pacing Clin Electrophysiol. 2005 Jul;28(7):730-2.
54. Ludomirsky A, Klein HO, Sarelli P, et al. Q-T prolongation and polymorphous ("torsade de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. Am J Cardiol. 1982 May; 49(7):1654-8.
55. Macfarlane PW, Veitch Lawrie TD, editors. Comprehnesive Electrocardiology. Theory and Practice in Healt and Disease. Pergamon Press; 1989. Volume 1. P. 31-532.
56. Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. Circulation. 2002 Sep 3;106(10):1269-74.
57. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. N Engl J Med. 1997 Feb 20;336(8):540-6.
58. Moss AJ. The QT interval and torsade de pointes. Drug Saf. 1999;21 Suppl 1:5-10; discussion 81-7.
59. Nava A, Canciani B, Schiavinato ML, Martini B, Buja GF. La repolarisation precoce dans le precordiales droites: trouble de la conduction intraventriculaire droite? Correlations de l'electrocardiographie-vectorcardiographie avec l'electrophysiologie. Mises Jour Cardiologiques. 1988;17:157–159.
60. Navarro-Lopez F, Cinca J, Sanz G, Periz A, Magriña J, Betriu A. Isolated T wave alternans. Am Heart J. 1978 Mar;95(3):369-74.
61. Nelson SD. Clinical utility of signal averaged electrocardiography. Practical Cardiology 1989;3:59-71.
62. Nguyen T, Smythe J, Baranchuk A. Rhabdomyoma of the interventricular septum presenting as a Brugada phenocopy. Cardiol Young. 2011 May 4:1-4.
63. Nishida K, Fujiki A, Mizumaki K, et al. Canine model of Brugada syndrome using regional epicardial cooling of the right ventricular outflow tract. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004 Aug;15(8):936-41.
64. Okada M. The cardiac rhythm in accidental hypothermia. J Electrocardiol. 1984 Apr;17(2):123-8.
65. Ortega-Carnicer J, Bertos-Polo J, Gutiérrez-Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrrhythmias after massive cocaine ingestion. J Electrocardiol. 2001 Oct;34(4):345-9.

66. Ortega-Carnicer J, Benezet J, Ruiz-Lorenzo F, Alcázar R. Transient Brugada-type electrocardiographic abnormalities in renal failure reversed by dialysis. Resuscitation. 2002 Nov;55(2):215-9.
67. Pardee HEB. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. Arch Int Med 1920;26:244-257.
68. Patel A, Getsos JP, Moussa G, Damato AN. The Osborn wave of hypothermia in normothermic patients. Clin Cardiol. 1994 May;17(5):273-6.
69. Perazella MA, Biswas P. Acute hyperkalemia associated with intravenous epsilon-aminocaproic acid therapy. Am J Kidney Dis. Apr 1999;33(4):782-5.
70. Pouget J, Philip N, Faugere G, Pellissier JF. [Andersen syndrome: a particular form of paralysis with cardiac dysrhythmia]. Rev Neurol (Paris). 2004 May;160(5 Pt 2):S38-42.
71. Preston RA, Afshartous D, Garg D, Medrano S, Alonso AB, Rodriguez R. Mechanisms of impaired potassium handling with dual renin-angiotensin-aldosterone blockade in chronic kidney disease. Hypertension. 2009 May;53(5):754-60.
72. Promphan W, Khongphatthanayothin A, Horchaiprasit K, Benjacholamas V. Roxithromycin induced torsade de pointes in a patient with complex congenital heart disease and complete atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol. 2003 Jun;26(6):1424-6.
73. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Gen Psychiatry. 2001 Dec;58(12):1161-7.
74. Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. Ann Intern Med. 1978 Oct; 89(4):519-27.
75. Riera AR, Ferreira C, Schapachnik E, Sanches PC, Moffa PJ. Brugada syndrome with atypical ECG: downsloping ST-segment elevation in inferior leads. J Electrocardiol. 2004 Apr;37(2):101-4.
76. Riera AR, Uchida AH, Schapachnik E, et al. Propofol infusion syndrome and Brugada syndrome electrocardiographic phenocopy. Cardiol J. 2010; 17: 130-135.
77. Roden DM, Hoffman BF. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers. Relationship to potassium and cycle length. Circ Res. 1985 Jun;56(6):857-67.

78. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. Arch Gen Psychiatry. 1987 Mar;44(3):273-5.
79. Rosenbaum MB, Chiale PA, Ryba D, Elizari MV. Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. Am J Cardiol. 1974 Aug;34(2):215-23.
80. Rosenbaum MB, Chiale PA, Haedo A, Lázzari JO, Elizari MV. Ten years of experience with amiodarone. Am Heart J. 1983 Oct;106(4 Pt 2):957-64.
81. Sain T, Bharani A. Post-trauma electrocardiogram mimicking myocardial infarction. J Assoc Physicians India. 2002 Jun;50:834-5.
82. Sassi R, Cerutti S, Hnatkova K, Malik M, Signorini MG. HRV scaling exponent identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone. IEEE Trans Biomed Eng. 2006 Jan;53(1):103-10.
83. Sayniuk BI, Jhamandas V. Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibres by sodium bicarbonate. J Pharmacol Exp Ther 1984; 231:387.
84. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. Hum Mutat. 2003 Jun;21(6):651-2.
85. Sgobba G, Nassisi G, Giannelli F, et al. [Electrocardiographic changes in accidental hypothermia]. G Ital Cardiol. 1982;12(2):147-50.
86. Shannon M, Merola J, Lovejoy FH Jr. Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. Am J Emerg Med 1988; 6:439–442.
87. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. J Electrocardiol. 2005 Oct;38(4 Suppl):22-5.
88. Strohmer B, Pichler M. Atrial fibrillation and prominent J (Osborn) waves in critical hypothermia. Int J Cardiol. 2004 Aug;96(2):291-3.
89. Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. Jpn J Pharmacol. 2000 May;83(1):1-19.

90. Tester DJ, Arya P, Will M, et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. Heart Rhythm. 2006 Jul;3(7):800-5.
91. Tonet JL, Lechat P, Frank R, et al. [Electrocardiographic effects and antiarrhythmic action of 1200 mg of oral amiodarone per day]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 1984 Jul-Sep;33(5):309-15.
92. Topsakal R, Sağlam H, Arinç H, Eryol NK, Cetin S. Electrocardiographic J wave as a result of hypercalcemia aggravated by thiazide diuretics in a case of primary hyperparathyroidism. Jpn Heart J. 2003 Nov;44(6):1033-7.
93. Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, et al. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. Heart Rhythm. 2006 Feb;3(2):131-7.
94. Vinzio S, Brafin-Busch MS, Schlienger JL, Goichot B. [Cardiac consequences of clinical dysthyroidism. Pathophysiological, clinical, and epidemiologic data]. Presse Med. 2005 Sep 24;34(16 Pt 1):1153-60.
95. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 2002 Dec;19(12):853-9.
96. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. J Clin Psychopharmacol. 2003 Feb;23(1):58-77.
97. Wylie JV Jr, Zimetbaum P, Josephson ME, Shvilkin A. Cardiac memory induced by QRS widening due to propafenone toxicity. Pacing Clin Electrophysiol. 2007 Sep;30(9):1161-4.
98. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. Circulation. 1996 Jan 15;93(2):372-9.
99. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. Nat Rev Nephrol. Apr 2009;5(4):193-202.