

IMPORTANCIA DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN TOXICOLOGIA

Lina Maria Peña Acevedo
Residente III de Toxicología Clínica
Departamento de Farmacología y Toxicología
Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia

En 1903, Guillermo Einthoven registró la actividad eléctrica del corazón y le dio nombre a las diferentes ondas "P", "QRS" y "T". Él llamó este trazado "elektrokardiogramme" (EKG), término aún empleado por algunos autores. En esta revisión utilizaremos la sigla ECG, acorde con la ortografía actualmente vigente. (1).

El ECG es uno de los pocos procedimientos diagnósticos que revela, información de manera inmediata. Esto tiene importantes implicaciones en toxicología, donde otros test diagnósticos, presentan resultados tardíos, para tener un impacto efectivo, en el manejo agudo de un paciente intoxicado.

BASES DE ELECTROFISIOLOGÍA

El potencial de acción describe las corrientes eléctricas monitoreados desde el exterior de la célula, este es dividido en cinco fases: fase 0, despolarización; fase 1, repolarización lenta; fase 2, plateau, fase 3, repolarización rápida; fase 4, reposo

Cuando la célula es estimulada por otra célula, o por una despolarización espontánea, canales selectivos se abren en la membrana, permitiendo al calcio y al sodio ingresar a la célula. El sodio ingresa por canales rápidos y el calcio a través de canales tipo L (lentos) y canales tipo T (rápidos).

Durante la fase 1, los canales de sodio empiezan a cerrarse, e inicia una entrada de calcio por canales lentos, esto coincide con el punto J en el ECG (0 mV).

Durante la fase 2 (meseta) y la fase 3 (repolarización rápida), hay una gran salida de iones de potasio de la célula para compensar el ingreso de cargas de sodio y calcio durante las fases previas, esta pérdida de potasio es de tal magnitud que la célula recupera su potencial de reposo de -90 mV, en el ECG el final de la fase 2 y la fase 3 coinciden con el segmento ST y la onda T.

Durante la fase 4 la bomba sodio potasio restablece el equilibrio tanto eléctrico como químico, el retornar los iones de potasio al interior y los de sodio al exterior (2).

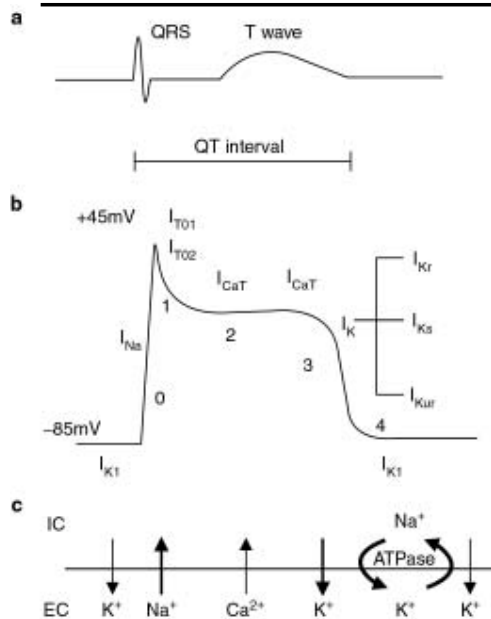


Figura 1 El potencial de acción cardiaco (a) Superficie del electrocardiograma (b) Potencial de acción mostrando la despolarización y la repolarización y los sitios e acción de los canales iónicos (c) Dirección de las corrientes iónicas durante la activación de los canales (3)

Durante las fases 1 y 2 una célula no puede ser normalmente despolarizada por otro estímulo, la célula es refractaria. Durante la fase 3 (repolarización rápida) un impulso eléctrico de gran magnitud, puede causar otra despolarización, la célula es relativamente refractaria. Durante la fase 4 un estímulo que alcance el umbral, produce una despolarización y el ciclo inicia de nuevo. Un impulso que alcance el miocardio, antes que la repolarización sea completa (fase 2 - 3), y produzca una despolarización, se llama posdespolarización temprana; un impulso que llegue temprano en la fase 4, y produzca una despolarización, se llama posdespolarización tardía. (Ver figura 2). (4)

Los fenómenos de posdespolarización temprana y tardía, son muy importantes en los disturbios del ritmo cardiaco producidos por fármacos y sustancias tóxicas, como la taquicardia ventricular polimorfa, también conocida como Torsades de Pointes (TdP), y las arritmias producidas por digoxina (1)

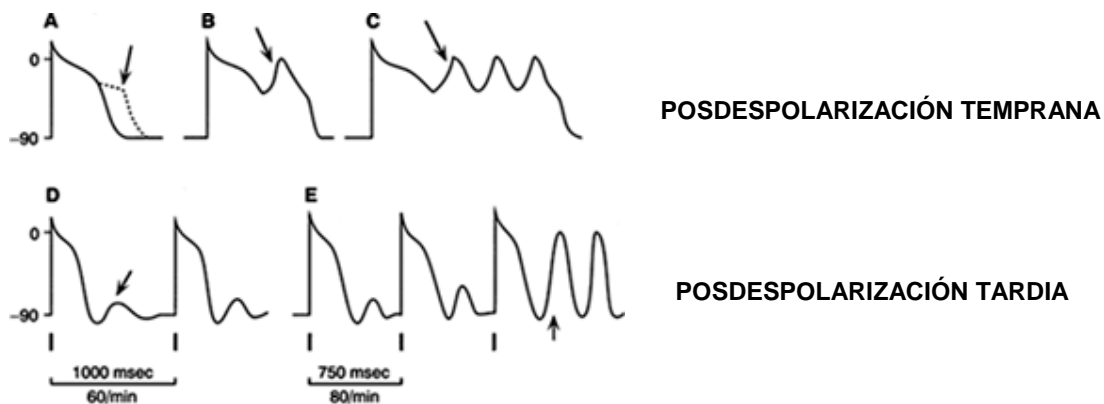


Figura 2 Posdespolarizaciones tempranas y tardías (4)

TRAZADO DEL ELECTROCARDIOGRAMA

El trazado del electrocardiograma tiene una nomenclatura específica, para definir sus patrones característicos (ver figura 3) (5)

ONDA: deflexión negativa o positiva sobre la basal (onda P, onda U)

SEGMENTO: distancia entre dos ondas (segmento ST)

INTERVALO: duración de una onda más un segmento (intervalo QT)

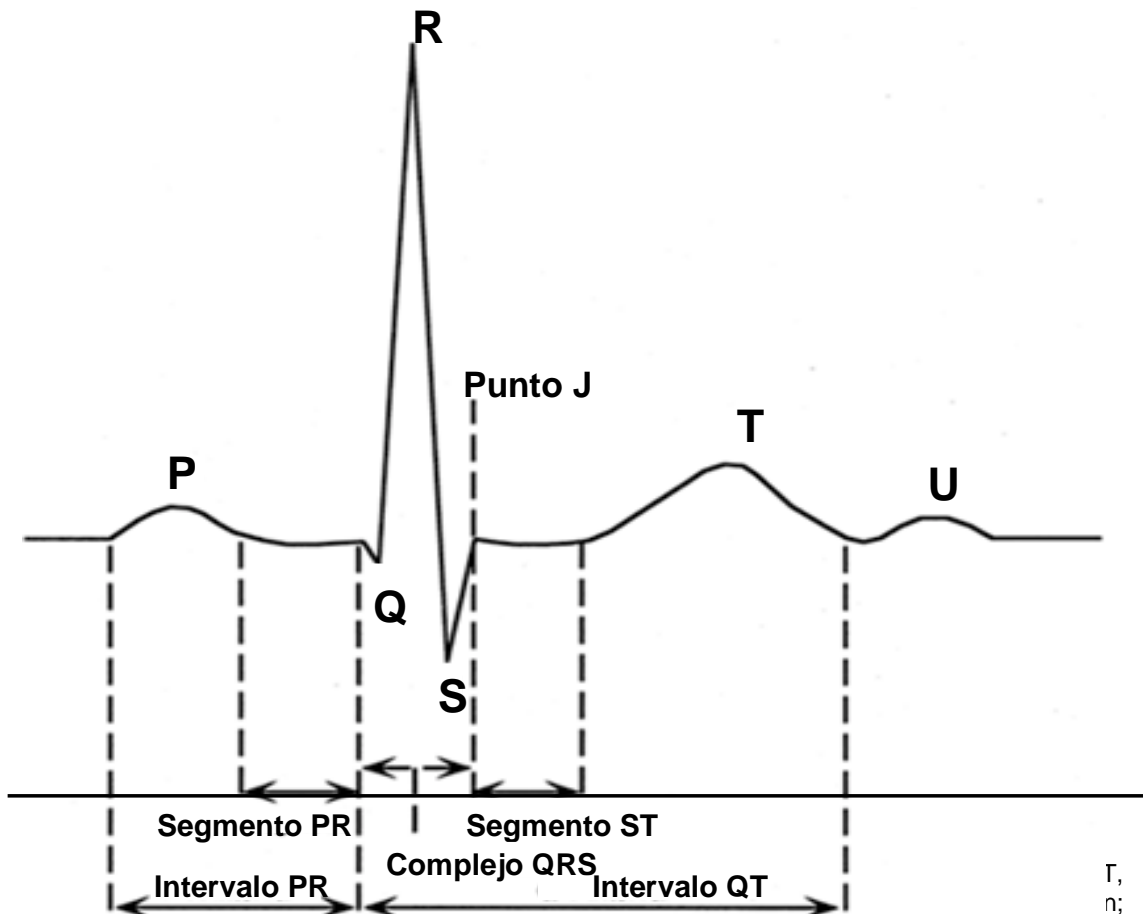
COMPLEJO: grupo de ondas sin intervalos o segmentos entre ellas (complejo QRS) (Ver figura 3)

Electrofisiológicamente la onda P y el PR en el ECG, representan la despolarización auricular, y el QRS representa la despolarización ventricular. La repolarización está representada por el segmento ST, la onda T, el intervalo QT y la onda U (1)

ONDA P: Clínicamente las anomalías de la onda P, se ven en aquellos agentes que deprimen el automatismo, causando paro sinusal o ritmos de escape ventricular (antagonistas adrenérgicos, antagonistas del calcio, hipotasemia).

INTERVALO PR: Aquellos agentes que disminuyan la conducción, pueden causar marcada prolongación del PR, hasta que la conducción de las células marcapaso cesa, generando un bloqueo AV (antagonistas de los canales del calcio, antagonistas beta adrenérgicos, digoxina)

COMPLEJO QRS: El QRS refleja la fuerza eléctrica generada por la despolarización ventricular. En este complejo es importante considerar varios aspectos: la duración y el eje. La duración normal del QRS en adultos varía de 60 a 120 milisegundos y el eje normal en el plano frontal es entre -30 y $+120$ grados. El eje de los 40mseg terminales del QRS (ultimo cuadro del complejo QRS) debe considerarse separadamente. Una desviación del eje a la derecha (> 120 grados) en este pequeño segmento se correlaciona con la aparición de R en AVR >3 mm, y sugiere toxicidad por antidepresivos tricíclicos y por algunos otros como cocaína, fenotiazinas, carbamazepina y antiarrítmicos tipo IA y IC. Las alteraciones en la amplitud del QRS, se ven con aquellos agentes que causan bloqueo a los canales de sodio, como cocaína, antidepresivos tricíclicos, quinidina



es importante evaluar su longitud. Los trastornos de este segmento se aprecian principalmente en casos de anomalías del calcio sérico y se reflejan en la duración del intervalo QTc.

La onda T representa la repolarización ventricular. Ella normalmente es asimétrica, y su deflexión es usualmente en la misma dirección del complejo QRS. Su longitud normal es de 100 - 250mseg (6) y su voltaje habitual no mayor de 6mm, aunque puede alcanzar 12mm en adultos normales. Suele alterarse en casos de hiperpotasemia.

No debe olvidarse que los patrones de isquemia, lesión y necrosis, se reflejan en cambios en la onda T, desplazamiento del ST, y aparición de onda Q; estos deben buscarse en aquellos pacientes sujetos a hipotensión, hipoxia, consumo de cocaína e intoxicación por ergotamina.

INTERVALO QT: El intervalo QT representa la duración de la sístole ventricular y se mide desde el final del QRS hasta el final de la onda T; esta medición debe ser hecha en las derivaciones DI, aVF y V2 (7), e incluir aquellas donde la T sea de mayor longitud y finalmente sacar un promedio de las mediciones hechas. Una gran dificultad se presenta cuando aparece la onda U, esta debe hacer parte de la medición del QT, cuando su voltaje sea un 25% del correspondiente a la onda T. El QT varía según la frecuencia cardíaca, la edad, el género y a lo largo del día en una misma persona (15 a 70mseg), enfermedades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, tumores o infecciones del sistema nervioso central, enfermedad coronaria, obesidad, alcoholismo, nefropatía, hepatopatía, síndrome del QT congénito, también alteran su longitud (9, 10). Numerosas tablas y fórmulas se han utilizado para obtener una medición correcta (QTc), basadas especialmente en la frecuencia cardíaca, la más usada de ellas es la fórmula de Bazett ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) método tamiz, utilizado para excluir la posibilidad de que un paciente determinado presente una prolongación

peligrosa del intervalo QT (>440mseg). La precisión de la fórmula y los valores a partir de los cuales el riesgo de arritmias malignas aparece, son cuestionados ampliamente en la literatura(8 - 10). El valor normal del QTc es de 390 milisegundos en hombres y 440 en mujeres. (5)

La incidencia de TdP varía de 1 al 8% con medicamentos claramente proarrítmicos (quinidina), al 0.1%, con medicamentos considerados poco seguros como terfenadina o cisapride; sin embargo la prolongación del QT es solo un marcador indirecto de la predisposición a la inducción de TdP. Se sabe que la posibilidad de presentar TdP y arritmias malignas depende de la predisposición individual del paciente, las enfermedades coexistentes (cardiomiopatías, enfermedad coronaria, arritmias), el medicamento utilizado, las interacciones medicamentosas que involucren el sistema CYP 450(9)

Los pacientes con anomalías de la repolarización ventricular son un importante factor de riesgo. Múltiples estudios clínicos han mostrado como pacientes con QT prolongado y con otras anomalías de la repolarización (desviación del eje de la onda T), tienen un alto riesgo de mortalidad y de arritmias cardíacas malignas. El proceso de la repolarización es afectado por numerosos medicamentos, el ejemplo más importante es con los antiarrítmicos de la clase III, generalmente estos fármacos alcanzan sus efectos terapéuticos, reduciendo la salida neta de potasio durante la repolarización y prolongando el potencial de acción en el miocardio y así inducir arritmias fatales del tipo TdP. El QTc prolongado debe verse entonces como un marcador, más que como un mecanismo de proarritmia(9)

Se sabe también que otros grupos de medicamentos y tóxicos (eritromicina, TMSX, quinolonas, ADT, fenotiazinas, antihistamínicos, haloperidol, organofosforados), pueden también prolongar el QT, y tener propiedades proarrítmicas. Actualmente se conocen alrededor de 50 medicamentos implicados, (ver tabla 1) lo cual ha llevado a que, nuevos y viejos fármacos, hayan sido retirados del comercio, o su uso se haya restringido en muchos países (astemizol, terfenadina, cisapride, algunas quinolonas) (8,9)

Tabla 1. Drogas que pueden prolongar el intervalo QT (TdP =torsade de pointes)+

Clase / Droga	TdP	Clase / Droga	TdP
Antiarrítmicos		Antibióticos y antimicrobianos	
Amiodarona	+	Amantadina	+
Bretilio		Claritromicina	+
Dofetilide	+	Cloroquina	+
Disopiramide	+	Eritromicina	+
Ibutilide	+	Grepafloxacina	+
Procainamida	+	Halofantrina	
Propafenona	+	Ketoconazole	+
Quinidina	+	Pentamidine	+
Sotalol	+	Esparfloxacina	
Quinina	+		
Medicamentos psiquiátricos		Antihistamínicos	
Amitriptilina	+	Astemizol	+
Clomipramina		Difenhidramina	+
Hidrato de cloral	+	Hidroxicina	+
Clorpromazina	+	Terfenadina	+
Citalopram	+		
Desipramina	+	Miscelánea	
Doxepina	+	Órganofosforados	+
Droperidol	+	Probucol	+
Flufenazina		Vasopresina	+
Haloperidol	+	Cisapride	+
Imipramina	+	Metoclopramide	
Litio	+		
Maprotilina			
Nortriptilina			
Pimozide			

Sertindole	+
Tioridazina	+
Trifluoperazina	+

Fuente: Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R, The potencial for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications Eur Heart J, 2000 (9)

ONDA U:

Es una pequeña deflexión que ocurre después de la onda T, y usualmente con una orientación similar, su origen electrofisiológico es poco claro y dado su bajo voltaje, frecuentemente se ignora. Su voltaje normal corresponde al 10 – 25% del correspondiente a la onda T (0.3 – 2mm). La hipopotasemia es la causa más frecuente de onda U prominente

DESEQUILIBRIOS HIDROELECTROLÍTICOS: Un paciente intoxicado puede por diversas circunstancias, ya sea por efecto inherente del medicamento, o por la aparición de alguna complicación, presentar diversos desequilibrios hidroelectrolíticos, que puedan manifestarse en el ECG, o potenciar la aparición de arritmias, por lo tanto se hace imperativo conocerlos e identificarlos oportunamente.

HIPERPOTASEMIA: En el ECG, puede hacerse una correlación más o menos precisa de las alteraciones, con los niveles séricos de potasio, así:

5.5 – 6.5 mEq/L: ondas T altas de base estrecha; 6.5 – 7.5 mEq/L: ondas P bajas, punto J deprimido, moderado ensanchamiento del QRS; 7.5 – 8.5 mEq/L: onda P plana y ancha, alargamiento del PR bloqueos de rama; >8.5 mEq/L: ausencia de onda P, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular(11). La hiperpotasemia puede ser producida por medicamentos como: espironolactona, IECAS, heparina, betabloqueadores, AINES, digoxina.(1)

HIPOPOTASEMIA: Cuando los niveles de potasio se encuentran disminuidos, los hallazgos electrocardiográficos incluyen depresión del ST, disminución progresiva del voltaje de la T, aparición de onda U y posteriormente fusión de la T y la U. Aparece igualmente prolongación del QRS y del PR. Si no hay un tratamiento oportuno puede desarrollarse taquicardia ventricular polimorfa, fibrilación ventricular y asistolia.

Los medicamentos y toxinas implicados en la aparición de hipopotasemia son múltiples: anfotericina B, agonistas beta, cafeína, insulina, diuréticos de asa, hipoglicemiantes orales, salicilatos, teofilina, tiazidas, simpaticomiméticos, bicarbonato, catárticos (1).

HIPERCALCEMIA: Las manifestaciones electrocardiográficas de los trastornos del ion calcio, comprometen el segmento ST, sin embargo, estas se evalúan con la medición del QTc. Los niveles de calcio son inversamente proporcionales a la duración de este intervalo, y en los casos de hipercalcemia, este se encuentra acortado, sin cambios importantes en el QRS, la T o la onda P.

Puede ser producida por medicamentos como antiácidos con calcio y magnesio, andrógenos, glucocorticoides, lítio, hidroclorotiazida, vitamina D, vitamina A.

HIPOCALCEMIA: La hipocalcemia produce prolongación del intervalo QTc, este efecto es causado por la prolongación del ST, y es exclusivo de la hipocalcemia. Puede ser causada por un grupo de agentes como fluoracetato de sodio, aminoglucósidos, etanol, furosemida, fenobarbital, fenitoína, teofilina, bicarbonato, fluor, fosfatos, calcitonina.

TOXINAS Y MEDICAMENTOS:

DIGOXINA: Los glucósidos cardiacos son inotrópicos positivos, debido a un incremento del calcio citosólico durante la sístole, secundario a la inhibición de la sodio potasio ATPasa, que incrementa

notablemente la concentración intracelular de sodio, y disminuye la salida de calcio intracelular durante la repolarización; un excesivo incremento de los niveles de calcio por altos niveles de digitálicos producen posdespolarizaciones tardías, aumento del automatismo y disminución de la conducción.

Los efectos de la digoxina varían con la dosis y difieren dependiendo del tipo de tejido cardiaco involucrado y pueden simular casi cualquier tipo de arritmia conocido. La velocidad de conducción está deprimida lo cual produce prolongación del PR, QTc corto, bloqueo AV de diversos grados. También se aprecia aumento del automatismo y la excitabilidad auriculoventricular produciendo taquicardia y fibrilación ventricular, contracciones ventriculares prematuras, salvas y bigeminismo. El segmento ST y la onda T se vuelven opuestos a la dirección del QRS. Igualmente puede verse taquicardia atrial no paroxística con bloqueo y bradicardia sinusal. La taquicardia ventricular bidireccional, es muy característica en la intoxicación severa y es producida por defectos de la conducción intraventricular. Los trastornos del potasio pueden empeorar la toxicidad digitálica, en un estudio de pacientes agudamente intoxicados con digoxina el 50% de los que tenían potasio > de 5mEq/L y todos los que tenían potasio mayor de 6.4mEq/L, murieron (12)

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT): Los ADT son bloqueadores de los canales de sodio rápidos, durante la fase 0 del potencial de acción miocárdico, este efecto causa alteraciones de la conducción ventricular, arritmias ventriculares, y efecto inotrópico negativo.

Las alteraciones electrocardiográficas derivadas de este efecto depresor de membrana son variadas, e incluyen: taquicardia sinusal con FC >120, QRS >100mseg, R (positiva) en AVR > 3mseg, S (negativa) en DI y AVL, QTc mayor de 480mseg, eje del QRS > 90 grados, estos hallazgos, pueden o no estar presentes en pacientes que desarrollan convulsiones o trastornos del ritmo cardiaco como bloqueos de rama, bloqueo AV de segundo y tercer grado, bradicardia sinusal, flutter y fibrilación atrial, taquicardia y fibrilación ventricular, taquicardia ventricular polimorfa, asistolia, asociados al envenenamiento por ADT.

En un estudio se demostró que la R de AVR mayor de 3mm, tuvo una sensibilidad del 81% y una especificidad de 73% y si era mayor de 5mm una sensibilidad de 50% con especificidad de 97%, para identificar pacientes en los cuales se presentaron convulsiones y arritmias (13)

ANTIHISTAMÍNICOS Y ANTICOLINÉRGICOS: La intoxicación por difenhidramina y otros antihistamínicos es asociada con marcados efectos anticolinérgicos, pueden encontrarse taquicardia sinusal, taquicardia de complejos anchos y prolongación del QTc. El mecanismo se explica por inhibición de los canales de sodio y a muy altas dosis se inhiben también los canales de potasio.

METILXANTINAS: En este grupo encontramos a la teofilina y la cafeína, su toxicidad puede estar incrementada por el efecto simpaticomimético y la hipopotasemia concomitante que pueden producir. Se pueden encontrar taquicardia supraventricular, flutter y fibrilación auricular, y arritmias ventriculares

LITIO: El litio afecta el flujo de iones en la célula miocárdica, posiblemente por alteraciones en la bomba sodio potasio ATPasa, causando cambios reversibles en el ECG. El más común de estos cambios es el aplanamiento o inversión de la onda T y depresión del ST en las precordiales laterales, también se han descrito QTc prolongado y disfunción del nodo sinusal con síncope (14)

ENVENENAMIENTO POR ESCORPIONES: Múltiples cambios electrocardiográficos han sido descritos en las víctimas de picadura de escorpión y pueden ser explicados por miocarditis, y alteraciones hidroelectrolíticas como hipocalcemia e hiperpotasemia; se han descrito contracciones ventriculares prematuras, taquicardia y bradicardia sinusal, bajo voltaje generalizado, QTc prolongado, elevación y depresión del ST, onda Q, patrones tipo infarto, bloqueos de rama y bloqueo AV de primer y segundo grado (15)

CALCIOANTAGONÍSTAS Y BETABLOQUEADORES: Estructuralmente los antagonistas del calcio se dividen en tres grupos: dihidropiridinas, benzotiazepinas y fenilalkilaminas. Todos estos

agentes bloquean los canales de calcio tipo T lentos. La toxicidad cardiovascular y las manifestaciones electrocardiográficas varían entre los grupos. El grupo de las dihidropiridinas (nifedipina), tiene mayores efectos a nivel del músculo liso vascular, y muy poca afinidad por los canales de calcio del miocardio, el Diltiazem tiene mayores efectos a nivel del miocardio, aunque no tan intensos como los producidos por verapamilo, y ambos tienen similares efectos a nivel del músculo liso vascular .

Al ECG puede encontrarse taquicardia, bloqueo AV de diversos grados, prolongación del PR, ritmo idioventricular y ritmos de la unión.

Los betabloqueadores tienen manifestaciones electrocardiográficas similares a las producidas por los antagonistas del calcio, estas incluyen: bradicardia sinusal, bloqueo AV, y diversos tipos de arritmias ventriculares. Aquellos agentes con efecto estabilizador de membrana, como el propranolol y el metoprolol, tienen propiedades antiarrítmicas tipo quinidina (antiarrítmicos clase IA)

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, Sixth edition. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Stamford, Connecticut. Appleton & Lange; 1998.
2. Tresguerres JAF. Fisiología Humana, 2da edición; Madrid, España; Mc Graw – Hill Interamericana; 1999
3. Buckley, Nicholas A, Sanders, Prashanthan. Cardiovascular Adverse Effects of Antipsychotic Drug. *Drug Safety* 2000; 23(3): 215-228 3
4. Grant AO, Whalley DW. Mechanisms of cardiac arrhythmias. En: Topol EJ Textbook of Cardiovascular Medicine Books@OvidCopyright © 1998 Lipincott-Raven Publishers
5. Sgarbossa EB, Wagner G. Electrocardiography. En: Topol EJ Textbook of Cardiovascular Medicine Books@OvidCopyright © 1998 Lipincott-Raven Publishers
6. Franco G. *Electrocardiografía elemental*. La Habana: Editorial Científico – Técnica; 1985
7. Woosley RL, Sale M. QT interval: A Measure of Drug Action. *Am J Cardiol* 1993; 72:36B-43B
8. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C "et al" The potencial for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. En: Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology, France June 24 – 25, 1999. *Eur Heart J*, 2000
9. Marek M, Camm AJ. Evaluation of Drug-Induced QT Interval Prolongation: Implications for Drug Approval and Labelling. *Drug Safety* 2001; 24(5): 323-351
10. Morganroth, J. Relations of QTc prolongation on the electrocardiogram to Torsades de Pointes: definition and mechanisms. *Am J Cardiol* 1993; 72: 10B – 13B
11. Arango JJ. Manual de Electrocardiografía; tercera edición; Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1990
12. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: Pronostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol* 1973; 10: 443 – 456
13. Liebelt EL, Francis PD, Woolfe AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 195 – 201
14. Timmer RT, Sands JM. Lithium Intoxication. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999; 10(3)
15. Krishna Murthy KR. The scorpion envenoming syndrome: a different perspective. The physiological basis of the role of insulin in scorpion envenoming. *J Venom Anim Toxins* 2000; 6 (1)

