

Revisión de la literatura

A corazón dolido, iones caóticos: Relación entre las enfermedades del sistema de conducción cardíaco y las alteraciones de concentraciones iónicas.

To a painful heart, chaotic ions: Relationship between diseases of the cardiac conduction system and ionic concentration alterations.

Anna-Sofia Parra-Pérez^{1,a}, Sofia Gómez-González^{1,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Anna Sofia Parra Pérez
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9803-4601>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: anna1102@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 19 de diciembre de 2020.

ACEPTADO: 17 de agosto de 2021.

RESUMEN

Introducción: El sistema de conducción cardíaco humano permite la propagación de la señal eléctrica del corazón a través del ingreso y salida de iones que despolarizan las células cardíacas para generar un potencial de acción. Si bien, iones como calcio, potasio, fósforo, cloro y sodio, regulan la fisiología cardíaca, una alteración anómala de su concentración se encuentra asociada a diferentes enfermedades del corazón. **Objetivo:** Describir la relación que existe entre las enfermedades cardíacas y las posibles alteraciones del sistema de conducción sinusal respecto a las alteraciones de las concentraciones iónicas. **Materiales y métodos:** Se realiza búsqueda sistematizada de la literatura en PubMed, de acuerdo a la Declaración PRISMA, a través de la combinación de los descriptores en salud "Cardiac conduction system diseases" y "electrolytes" mediante el conector booleano AND. **Resultados:** Se analizaron 92 artículos de acuerdo a las siguientes categorías de discusión: ocho pertenecían a la categoría de población, 15 fueron incluidos en fármacos, sustancias y terapias, 49 relacionaron los cambios electrolíticos con posibles afecciones clínicas, y 28 artículos trataron de enfermedades posiblemente relacionadas con desbalances electrolíticos. **Conclusiones:** Se pudo encontrar una relación entre las enfermedades, los medicamentos y sus efectos, y el manejo postoperatorio, los cuales pueden conllevar a un desbalance electrolítico. La mayoría de los factores que producen enfermedades cardíacas están relacionados con alteraciones en el desequilibrio electrolítico. Gran parte de estas alteraciones pueden ser corregidas. Establecer cambios en el estilo de vida, en la alimentación y en la terapia farmacológica podrá contribuir a mejorar dichas alteraciones.

Palabras clave: Enfermedades del sistema de conducción cardíaca, sistema de conducción cardíaca, electrolitos, iones.

ABSTRACT

Background: The human cardiac conduction system allows the propagation of the electrical signal from the heart through the entry and exit of ions that depolarize the cardiac cells to generate an action potential. Although ions such as calcium, potassium, phosphorus, chlorine and sodium regulate cardiac physiology, abnormal alterations in their concentration are associated with different heart diseases. **Aim:** Describe the relationship between heart disease and possible alterations of the sinus conduction system with respect to alterations in ionic concentrations. **Materials and methods:** A systematic search of the literature is carried out in PubMed, according to the PRISMA Declaration, through the combination of the health descriptors "Cardiac conduction system diseases" and "electrolytes" using the Boolean AND connector. **Results:** 92 articles were analyzed according to the following discussion categories: eight belonged to the population category, 15 were included in drugs, substances and therapies, 49 related electrolyte changes to possible clinical conditions, and 28 articles dealt with diseases possibly related to electrolyte imbalances. **Conclusion:** A relationship can be found between diseases, medications and their effects, and post-operative management, which can lead to an electrolyte imbalance. Most of the factors that cause heart disease are related to alterations in electrolyte imbalance. Much of these alterations can be corrected. Establishing changes in lifestyle, diet and drug therapy may help improve these alterations.

Key words: Heart diseases, cardiac conduction system diseases, cardiac conduction system, electrolytes, ions.

Parra-Pérez AS, Gómez-González S. A corazón dolido, iones caóticos: Relación entre las enfermedades del sistema de conducción cardíaco y las alteraciones de concentraciones iónicas. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(1):48-59.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El sistema de conducción cardíaco humano permite la propagación de la señal eléctrica del corazón por parte de un grupo de células musculares cardíacas situadas en la aurícula derecha, las cuales se despolarizan para distribuir esta señal por todo el corazón desde el nodo sinoatrial al nodo atrioventricular, comunicándola a través del Haz de His y sus ramas, para finalmente dispersarla por medio de las fibras de Purkinje del subendocardio y lograr la contracción completa del músculo cardíaco. Este mecanismo fisiológico requiere de la entrada y salida de iones como Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , para despolarizar las células musculares cardíacas y poder generar un potencial de acción; de esta manera, las diferentes concentraciones iónicas regulan los cambios de potencial que requiere el corazón para contraer/relajar el miocardio y bombear la sangre oxigenada hacia todos los tejidos y células del organismo.¹ Para ello, se requiere de un sistema de canales iónicos que resultan permeables a los iones mencionados anteriormente, existen los canales de sodio que son *IFunny* que permiten la despolarización de la célula, también existen los canales de Ca^{2+} que pueden ser de 2 tipos (T y L) y los canales de K^+ , P^+ y Cl^- que son dependientes de voltaje; cada uno de ellos con funciones específicas durante las fases de generación del potencial de acción cardíaco que, en el caso del nodo sinusal, es llevado a cabo por las células marcapasos en las fases de despolarización y repolarización.^{2,3}

Si bien las concentraciones iónicas regulan la generación y curso del potencial de acción, las mismas pueden variar fisiológica o patológicamente, ocasionando, en este último caso, alteraciones que pueden desencadenar ciertas enfermedades cardíacas, asociadas con malos hábitos alimenticios, desórdenes hormonales, metabólicos y cuadros infecciosos como cardiomiopatías y posibles daños a nivel postoperatorio.^{4,5} Además, es posible que estos cambios estén relacionados con algunas enfermedades que conducen al deterioro morfofuncional del corazón, siendo uno de los más característicos la arritmia cardíaca, la cual ocurre como consecuencia patológica de un infarto de miocardio u otra alteración que afecte la disposición del sincitio de músculo estriado cardíaco y que produzca una arritmia. Otro escenario en el que se puede ver afectada la variación de las concentraciones iónicas es la insuficiencia cardíaca, condición en la que no resulta posible llevar a cabo, de forma correcta, el bombeo de la sangre al no generarse suficiente fuerza en el músculo por afectación del sistema de contracción y su incapacidad de generar potenciales de acción adecuados.⁶⁻⁸

Ahora bien, para comprender mejor las alteraciones que pueden generar los disturbios iónicos sobre el ritmo cardíaco se debe tener en cuenta que existen diferentes ondas, segmentos e intervalos que se representan en el electrocardiograma (ECG) los cuales, en condiciones normales, son: La onda P la cual representa la despolarización auricular, su duración en condiciones normales

es menor a 0,12 segundos y su amplitud es menor a 2,5 mm; a este le sigue un intervalo QRS en el cual la Q representa la primera deflexión negativa del ECG, la onda R es la primera onda positiva de este y la S es la segunda deflexión negativa del QRS, estas 3 ondas representan la despolarización ventricular, todo este intervalo tiene una duración normal de 60 a 100 milisegundos y un voltaje menor a 3,5 mV; posterior a este se encuentra el intervalo QT el cual corresponde a la duración total de la fase de despolarización y la de repolarización cuyo valor normal es menor a 440 ms y el QTc en valores normales es de 450ms en hombres y 470 ms en mujeres; seguido a esto se encuentra el segmento ST el cual representa la repolarización ventricular y su duración normal es de 0,12 a 0,20 segundos.¹

En este sentido, se ha identificado que la disminución de calcio y magnesio puede generar repolarizaciones anormales, lo cual puede producir arritmia ventricular.⁹ Caso contrario, aumentos de las concentraciones de los mismos iones pueden causar una mayor repolarización.¹⁰ Una baja de potasio acompañada de mutaciones en las uniones GAP pueden desencadenar prolongaciones del intervalo QT y se encuentra asociado a arritmias ventriculares ya que interfiere en la repolarización y despolarización.¹¹ Por otro lado, un aumento de los niveles de sodio se ha relacionado con largos intervalos QRS y del segmento ST.¹⁰ También, cabe resaltar que la disminución del fósforo puede causar contractibilidad cardíaca asimétrica, contracciones ventriculares prematuras y arritmias cardíacas.¹²

Dada la información suministrada previamente consideramos que en efecto debe existir una relación entre los diferentes cambios iónicos y las enfermedades del corazón, sobre todo las relacionadas con el ritmo cardíaco dados los ejemplos anteriormente mencionados que podrían validar nuestra hipótesis, es por esta razón que el objetivo de esta revisión de la literatura consistió en describir la relación que existe entre las enfermedades cardíacas y las posibles alteraciones del sistema de conducción sinusal respecto a las alteraciones de las concentraciones iónicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta revisión de la literatura, se realizó un búsqueda sistematizada de la información, a partir de la Declaración PRISMA,¹³ para obtener fuentes de información. En este sentido, en MeSH on Demand, mediante la pregunta orientadora “*What is the relationship cardiac conduction system diseases and alterations of electrolytes concentrations*”, se obtuvieron los descriptores en salud MeSH “*cardiac conduction system diseases*” y “*electrolytes*”, los cuales fueron combinados a través del conector booleano “AND”.

En la base bibliográfica MEDLINE, a través del buscador PubMed y con la aplicación de diferentes filtros de búsqueda para aplicar los criterios de identificación, selección, elección e inclusión,

se obtuvieron 92 artículos con lo que se realizó la discusión (Figura 1).

RESULTADOS

En esta revisión, el análisis de los 92 artículos obtenidos mediante una búsqueda sistematizada sirvió para hacer un consenso sobre la manera como las concentraciones iónicas se relacionan con la alteración del sistema de conducción sinusal y con el posible desarrollo de enfermedades cardíacas. En este sentido, ocho artículos fueron empleados para contrastar la influencia del sexo biológico y la edad avanzada; 15 artículos permitieron establecer la manera como algunos fármacos influyen en las concentraciones iónicas ocasionando efectos adversos sobre la función cardíaca; 49 artículos permitieron identificar la manera como los cambios de concentración iónica se relacionan con alteraciones en el funcionamiento del corazón, tal y como es el caso de los iones de calcio, potasio, fósforo, cloro y sodio. Finalmente, del total de artículos se obtuvo información sobre las enfermedades que se encuentran asociadas a un desbalance iónico que afecta el estado de salud de la persona, específicamente aquellas que inducen a desenlaces cardíacos fatales, como es el caso de la taquicardia ventricular, las arritmias cardíacas, la fibrilación auricular, las anomalías electrolíticas, los trastornos cardíacos estructurales, las mutaciones silenciosas de los canales iónicos y el intervalo QT prolongado.

DISCUSIÓN

Los artículos obtenidos fueron agrupados en cinco categorías que dieron cuenta de la pregunta orientadora. Así, las categorías de discusión fueron población, fármacos y fitoterapia, iones: calcio, potasio, fósforo, cloro y sodio; enfermedades de mayor incidencia y relación con el sistema de conducción cardíaco.

Población

Los datos sociodemográficos tenidos en cuenta en la sistematización de la búsqueda permitieron identificar que cinco artículos describieron ciertos parámetros que clasifican a los pacientes de acuerdo a los factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardíacas, siendo el sexo femenino y la edad avanzada los que presentan mayor asociación;^{4,14-17} mientras que el riesgo para los hombres es más bajo.^{2,18} Un solo artículo pudo asociar la presencia de arritmias en pacientes afrodescendientes americanos a mutaciones en los genes SCN5a y S1103Y como factor de riesgo.¹⁹

Fármacos, fitoterapias y otras terapias

La historia clínica previa de los pacientes resulta fundamental, ya que la presencia de comorbilidades como diabetes, enfermedades renales, un historial familiar de enfermedades cardiovasculares,

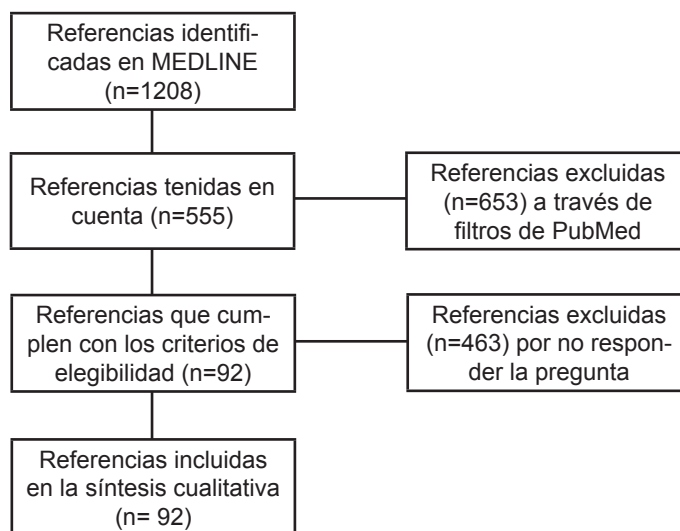


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda sistematizada de información empleada en esta revisión de la literatura a partir de la Declaración PRISMA.¹²

endocrinas, consumo de sustancias psicoactivas, fármacos con efectos antiarrítmicos y no antiarrítmicos durante un largo intervalo de tiempo y hábitos alimenticios inadecuados, inducen el aumento de la frecuencia cardíaca, de tal forma que los intervalos QT pueden verse afectados significativamente.⁶

En el caso específico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las exacerbaciones agudas que se generan son manejadas con el uso de medicamentos como corticoesteroides, antibióticos y broncodilatadores; sin embargo, estos pueden conducir a un desbalance iónico.²⁰ De hecho, en el síndrome del intervalo QT largo adquirido, las causas más comunes para revelar esta condición es a través del uso de medicamentos como antiarrítmicos, antimicrobianos, antidepresivos, antihistamínicos y antifúngicos; de la misma forma que se puede presentar como un efecto fisiopatológico ante un desbalance iónico, mucho más común causado por la afección de la corriente rápida de potasio.²¹

Por otra parte, uno de los fármacos que se emplean para el tratamiento del Alzheimer es la Rivastigmina que inhibe la acetilcolinesterasa, lo cual tiene efectos adversos como bradicardia y síncope; si bien el bloqueo atrioventricular no suele ser un efecto adverso común, uno de los artículos describió que en un caso en particular al suministrarle este medicamento a un paciente, este sufrió un bloqueo atrioventricular, el cual fue revertido al suspenderle el medicamento.²² Otra terapia farmacológica que se ha utilizado es el litio, este es un ion que se utiliza para restablecer el estado de ánimo, pero dentro de sus efectos adversos se

encuentra la miocarditis, la arritmia ventricular, la disfunción del nodo sinusal y los defectos en el sistema de conducción, también, se ha identificado que el efecto tóxico por abuso del litio genera hipercalcemia, hipotiroidismo e hipopotasemia, lo cual afecta los canales de sodio disminuyendo la velocidad y propagación del impulso eléctrico -inclusive la despolarización-. Todos estos cambios se pueden observar en el electrocardiograma como un aplanamiento de la onda T (repolarización de los ventrículos) o una inversión de esta.²³ De igual forma, el Propofol, anestésico de uso intravenoso, puede generar una prolongación del intervalo QT, lo que ocasiona una taquicardia ventricular polimorfa (Torsade de Pointes) relacionada con hipoalbuminemia, debido a que la disminución de la albúmina en sangre aumenta la fracción libre del fármaco que puede atravesar la membrana celular de la célula endotelial del endocardio y generar la afección mencionada.⁸ Inclusive, si se llegase a combinar esta taquicardia ventricular con diferentes tipos de medicamentos que prolongan el intervalo QT, la arritmia se torna potencialmente mortal. Ya en el caso de la quinina, utilizada para el tratamiento de pacientes con malaria, el sistema de conducción cardiaco se puede ver afectado al prolongar el tiempo de repolarización del músculo estriado cardiaco, lo que se ve reflejado en una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma; de la misma manera que la quinidina puede generar arritmias, bloqueos o extrasístoles.²⁴ Ambos factores se encuentran relacionados con una contracción ventricular prematura, la cual puede ser manejada con lidocaína, un fármaco que, al bloquear los canales de sodio, inhibe la pendiente del potencial de acción en fase 0, acorta el periodo refractario y el potencial de acción en las fibras de Purkinje, inhibe la despolarización espontánea y reduce la automatización en el sistema de Purkinje.²⁵

En contraste, diferentes fármacos empleados como parte de la terapia contra el cáncer -como el cloruro de cesio-, pueden generar efectos cardiovasculares a partir de arritmias ventriculares por bloqueo de los canales de potasio, lo que genera una prolongación de la repolarización.²⁶ En algunos estudios se ha puesto a prueba ciertos medicamentos bloqueadores que pueden funcionar como “chaperones” que estabilizan canales mutados como HERG (*The human Ether-à-go-go-Related Gene*), el cual genera un tráfico deficiente llevando a un síndrome QT prolongado que afecta el gen KCNH2 que codifica una subunidad del poro del canal de potasio (LQT2).²⁷

Por otro lado, existen fitoterapias que pueden generar cambios en el electrocardiograma. Un ejemplo de ello es el regaliz, el cual genera una hipopotasemia al convertir en el intestino la molécula de ácido glicirricínico en ácido glucurónico e inhibir la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, esta última encargada de catalizar la inactivación del cortisol a cortisona. En este sentido, los efectos mineralocorticoides del cortisol aumentan la salida de potasio y generan un aumento de la presión sistólica, por lo que ante la disminución del potasio intracelular se genera una

fibrilación ventricular relacionada con prolongación de intervalo QT, evidente en el electrocardiograma.²⁸

Además de fármacos y de sustancias naturales, resulta posible que procedimientos quirúrgicos, como el reemplazo de válvulas, generen complicaciones postoperatorias. Este tipo de procedimientos, que se realizan cuando hay una valvulopatía cardiaca congénita o adquirida, presentan dentro de sus complicaciones postoperatorias un bloqueo en el nodo atrioventricular ante la posible -poco frecuente- regurgitación de la válvula aórtica, la dilatación que genera presión cerca del nodo atrioventricular y el Haz de His, así como la presencia de calcificaciones y la configuración de una estenosis aórtica, todas ellas con la capacidad de afectar el sistema de conducción, razón por la cual el paciente requerirá de la implantación de un marcapasos de forma permanente.²⁹ Otro tipo de alteraciones del sistema de conducción ante problemas posoperatorios son las ocasionadas por cirugías para corregir cardiopatías congénitas, debido a la recidiva de una taquicardia ectópica de unión. Un ejemplo típico es la afectación del Haz de His, secundaria a una mayor tracción a través de la aurícula derecha, tras la liberación de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo durante la corrección de los defectos cardiacos presentes en la tetralogía de Fallot.^{30,31} Asimismo, se ha identificado que un tipo de desfibrilador cardioversor implantable, que reduce la mortalidad de pacientes con una disfunción ventricular, puede generar descargas inapropiadas asociado a interferencia electromagnética, a alteración de potenciales musculares, y a arritmias supraventriculares, para lo cual, el dispositivo debe ser ajustado luego de sensar el complejo QRS y las ondas T prominentes.³²

Finalmente, en casos de hiper e hipotiroidismo, la alteración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que tiene gran influencia en el sistema cardiovascular, genera efectos inotrópicos y cronotrópicos que pueden ocasionar un bloqueo atrioventricular, en el caso del hipotiroidismo, causante de taquicardia sinusal y fibrilación auricular; o un daño en el sistema de conducción y bloqueo atrioventricular completo, en el caso del hipertiroidismo.³³

Iones

Dentro de la gama de electrolitos que maneja el cuerpo, decidimos escoger los siguientes: sodio (Na⁺), potasio (K⁺), cloro (Cl⁻), fósforo (P⁺), calcio (Ca⁺²) y magnesio (Mg⁺²), por lo que vamos a describir aquellos resultados encontrados.

Na⁺:

Se encontró que mutaciones en el gen SCN5A, que codifica la proteína Nav1.5 y que forma una subunidad del canal de sodio, son comunes en el síndrome Brugada³⁴ debido a que la subunidad alfa del canal dependiente de voltaje de sodio se encuentra mutado por un cambio entre histidina y arginina, por lo que también se

pueden presentar cardiomiopatías, síndrome de disfunción sinusal, fibrilación auricular y LQTS (síndrome de QT largo).^{35,36} Por su parte, el síndrome de Brugada es una enfermedad genética autosómica dominante que afecta el canal de sodio.^{34,37}

Según la bibliografía revisada, la hiponatremia severa (trastorno hidroelectrolítico caracterizado por una baja concentración de sodio) puede generar un cambio en el electrocardiograma de los pacientes con esta enfermedad.³⁸ Por otro lado, los aumentos de sodio generan largos intervalos QRS y JT.¹⁰ El alto consumo de sodio se relaciona con enfermedades cardiovasculares y con trastornos metabólicos influenciados por aldosterona, aumentos en la activación del receptor de mineralocorticoides, además de una alta tasa de mortalidad.³⁹ También se encontró que la obesidad conduce a intervalo QTc prolongado (arritmias ventriculares corregidas) por disfunción en el sistema nervioso simpático debido a altas concentraciones de sodio.³⁹ Desórdenes en los niveles de sodio pueden causar paro cardíaco,^{24,40} en este sentido, una lesión diastólica que inactive los canales de sodio generaría una inactivación heterogénea en el músculo cardíaco expresada en la región anteroseptal.⁴¹ Así mismo, mutaciones que producen exceso de salida de las corrientes de sodio a través del canal SCN5a pueden prolongar el potencial de acción y retrasar la repolarización, mientras que el aumento de sodio sistólico impulsa la entrada de calcio extracelular que puede conllevar a arritmias, taquicardia ventricular, torsade de pointes y muerte súbita.^{42,43} En uno de los artículos revisados se encontró que la reserva de repolarización protege contra la prolongación excesiva del intervalo QT y arritmias ventriculares; sin embargo, alteraciones en el canal de sodio tardío pueden modificar la repolarización ventricular, prolongar la duración del potencial de acción y causar arritmogénesis ante la disminución de la reserva, pero aumentos en esta corriente también pueden conducir a despolarizaciones posteriores tempranas y dispersarlas.⁴⁴⁻⁴⁶

P+:

El fósforo es un ion que se encuentra principalmente en los huesos y en el tejido muscular liso, en donde cumple un papel importante en el metabolismo celular y en el funcionamiento de las membranas celulares, ya que hace parte de la hidrólisis de ATP. Se ha visto que los cambios en los niveles séricos de este ión no están siempre relacionados con afecciones clínicas que se relacionan con los cambios de fósforo a nivel intracelular, en tanto es normal encontrar una variación de este elemento a lo largo del día. La hipofosfatemia es más común en pacientes con problemas para absorber nutrientes y para aquellos que pierden grandes cantidades en la orina. Se ha visto que en la terapia de cetoacidosis diabética se disminuyen los niveles de fósforo y esto produce encefalopatías y contractibilidad cardíaca asimétrica como cardiomiopatías, arritmias causadas por contracturas ventriculares prematuras y fibrilación auricular.¹² Por otra parte, en la enfermedad renal crónica, en su etapa terminal, hay un intervalo

QTc prolongado relacionado con la alteración de niveles séricos de este y otros iones durante la hemodiálisis.⁴⁷

Mg+2:

Altos niveles de magnesio se correlacionan con largos intervalos QT, los cuales se vinculan con una mayor repolarización ventricular en el tiempo.¹⁰ Se cree que los cambios en los niveles séricos de magnesio durante la diálisis -en enfermedad renal crónica- contribuyen a procesos arritmogénicos, debido a que este ion participa en el potencial de acción y en la propagación del impulso eléctrico,^{48,49} asociado a la actividad de la Bomba ATPasa de magnesio, la cual controla el transporte de sodio y potasio a través de las membranas. Al haber una disminución en los niveles de magnesio se altera este potencial, por lo que cambios en su concentración conducen a una actividad cardíaca anormal.⁵⁰ La hipomagnesemia aumenta el riesgo de padecer el síndrome de QT largo y arritmias ventriculares, de tal forma que la falta de consumo de magnesio dietario ocasiona cambios intracelulares y pérdidas renales o gastrointestinales que conducen hacia EPOC²⁰ y síndrome de Gitelman, en donde los bajos niveles de magnesio conllevan a un intervalo QT prolongado.⁵⁵ En otro de los artículos revisados, se encontró que las concentraciones fisiológicas de magnesio pueden ejercer un efecto antiarrítmico, dado su capacidad de modular los canales iónicos y prolongar el potencial de acción para mejorar la repolarización, influyendo en la rectificación interna y retardada de potasio, lo que finalmente le permite a éste actuar como un regulador de la repolarización.⁵¹ Se cree que los desórdenes en los niveles de magnesio pueden estar relacionados con intervalo QT disperso, debido a la alta permeabilidad de este ion frente a la membrana celular de las células renales.⁵² Por otro lado -y tal como se mencionó previamente- se encontró que la Bomba ATPasa dependiente de magnesio controla el transporte de sodio y potasio, por lo que el deterioro de esta bomba tras el bajo consumo de magnesio dietario puede alterar el potencial de membrana y de allí la función correcta del miocardio.⁵³

Ca2+:

Altos niveles de este calcio se asocian con intervalos QT y JT más cortos, lo que puede generar una menor repolarización en el tiempo, mientras que bajos niveles se relacionan con aumentos en la duración del intervalo QRS y puede conducir a arritmias por el acortamiento de la repolarización ventricular (10). La hipocalcemia puede conducir a intervalos QTc prolongados y a torsade de pointes.^{14,15} Cambios en los niveles séricos pueden conducir a arritmias durante la diálisis en enfermedad renal y altos niveles de calcio son asociados con el riesgo de sufrir un paro cardíaco.⁴⁸ También se ha identificado que pueden existir mutaciones en los canales de calcio tipo L, las cuales están involucradas en un bajo porcentaje de los casos del síndrome de Brugada.^{34,55} En otro de los artículos revisados, se encontró que altos niveles de la hormona paratiroidea en pacientes con intervalo QTc largo pueden cambiar las concentraciones de este ion en el cuerpo.²⁰

Aumentar las corrientes de calcio hacia adentro e inactivar las de sodio puede producir arritmias.²¹ Se ha visto que la bradicardia inducida por las despolarizaciones posteriores tempranas, reduce la reserva de la repolarización y reactiva el canal de calcio tipo L para permitir activar esta corriente; mientras esto sucede, el calcio intracelular se libera del retículo sarcoplasmático.⁵⁶ Por otro lado, se ha demostrado que la corriente de calcio tipo L es inhibida por magnesio extracelular debido a que este ion modula la amplitud y cinética de la activación e inactivación de los canales de calcio.⁵¹ Es así como, durante la taquicardia, se presenta una liberación espontánea de calcio del retículo sarcoplasmático y se pueden generar despolarizaciones posteriores tempranas y tardías.⁵⁶ Cabe resaltar que la hipocalcemia es una causa extraña de arritmias, pero la toxicidad miocárdica causada por hiperpotasemia está relacionada con una disminución de los niveles de calcio.⁵⁷ En este caso, en el sistema de Purkinje las células se relacionan con una actividad arrítmica debido al aumento de canales de calcio; conduciendo a una disfunción eléctrica que luego puede conllevar a un evento arrítmico que a largo plazo produce fibrilación ventricular, esto dada la menor regulación por parte del retículo y su mayor conductancia.²⁹

Durante la revisión, se pudo identificar una relación con alteraciones genéticas en la estructura de una proteína que lleva al detrimento del funcionamiento del corazón, como es el caso de la calsecuestrina, cuya mutación consta de la compactación molecular previa a formar dímeros y la alteración a los diversos dominios que componen al complejo proteico de esta estructura, causando alteraciones en la selectividad iónica del canal. Esta mutación puede causar arritmias y posteriormente taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.¹⁵ En contraste, una proteína denominada Phospholemman (FXYP1), regula dichos niveles en los miocitos cardíacos por medio de la interacción con la bomba sodio-potasio ATPasa y el intercambiador sodio-calcio. Su acción se ha visto relacionada con el aumento de los niveles de calcio extracelular que ingresan a la célula para potenciar la fase de repolarización del potencial de acción cardíaco; además de intervenir en procesos de la cinética de activación y desactivación, mejorando la fase de meseta y la capacidad de inducir a estos canales un estado inactivo profundo.¹⁹

K⁺:

Aumentos de potasio extracelular generan incrementos en la corriente externa mediada por canales hERG (*The human Ether-à-go-go-Related Gene*) lo que inicialmente acorta el potencial de acción y estabiliza la membrana en reposo. Además, aumenta la velocidad en la fase 3 del potencial de acción manifestando un acortamiento del intervalo QT y un pico en la onda T del ECG.²⁶ En comparación, la hipopotasemia disminuye el potencial de membrana en reposo y el movimiento ascendente del potencial de acción, lo que retrasa la conducción ventricular y lo convierte en un factor de riesgo para padecer torsade de pointes.^{10,12} En

comparación, la hiperpotasemia causa un retraso en la conducción intraventricular, manifestándose en un intervalo QRS más ancho combinado con una elevación del segmento ST y posible ausencia de ondas P.⁵⁷ Esta puede ser causada por una acidosis metabólica debido a una falla renal progresiva, lo cual puede verse representada en el electrocardiograma como una onda T pronunciada y un intervalo QT corto, lo que genera una disminución de la conductividad de la unión atrioventricular y después de los ventrículos, además, reduce el potencial de reposo de membrana.⁴¹

Por otra parte, el gen KCNH2 codifica la subunidad alfa del canal de potasio hERG que tiene un papel importante en la repolarización ventricular. Se ha visto que una mutación en este gen está relacionada con el síndrome QT prolongado tipo dos.⁵⁸ Por otro lado, mutaciones de ganancia de función de los canales de potasio generan aumentos en las corrientes de potasio, acortando el potencial de acción y el intervalo QT. También, mutaciones en genes G600r y L450F se encuentran asociadas al síndrome de Brugada, ya que aumenta las corrientes de potasio de forma externa y transitoria.² Algunas de las mutaciones pueden ser el síndrome de Romano Ward, que consiste solamente en defectos cardíacos, el Síndrome Jervell and Lange-Nielsen, que genera sordera bilateral y también alteraciones cardíacas, debido a que la corriente de potasio es fundamental para la adaptabilidad de la duración de la repolarización ventricular, por consiguiente, al ser modificada genera cambios en la frecuencia cardíaca.⁵⁹ Además, factores genéticos como el polimorfismo inserción/delección del alelo D de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) está relacionado con anomalías en el electrocardiograma, en el infarto de miocardio y en la fibrilación ventricular, lo que contribuye a hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica e hipertensión, conduciendo a una electro modelación fisiológica que conlleva a la prolongación de la repolarización ventricular. Esto crea anomalías en canales de potasio asociados a hipertensión, diabetes mellitus (debido a la reentrada forzada de potasio a causa de la administración de insulina), anemia, inflamación crónica, anomalías electrolíticas y acidosis.⁶⁰ Por otro lado, mutaciones sin sentido de los canales iónicos de potasio como K2P2 (TREK-1) pueden generar un cambio conformacional que permite la salida de una corriente de sodio del ventrículo derecho, lo que posibilita una taquicardia ventricular que, a su vez, predispone a un compromiso hemodinámico al no poder bombear la cantidad suficiente de sangre en cada latido. Esta condición puede degenerarse y conducir a una fibrilación ventricular.⁴²

De igual forma, en el caso de la anorexia nerviosa que se ve relacionada con hipopotasemia, se puede presentar un intervalo QTc prolongado, una masa ventricular disminuida, disfunción sistólica y muerte súbita a causa de baja ingesta de potasio.³⁹ Caso opuesto se presenta en la hiperpotasemia que puede verse agravada en presencia de acidosis y las arritmias tienden a ocurrir. También, existen dos subunidades las cuales son KCNQ1 (poro formador

de la proteína K1 del canal con seis dominios transmembranales que actúan como subunidades regulatorias) y KCNQ2, cuyas mutaciones están asociadas con el síndrome QT prolongado, el cual predispone a torsade de pointes.^{57,61,62}

De igual forma, se ha visto una relación entre el potasio y la aldosterona, ya que las concentraciones plasmáticas de potasio y angiotensina II son potentes reguladores de la secreción de aldosterona en el glomérulo del riñón. Bajas concentraciones de sodio y potasio en la dieta, muestran que el hiperaldosteronismo puede ser remediable y que la secreción adrenal de aldosterona puede ser estimulada por canales KCNE1.^{59,63} La hipopotasemia influye en la fluctuación de la perfusión renal, permitiendo que la angiotensina convierta enzimas inhibitorias, ya que también hiperpolariza el músculo estriado cardíaco al aumentar la activación de las fibras de Purkinje y suprimir la automaticidad del nodo sinusal y de la conducción atrioventricular.⁶⁴ Por otro lado, bajos niveles de potasio, previos a diálisis, se relacionan con paro cardíaco repentino⁴⁸ y muerte cardíaca súbita.⁴⁷ Asimismo, la prolongación del intervalo QT y la arritmia ventricular pueden desarrollarse en el contexto de hipopotasemia severa,⁶⁵ esta imparte la contracción muscular y conducción nerviosa resultando en debilidad e inestabilidad autonómica.⁶⁶ En cambio, la hiperpotasemia genera debilidad general, muscular, parestesia y mareos.⁶⁷

Cl-:

La hipocloremia es uno de los factores de riesgo para padecer un intervalo QTc prolongado.¹⁵ Por otro lado, el síndrome de Gitelman se caracteriza por un desorden tubular renal a causa de mutaciones en el gen SLC12A3 que codifica para el cotransportador NCC de sodio y cloro.¹⁴

Condiciones patológicas relacionadas con los desórdenes electrolíticos

A medida que realizamos la revisión de los artículos, encontramos que muchas condiciones patológicas se relacionaban con desórdenes iónicos; por tanto, consideramos importante mencionar las condiciones de mayor frecuencia y su relación con las concentraciones iónicas.

Alteraciones relacionadas con cambios electrocardiográficos:

El intervalo QT se refiere a la fase de repolarización que viene estando mediada por canales de sodio y potasio; sin embargo, esta se prolonga cuando la corriente de los canales rápidos de potasio es inhibida.¹⁴ El intervalo QTc prolongado puede conducir a torsade de pointes, donde la heterogeneidad de la repolarización, las anomalías electrolíticas, los trastornos cardíacos estructurales y las mutaciones silenciosas de los canales iónicos son factores que predisponen para este tipo de taquicardias y eventualmente pueden conducir a muerte súbita. Los intervalos QT prolongados inducen taquicardias ventriculares polimórficas, que además

son resistentes a las terapias antiarrítmicas. Se ha visto que esto puede tener una relación con las crisis adrenales ya que en estas se pueden ver complicaciones cardiovasculares como en el síndrome de Sheehan, en donde la insuficiencia adrenal y taquicardia ventricular polimórfica causan hipomagnesemia.^{6,46,68} Además, el intervalo QTc prolongado es utilizado frecuentemente como predictor de eventos cardiovasculares. Se cree que es reflejo de la disfunción del sistema nervioso autónomo, que a su vez se puede ver influenciado por trastornos alimenticios.³⁹ También, se ha visto una relación entre el síndrome de intervalo QT prolongado congénito y el arresto cardíaco; además, en las terapias hipotérmicas puede haber efectos proarrítmicos en pacientes que hayan sufrido un arresto cardíaco debido a un síndrome QT prolongado congénito.⁶⁹ Otra enfermedad que se ha asociado con el síndrome QT prolongado es el síndrome de Andersen-Tawil, el cual corresponde a una mutación en los canales de potasio del gen KCNJ2 que clínicamente, se presenta como una triada con parálisis periódicas, arritmias cardíacas y desarrollo de dimorfismos.^{11,59}

Taquicardia ventricular:

El hipotiroidismo, la hipotermia, el bloqueo atrioventricular, el abuso de cocaína, la toxicidad de organofosforados y la isquemia de miocardio, son algunos de los factores que pueden inducir una taquicardia ventricular polimórfica.²¹ Como parte del tratamiento se recomienda, introducir magnesio intravenoso, ya que permite la homogeneización de la repolarización ventricular transmural.⁵¹ Sin embargo, se cree que combinar la dispersión QT y la duración del complejo QRS puede ser un mecanismo de prevención para taquicardia ventricular.^{3,70} En niños se ha visto que, usualmente, está taquicardia conlleva a una enfermedad cardíaca y en otras causas que pueden estar asociadas, como es el caso de la acidosis, hipoxemia, desbalance electrolítico y envenenamiento.^{57,71}

Bloqueo atrioventricular:

Otro evento cardíaco que se ha visto relacionado con el sistema de conducción es el bloqueo atrioventricular, el cual tiene una relación con el hipotiroidismo y el hipertiroidismo a manera de causa reversible. Este bloqueo se ha visto en casos de tirotoxicosis y se cree que en el hipotiroidismo se da por falta de la hormona tiroidea dado que, al restaurar los niveles normales de esta hormona, se soluciona la situación (72).

Enfermedad renal terminal:

Se cree que la mayor causa de muerte durante la diálisis es la muerte cardíaca repentina. Esta se debe a arritmias ventriculares que suelen suceder durante o después de dicho tratamiento. Se piensa que esas arritmias están relacionadas con los niveles séricos de calcio, potasio y magnesio.^{48,73} En pacientes con esta afección se puede ver una hiperpotasemia marcada que puede ser la razón de que en el electrocardiograma se vea un intervalo PR prolongado (despolarización auricular y retraso fisiológico que sufre el estímulo a su paso por el nodo auriculoventricular), un

intervalo QRS más ancho y unas ondas T más altas con relación a un electrocardiograma normal, lo cual puede llegar a causar un bloqueo completo de la rama izquierda. Para estabilizar el miocardio, se puede realizar una infusión de calcio.⁷⁴⁻⁷⁶ Por otro lado, la hemodiálisis puede inducir a una repolarización ventricular alterada con prolongación del intervalo QTc. Los pacientes que están bajo este tratamiento tienden a tener mayores variantes de sodio y potasio.^{47,77} Según elUSRDS (Sistema de datos renales de los Estados Unidos, del inglés *The United States Renal Data System*) el 42% de los pacientes mueren por enfermedades cardiovasculares, de los cuales el 22,4% mueren por paro cardíaco y/o arritmias. Además, la pérdida e inactivación de los canales de sodio, acompañada de cambios electrolíticos intracelulares, puede conducir a aumentos de las cargas de deposición de hierro en el músculo estriado cardíaco, lo que termina cambiando la conducción cardíaca y contribuyendo a procesos arritmogénicos.^{35,78} También, rápidos cambios de potasio y calcio generan variaciones en los niveles de ultrafiltrado durante la diálisis, y ciertos medicamentos se relacionan con cambios iónicos que acompañados de cambios estructurales e isquemia, vienen siendo factores importantes para explicar la presencia de intervalo QT prolongado.^{71,79,80}

Tormenta eléctrica:

Se caracteriza por presentar tres o más episodios de taquicardia y fibrilación ventricular que generan un estado hemodinámico desestabilizador en un periodo de 24 horas.⁸¹ Se ve relacionado a anomalías congénitas de canales iónicos como el síndrome de Brugada y el síndrome del intervalo QT prolongado, este último con un efecto en los canales iónicos de sodio en el miocardio. También se relaciona con taquicardias ventriculares, perturbaciones electrolíticas en suero, trastornos ácido-base, desequilibrio, disfunción ventricular izquierda, dilatación ventricular y arteria coronaria comprometida.⁸¹

Diabetes:

Es una enfermedad que puede tener como complicación la cetoacidosis diabética, lo que también se ve relacionado con hiperglucemia, cetosis, acidosis y disturbios iónicos, principalmente del potasio. En la cetoacidosis, la combinación de la deficiencia de insulina con la hiperglucemia puede llegar a generar hiperpotasemia.⁸² En uno de los artículos revisados se encontró que permitirles el consumo de insulina a pacientes diabéticos hace que los niveles de glucosa en sangre disminuyan a nivel de hipoglucemia, por lo que el sistema nervioso parasimpático busca compensar los niveles de glucosa, desencadenando una hipocalcemia que puede conducir a un episodio de taquicardia supra ventricular; esto quiere decir que el sistema nervioso simpático adrenérgico no está funcionando correctamente.⁸³ Incluso, en otro de los artículos se manifestó que los pacientes diabéticos sometidos a hemodiálisis y que se encuentran en un estado de hiperglucemia se podría ver afectada la prolongación del intervalo QT.⁸⁴

Anorexia nerviosa:

En esta enfermedad, los pacientes se caracterizan por presentar un peso corporal muy bajo. Dentro de las consideraciones de las posibles afecciones cardíacas resultantes de esto, que pueden causar anomalías funcionales y estructurales al corazón, se han identificado bradicardias, hipotensión, incremento del tono vagal y anomalías del electrocardiograma, las cuales pueden ser reversibles en adolescentes jóvenes después de la realimentación.^{45,49,61,85-88}

Síndrome de taquicardia postural:

Este síndrome no está directamente relacionado con cambios iónicos como las enfermedades anteriores, pero sí con cambios en la frecuencia cardíaca por el reflejo de estímulos de barorreceptores, ya que se ve aumentada al pasar a una postura vertical, pero sin una hipotensión significativa. Este fenómeno es causado por disfunciones en el sistema simpático, ya que se aumentan los niveles de norepinefrina y disminuye el aclaramiento de esta.²⁹

Consumo de alcohol:

En uno de los estudios revisados se encontró que existen criterios fisiopatológicos relacionados con enfermedades del corazón, debido al alto consumo de alcohol; entre ellos, la acción directa del alcohol en el músculo estriado cardíaco, causando inflamación y fibrosis; además de cambios macro y microangiopáticos, cambios iónicos (hipopotasemia) y producción de un efecto tóxico a causa de los aditivos presentes en las bebidas alcohólicas. Los cambios electrocardiográficos encontrados fueron un intervalo QTc prolongado, un cambio en la repolarización ventricular y una hipertrofia ventricular izquierda, de la misma forma, los pacientes con electrocardiogramas normales y anormales tuvieron diferentes cambios metabólicos y electrolíticos, además, hubo mayor relación respecto al sexo que respecto a la edad, frente a las anomalías del electrocardiograma.^{55,90-92}

CONCLUSIONES

De acuerdo a la revisión de la literatura mostrada anteriormente, producto de una búsqueda sistematizada, la mayoría de los factores que producen enfermedades cardíacas sobre todo las que están relacionadas con alteraciones electrocardiográficas y cambios en el ritmo tienen relación con un desequilibrio iónico, ya que el corazón funciona correctamente gracias a los cambios transitorios en las concentraciones de los iones descritos, por lo que posibles cambios en las despolarizaciones y repolarizaciones pueden ser responsables de la generación de condiciones y eventos cardíacos como los que fueron expuestos previamente.

Asimismo, la mayoría de las alteraciones de las concentraciones iónicas pueden ser corregidas, revirtiendo el efecto adverso – consecuencia del disturbio iónico– para finalmente devolver los niveles a sus valores normales y restaurar la función.

A lo largo de este artículo se pudo resaltar que el riñón y el corazón son órganos que regulan los cambios electrolíticos para lograr mantener la homeostasis del cuerpo en caso tal de que esta se vea afectada, se puede generar una alteración sistémica que puede llevar a repercutir en el funcionamiento del corazón así como este puede repercutir sobre el riñón, esto indica que tiene una relación íntima con respecto al manejo electrolítico y por esta razón, en terapias como la diálisis o la falta de manejo de una enfermedad renal crónica se podrían llegar a generar disturbios electrolíticos, por lo tanto, si hay alguna enfermedad renal se debe tener en cuenta y hacer seguimiento de posibles enfermedades cardíacas y viceversa. En algunos casos, como se menciona en el apartado de anorexia nerviosa y en el de consumo de sustancias psicoactivas como la cocaína y el etanol, establecer cambios en el estilo de vida, en la alimentación y fomentar el abandono de dichos hábitos nocivos en la vida del paciente, podría mejorar estas alteraciones cardíacas generadas por estos eventos.

En el caso de la terapia farmacológica, se puede contribuir con el mejoramiento de dichas afecciones, simplemente con disminuir las dosis o reevaluar la terapia farmacológica se podría revertir la anomalía que está repercutiendo en el sistema cardíaco; de lo contrario, en casos más graves, podrá ser necesaria la corrección quirúrgica para devolverle al paciente una mejor calidad de vida como sucede en la Tetralogía de Fallot mencionada anteriormente.

Finalmente, en esta revisión se pudo evidenciar que sí existe una relación entre las enfermedades cardíacas y las posibles alteraciones del sistema de conducción sinusal que son consecuencia de las alteraciones de las concentraciones iónicas.

REFERENCIAS

1. Boron W, Boulpaep E. Fisiología médica. 3 ed. España: Elsevier; 2017.
2. Cubeddu L. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(2):141-54. DOI: 10.2174/1573403X12666160301120217
3. Vohra J. Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. *Hear Lung Circ.* 2011;20(12):751-6. DOI: 10.1016/j.hlc.2011.07.014.
4. Michishita R, Ishikawa-Takata K, Yoshimura E, Mihara R, Ikenaga M, Morimura K, *et al.* Influence of dietary sodium and potassium intake on the heart rate corrected-QT interval in elderly subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015;61(2):138-46. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.138>
5. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Yamanaka G, Sasaki T, Suematsu H, *et al.* QT interval and QT dispersion in eating disorders. *Psychother Psychosom.* 2004;73(5):324-8. DOI: 10.1159/000078850
6. Izumi C, Inoko M, Kitaguchi S, Himura Y, Iga K, Gen H, *et al.* Polymorphic ventricular tachycardia in a patient with adrenal insufficiency and hypothyroidism. *Jpn Circ J.* 1998;62(7):543-5. DOI: 10.1253/jcj.62.543
7. Komuro J, Kaneko M, Ueda K, Nitta S, Kasao M, Shirai T. Adrenal insufficiency causes life-threatening arrhythmia with prolongation of QT interval. *Heart Vessels [Internet].* 2016;31(6):1003-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-015-0660-6>
8. Irie T, Kaneko Y, Nakajima T, Saito A, Kurabayashi M. QT interval prolongation and torsade de pointes induced by propofol and hypoalbuminemia. *Int Heart J.* 2010;51(5):365-6. DOI:10.1177/2042098616641354
9. Rajani AR, Murugesan V, Baslaib FO, Rafiq MA. Mitral valve prolapse and electrolyte abnormality: A dangerous combination for ventricular arrhythmias. *BMJ Case Rep.* 2014;1-4. DOI: 10.1136/bcr-2014-205055
10. Noordam R, Young WJ, Salman R, Kanters JK, van den Berg ME, van Heemst D, *et al.* Effects of Calcium, Magnesium, and Potassium Concentrations on Ventricular Repolarization in Unselected Individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3118-31. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.519.
11. Tsuboi M, and Antzelevitch C. Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7). *Heart Rythm.* 2006; 3 (3): p. 328-335. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.11.026
12. Miszczuk K, Mroczek-Wacinska J, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Jawniak R, Ben-Skowronek I. Ventricular bigeminy and trigeminy caused by hypophosphataemia during diabetic ketoacidosis treatment: A case report. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):1-6. DOI: 10.1186/s13052-019-0633-y
13. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
14. Trinkley KE, Lee Page R, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: Essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(12):1719-26. DOI: 10.1185/03007995.2013.840568
15. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(1):16-25. DOI: 10.1007/s11096-016-0414-2.
16. Kuo HL, Liu YL, Liang CC, Chang CT, Wang SM, Liu JH, *et al.* Prolonged QT interval is linked to all-cause and cardiac mortality in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrology.* 2017;22(6):436-40.
17. Mont L, Castro J, Herreros B, Paré C, Azqueta M, Magrina J, *et al.* Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet].* 2003;42(7):808-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CHI.0000046867.56865.EB>
18. Haissaguerre M, Vigmond E, Stuyvers B, Hocini M, Bernus O. Ventricular arrhythmias and the His-Purkinje system. *Nat Rev Cardiol [Internet].* 2016;13(3):155-66. Available from: <http://>

- dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.193
19. Wang X, Gao G, Guo K, Yarotsky V, Huang C, Elmslie KS, *et al.* Phospholemman modulates the gating of cardiac L-type calcium channels. *Biophys J* [Internet]. 2010;98(7):1149-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2009.11.032>
 20. Noordam R, Young W, Salman R. Effects of Calcium, Magnesium, and Potassium Concentrations on Ventricular Repolarization in Unselected Individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.519.
 21. Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med*. 2002;112(1):58-66. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)01011-7
 22. Kayrak M, Yazici M, Ayhan SS, Koc F, Ulgen MS. Complete atrioventricular block associated with rivastigmine therapy. *Am J Heal Pharm*. 2008;65(11):1051-3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.017
 23. Shetty RK, Vivek G, Parida A, Chetty S. Lithium-induced sinus node dysfunction at therapeutic levels. *BMJ Case Rep*. 2013;2012-4. DOI: 10.1136/bcr-2012-008107.
 24. Grabs V, Peres T, Zelger O, Haller B, Pressler A, Braun S, *et al.* Decreased prevalence of cardiac arrhythmias during and after vigorous and prolonged exercise in healthy male marathon runners. *Am Heart J* [Internet]. 2015;170(1):149-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.04.001>
 25. Batra AS, Chun DS, Johnson TR, Maldonado EM, Kashyap BA, Maiers J, *et al.* A prospective analysis of the incidence and risk factors associated with junctional ectopic tachycardia following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2006;27(1):51-5. DOI: 10.4103/0974-2069.126545
 26. Ficker E, Obejero-Paz CA, Zhao S, Brown AM. The binding site for channel blockers that rescue misprocessed human long QT syndrome type 2 ether-a-gogo-related gene (HERG) mutations. *J Biol Chem*. 2002;277(7):4989-98. DOI: 10.1074/jbc.M107345200.
 27. Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G, Cohen MI, Wieand TS, Gaynor JW, *et al.* Postoperative junctional ectopic tachycardia in children: Incidence, risk factors, and treatment. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):1607-11. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04014-6.
 28. Yorgun H, Aksoy H, Şendur MA, Ateş AH, Kaya EB, Aytemiş K, *et al.* Brugada syndrome with aborted sudden cardiac death related to liquorice-induced hypokalemia. *Med Princ Pract*. 2010;19(6):485-9. DOI: 10.1159/000320309
 29. Limongelli G, Ducceschi V, D'Andrea A, Renzulli A, Sarubbi B, De Feo M, *et al.* Risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement: A single centre experience. *Heart*. 2003;89(8):901-4. DOI: 10.1136/bcr-2012-008107
 30. Wiens M, Gordon W, Baulcomb D, Mattman A, Mock T, Brown R. Cesium-chloride-induced torsades de pointes. *Can J Cardiol*. 2009;25(9):S329-31. DOI: 10.1016/s0828-282x(09)70147-3.
 31. Küçükdurmaz Z, Karapınar H, Gül I, Yılmaz A. Complete atrioventricular block after self-ingestion of Nerium oleander for relief of hemorrhoidal complaints. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(2):168-70. DOI: 10.5543/tkda.2012.01703
 32. Monir G, Dreifus LS, Gursoy AS, Kutalek SP. Escape capture bigeminy: A manifestation of sinoatrial conduction block. *J Electrocardiol*. 1999;32(1):51-5. DOI: 10.1016/s0022-0736(99)90021-3.
 33. Polak-Jonkisz D, Laszki-Szczachor K, Purzyc L, Zwolińska D, Musiał K, Pilecki W, *et al.* Usefulness of body surface potential mapping for early identification of the intraventricular conduction disorders in young patients with chronic kidney disease. *J Electrocardiol*. 2009;42(2):165-71. DOI: 10.3747/pdi.2013.00067
 34. Jiang S, Yin X, Dong C, Xia Y, Liu J. Epicardial radiofrequency catheter ablation of Brugada syndrome with electrical storm during ventricular fibrillation: A case report. *Med (United States)*. 2017;96(46). DOI: 10.1097/MD.00000000000008688
 35. Tsukakoshi T, Lin L, Murakami T, Shiono J, Izumi I, Horigome H. Persistent qt prolongation in a child with gitelman syndrome and SCN5A H558R polymorphism. *Int Heart J*. 2018;59(6):1466-8. DOI: 10.1536/ihj.17-686
 36. Berecki G, Zegers JG, Verkerk AO, Bhuiyan ZA, De Jonge B, Veldkamp MW, *et al.* HERG channel (dys)function revealed by dynamic action potential clamp technique. *Biophys J*. 2005;88(1):566-78. DOI: 10.1529/biophysj.104.047290
 37. Tsurugi T, Nagatomo T, Abe H, Oginosawa Y, Takemasa H, Kohno R *et al.* Differential modulation of late sodium current by protein kinase A in R1623Q mutant of LQT3. *Life sci*. 2009; 84 (11-12) p.380-387. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.01.001
 38. Mok NS, Tong CK, Yuen HC. Concomitant-acquired long QT and Brugada syndromes associated with indapamide-induced hypokalemia and hyponatremia. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(6):772-5. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01085.x.
 39. Digby GC, Pérez Riera AR, Barbosa Barros R, Simpson CS, Redfearn DP, Methot M, *et al.* Acquired long QT interval: A case series of multifactorial QT prolongation. *Clin Cardiol*. 2011;34(9):577-82. DOI: 10.1002/clc.20945
 40. Kent S, Ferguson M, Trotta R, Jordan L. T Wave Alternans Associated With HIV Cardiomyopathy, Erythromycin Therapy, and Electrolyte Disturbances. *South. med. j*. 1998; 91 (8): p.755-758. DOI:
 41. Reingardiene D, Vilčinskaitė J, Bilskiene D. Brugada-like electrocardiographic patterns induced by hyperkalemia. *Med*. 2013;49(3):148-53. PMID: 23893060
 42. Makita N, Tsutsui H. Genetic polymorphisms and arrhythmia susceptibility. *Circ J*. 2007;71(SUPPL. A):54-60. DOI: 10.1253/circj.71.a54.
 43. Li Y, Zaydman MA, Wu D, Shi J, Guan M, Virgin-Downey B, *et al.* KCNE1 enhances phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) sensitivity of IKs to modulate channel activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(22):9095-100. DOI: 10.1371/journal.pone.0186293
 44. Gunawan CA, Harijanto PN, Nugroho A. Quinine-induced arrhythmia in a patient with severe malaria. *Acta Med Indones*. 2007;39(1):27-32. PMID: 17297207
 45. Genaro NR, Anselm DD, Cervino N, Estevez AO, Perona C, Villamil AM, *et al.* Brugada phenocopy clinical reproducibility

- demonstrated by recurrent hypokalemia. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(4):387-90. DOI: 10.17533/udea.iatreia.19.
46. Kovacic JC, Kuchar DL. Associated with Profound Electrolyte Disturbance. 2004;27(July). DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00579.x.
 47. Coll M, Ferrer-Costa C, Pich S, Allegue C, Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, *et al.* Role of genetic and electrolyte abnormalities in prolonged QTc interval and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients. *PLoS One.* 2018;13(7):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0200756
 48. Kim ED, Watt J, Tereshchenko LG, Jaar BG, Sozio SM, Kao WHL, *et al.* Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: The Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1282-5>
 49. Keating M, Sanguinetti M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. *Cell.* 2001; 104 (4): p.569-580.
 50. Klevay LM, Milne DB. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(3):550-4. DOI: 10.1093/ajcn/75.3.550
 51. Nishiyama N, Sato T, Aizawa Y, Nakagawa S, Kanki H. Extreme QT prolongation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to long QT syndrome. *Am J Emerg Med.* 2012;30(4):638.e5-638.e8. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.02.019.
 52. Klevay L, Milne D. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. *Am. j. clin. nutr.* 2002; 75 (3): p.550-554. DOI: 10.1186/1475-2840-11-23
 53. Head C, Gardiner M. Paroxysms of excitement: Sodium channel dysfunction in heart and brain. *BioEssays.* 2003;25(10):981-93. DOI: 10.1002/bies.10338.
 54. Gul EE, Erdogan HI, Yidirim O, Soylu A, Nikus KC. Hyperkalemia-induced accelerated idioventricular rhythm in a patient with acute renal failure. *Ren Fail.* 2012;34(4):543-4. DOI: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.653752>
 55. Trung Phan T, Osman F, Jones A, El-Gaylani N. Ventricular tachycardia associated with hereditary magnesium-losing nephropathy. *Int J Cardiol.* 2006;113(2):42-3.
 56. Huffaker RB, Samade R, Weiss JN, Kogan B. Tachycardia-induced early afterdepolarizations: Insights into potential ionic mechanisms from computer simulations. *Comput Biol Med.* 2008;38(11-12):1140-51. DOI: 10.1016/j.combiomed.2008.08.010.
 57. Viridi VS, Bharti B, Poddar B, Basu S, Parmar VR. Ventricular tachycardia in congenital adrenal hyperplasia. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30(3):380-1. DOI: 10.1177/0310057X0203000322.
 58. Nishimoto O, Matsuda M, Nakamoto K, Nishiyama H, Kuraoka K, Taniyama K, *et al.* Peripartum cardiomyopathy presenting with syncope due to Torsades de pointes: A case of long qt syndrome with a novel KCNH2 mutation. *Intern Med.* 2012;51(5):461-4. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.5943.
 59. Arrighi I, Bloch-Faure M, Grahmmer F, Bleich M, Warth R, Mengual R, *et al.* Altered potassium balance and aldosterone secretion in a mouse model of human congenital long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(15):8792-7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.141233398>
 60. Raizada V, Skipper B, Luo W, Garza L, Hines CW, Harford AA, *et al.* Renin-angiotensin polymorphisms and QTc interval prolongation in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2005;68(3):1186-9. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00510.x.
 61. Darbar D, Sile S, Fish FA, George AL. Congenital long QT syndrome aggravated by salt-wasting nephropathy. *Hear Rhythm.* 2005;2(3):304-6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.11.015.
 62. Marketou ME, Simantirakis EN, Nikitovic D, Chrysostomakis SI, Zacharis EA, Vardas PE. Impact of asynchronous ventricular activation on proinflammatory cytokines and oxidative stress in paced patients. *Heart.* 2005;91(6):817-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9390-y>
 63. Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Boettger S, Grotelüschen M, Voss A, *et al.* Increased QT interval variability index in acute alcohol withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(2-3):259-66. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2007.01.010
 64. Stevenson WG, Sweeny MO. Arrhythmias and Sudden Death in Heart Failure. *Japanese Circulation Journal.* 1997; 61 (9): p.727-740. DOI: <https://doi.org/10.1253/jcj.61.727>
 65. Facchini M, Sala L, Malfatto G, Bragato R, Redaelli G, Invitti C. Low-K⁺ dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. *Int J Cardiol.* 2006;106(2):170-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.01.041
 66. Garcia E, Nakhleh N, Simmons D, Ramsay C. Profound hypokalemia: Unusual presentation and management in a 12-year-old boy. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24(3):157-60. DOI: 10.1097/PEC.0b013e318166868e.
 67. Wozakowska-Kapton B, Janowska-Molenda I. Iatrogenic hyperkalemia as a serious problem in therapy of cardiovascular diseases in elderly patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(3):141-7. PMID: 19514643
 68. Dockery DW, Luttmann-Gibson H, Rich DQ, Link MS, Mittleman MA, Gold DR, *et al.* Association of air pollution with increased incidence of ventricular tachyarrhythmias recorded by implanted cardioverter defibrillators. *Environ Health Perspect.* 2005;113(6):670-4. DOI: 10.1289/ehp.7767
 69. Nishiyama N, Sato T, Aizawa Y, Nakagawa S, Kanki H. Extreme QT prolongation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to long QT syndrome. *American journal of emergency medicine.* 2012; 30 (4): p. 638.e5-638.e8. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.02.019.
 70. Genovesi S, Dossi C, Viganò MR, Galbiati E, Prolo F, Stella A, *et al.* Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace.* 2008;10(6):771-7. DOI: 10.1371/journal.pone.0209297
 71. Bal NC, Jena N, Sopariwala D, Balaraju T, Shaikh S, Bal C, *et al.* Probing cationic selectivity of cardiac calsequestrin and its CPVT mutants. *Biochem J.* 2011;435(2):391-9. DOI: 10.1042/BJ20101771.
 72. Ozcan KS, Osmonov D, Erdinler I, Altay S, Yildirim E, Turkkan C,

- et al.* Atrioventricular block in patients with thyroid dysfunction: Prognosis after treatment with hormone supplementation or antithyroid medication. *J Cardiol* [Internet]. 2012;60(4):327-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.05.012>
73. Wu L, Rajamani S, Li H, January CT, Shryock JC, Belardinelli L. Reduction of repolarization reserve unmasks the proarrhythmic role of endogenous late Na⁺ current in the heart. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2009;297(3). DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00467.2009>
 74. Kumar A, Shah N, Jesmajian S. Left Bundle Branch Block (LBBB) masks changes due to hyperkalemia: A myth. *J Hosp Med*. 2010;5(4):226-7. DOI: 10.1002/jhm.625.
 75. Malhis M, Al-Bitar S, Farhood S, Al-Deen K. Changes in QT Intervals in Patients with End-Stage Renal Disease Before and After Hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010; 21 (3): p.460-465. PMID: 24009942
 76. Dubrava J, Fekete J, Lehotska A. Relation of ventricular late potentials and intradialytic changes in serum electrolytes, ultrafiltration, left ventricular ejection fraction and left ventricular mass index in haemodialysis patients. *Bratisl Lek Listy*. 2003;104(12):388-9. PMID: 15053330.
 77. Khan E, Voudouris A, Shorofsky SR, Peters RW. Inappropriate ICD discharges due to “triple counting” during normal sinus rhythm. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;17(2):153-5.
 78. Wu VC, Lin LY, Wu KD. QT interval dispersion in dialysis patients. *Nephrology*. 2005;10(2):109-12. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2005.00391.x.
 79. Hung AM, Hakim RM. Dialysate and serum potassium in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;66(1):125-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.322>
 80. Ozdemir D, Mese T, Agin H, Calkavur S, Bak M. Impact of haemodialysis on QTc dispersion in children. *Nephrology*. 2005;10(2):119-23. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2005.00378.x.
 81. Davis JE, Curtis LA, Rashid H. Idiopathic cardiac electrical storm. *The Journal of Emergency Medicine*. 2009; 37 (3): p.264-268. DOI: 10.3892/etm.2016.3281
 82. Milionis HJ, Dimos G, Elisaf MS. Severe hyperkalaemia in association with diabetic ketoacidosis in a patient presenting with severe generalized muscle weakness. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):198-200. DOI: 10.1093/ndt/18.1.198.
 83. Demirtas AO, Icen YK, Koca H, Sumbul HE, Demirtas D, Koseoglu Z, *et al.* The relationship between blood glucose and nocturnal supraventricular tachycardia attacks in non-diabetic patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(1):115-20. DOI: 10.1007/s10840-019-00549-4
 84. Digby G, MacHaalany J, Malik P, Methot M, Simpson CS, Redfearn D, *et al.* Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiol J*. 2010;17(2):184-8. DOI: 10.1155/2014/213842
 85. Borini P, Imaca Terrazas JH, Ferreira A, Cardoso Guimarães R, Bicalho Borini S. Female alcoholics. Electrocardiographic changes and associated metabolic and electrolytic disorders. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(5):512-7. DOI: 10.1590/s0066-782x2003001300007.
 86. Averbukh Z, Rosenberg R, Galperin E, Berman S, Cohn M, Cohen N, *et al.* Cell-associated magnesium and QT dispersion in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):196-202. DOI: 10.4103/2211-4122.143972
 87. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, *et al.* Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2000;279(6 48-6):2627-33. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2627
 88. Journal S, Hemodialysis A. Before and After Hemodialysis. 2010;21(3):460-5.
 89. Bonyhay I, Freeman R. Sympathetic nerve activity in response to hypotensive stress in the postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2004;110(20):3193-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147280.90339.E9.
 90. Vargas Upegui C, Gómez J. Electrocardiographic abnormalities in anorexia nervosa: A critical review of the literature. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2015;44(1):33-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2014.10.003>
 91. El Sabbagh A, Newman DB, Miranda WR, Nishimura RA. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Uncontrolled Hypertension: A Therapeutic Challenge. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016;9(1):e3-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2015.09.0>
 92. Goldstein SA. Sodium leak through K2P potassium channels and cardiac arrhythmia, an emerging theme. *EMBO Mol Med*. 2017;9(4):399-402. DOI:10.15252/emmm.201607479.