

# Identificación de los mecanismos electrofisiológicos causantes del Síndrome de Brugada mediante simulación

C. Rojas-Sánchez<sup>1,2</sup>, MS. Guillem<sup>1</sup>, J. Millet<sup>1</sup>, JM. Ferrero (Jr)<sup>2</sup>, AM. Climent<sup>1</sup>

<sup>1</sup> BioITACA, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, cristina.rojas.sanchez@gmail.com

<sup>2</sup> I3BH, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

## Resumen

*El Síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad hereditaria que causa arritmias ventriculares y muerte súbita en adultos jóvenes. Se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales del electrocardiograma (ECG) y una alta incidencia de muerte súbita. En el presente trabajo se han utilizado modelos matemáticos de tejido cardíaco con el objetivo de esclarecer los mecanismos iónicos causantes de la aparición del fenotipo del SBr sobre el ECG de entre las diversas hipótesis planteadas en la literatura (i.e. (1) retraso en la despolarización versus (2) adelanto de la repolarización celular). Para ello se han simulado los mecanismos iónicos que ambas hipótesis plantean y evaluado sus efectos sobre los ECGs. Los resultados demuestran que un retraso en la velocidad de conducción podría causar la aparición del fenotipo electrocardiográfico del SBr, sin embargo un aumento de la corriente transitoria de potasio  $I_{to}$  provoca modificaciones significativas sobre la morfología y duración del PA, aunque no ha permitido obtener los fenotipos del SBr sobre el ECG.*

## 1. Introducción

El Síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad hereditaria que causa arritmias ventriculares y muerte súbita en adultos jóvenes con corazones estructuralmente sanos [1]. Esta enfermedad se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales del electrocardiograma (ECG) y una alta incidencia de muerte súbita. Sin embargo, la manifestación clínica del SBr es dinámica, con normalizaciones transitorias del ECG o conversión a un patrón con forma de joroba [1].

El SBr se transmite a través de un patrón de herencia autosómica dominante. Según estudios experimentales, el SBr está asociado con una disminución en la corriente de sodio ( $I_{Na}$ ) [1]. Sin embargo, a pesar de los diversos estudios que se están llevando a cabo durante los últimos años para elucidar los mecanismos causantes de la aparición de episodios de muerte súbita en pacientes con SBr, existen numerosas cuestiones controvertidas. En concreto, los experimentos sobre animales o humanos no han sido capaces de dilucidar los mecanismos causantes de la aparición del fenotipo electrocardiográfico del SBr y las razones de su transitoriedad. Algunos grupos de investigación sostienen que los mecanismos causantes del SBr se deben principalmente al retraso en la despolarización celular que causaría una reducida velocidad de conducción (“Hipótesis de la despolarización”) [2], mientras otros grupos postulan que

la elevación del segmento ST está causado por diferencias transmuralas en la repolarización celular (“Hipótesis de la repolarización”) [1].

En el presente trabajo se han utilizado modelos matemáticos de tejido cardíaco con el objetivo de esclarecer los mecanismos iónicos causantes de las alteraciones electrofisiológicas del SBr y clarificar los mecanismos electrofisiológicos causantes de la aparición del fenotipo Tipo I del SBr sobre el ECG de entre las diversas hipótesis planteadas en la literatura [1,2]. En concreto se ha estudiado el papel que juega: (1) la transitoriedad de la corriente transitoria de potasio ( $I_{to}$ ) en la heterogeneidad de la repolarización celular y (2) el retraso en la velocidad de conducción (VC) en las células epicárdicas cuando existe una reducción en la  $I_{Na}$  en la aparición del patrón electrocardiográfico durante SBr.

## 2. Métodos

Para evaluar el efecto de la interacción entre las corrientes  $I_{Na}$  e  $I_{to}$  [1] y el retraso en la VC en el tracto de salida de ventrículo derecho (TSVD) [2] e  $I_{Na}$  sobre el fenotipo electrocardiográfico de SBr se utilizó un modelo matemático multicelular simplificado de dos dimensiones (2D). En concreto se implementó un modelo matemático canino programado en lenguaje C utilizando la dinámica de Hund-Rudy (HRD) [3].

La dimensión utilizada para el tejido 2D fue de 1.65 cm de anchura y 2 cm de longitud. Cada tejido 2D se compuso por 33000 células HRD, la distribución de los distintos tipos celulares fue la siguiente: los primeros 0.60 cm de ancho por 2 cm de longitud células de endocardio (1-12000), 0.61-1.05 cm de ancho por 2 cm longitud midmiocardio (12001-21000) y 1.06-1.65 cm de ancho por 2 cm de longitud epicardio (21001-33000). Dado que el modelo HRD únicamente describe las ecuaciones diferenciales de células del epicardio, se modificaron diversos parámetros del modelo epicárdico HRD basándose en publicaciones de otros experimentos caninos [4] para obtener modelos electrofisiológicos de las distintas células y lograr una diferencia transmural. En concreto, la conductancia máxima ( $G_{max}$ ) de la corriente lenta de sodio ( $I_{NaL}$ ) se aumentó un 15% en endocardio y 70% en midmiocardio respecto a la del epicardio; la  $G_{max}$  de  $I_{to}$  se disminuyó un 50% en endocardio y un 5% en midmiocardio respecto al epicardio; la  $G_{max}$  de la corriente lenta de potasio ( $I_{Ks}$ ) se disminuyó un 10% en endocardio y un 70% en midmiocardio respecto al

epicardio, por último, la  $G_{\max}$  de la corriente Sodio-Calcio ( $I_{NaCa}$ ) se disminuyó un 10% en endocardio y se aumentó un 30% en midmiocardio respecto al valor de epicardio [4]. Además la corriente transitoria de Potasio ( $I_{to}$ ) fue modificada para incluir las variaciones entre ventrículo derecho e izquierdo descritas en la literatura [5]. En concreto, se incrementó  $I_{to}$  en las células epicárdicas del ventrículo derecho hasta obtener un pico de corriente de 30pA/pF en respuesta a una tensión de despolarización de +40 mV [6].

La estimulación del modelo se realizó mediante la aplicación de un estímulo de -1600 pA de duración de 5 ms en las primeras células de la pared de endocardio (1-200) para iniciar la propagación del PA del endocardio hacia el epicardio. Todas las simulaciones fueron realizadas a un periodo de estimulación de 1000 ms. Sólo se considero un tejido 2D de 0.16-1.50 cm de ancho para minimizar los efectos de borde [7]. La velocidad de conducción fue fijada de forma homogénea a través del tejido aproximadamente en 44cm/s, con excepción de la región de transición de midmiocardio a epicardio (células 104:107) que se redujo a una quinta parte [7].

## 2.1. Simulación de la mutación sobre el gen SCN5A

Para simular las modificaciones iónicas que causa la mutación del gen SCN5A relacionada con el SBr, se redujo la conductividad del canal iónico de sodio ( $G_{Na}$ ) a 50% de su valor original en todas las células del tejido 2D.

## 2.2. Simulación de los mecanismos basados en la heterogeneidad de la repolarización

Para lograr una variación realista de la corriente  $I_{to}$  en las células del epicardio de VD, se introdujo un gradiente sobre la conductividad de  $I_{to}$  ( $G_{to}$ ) en cada célula [8] de acuerdo con la ecuación:

$$G_{to}(x) = \frac{G_{to,Proximal} - G_{to,Distal}}{1 + e^{(x-x_{1/2})/s}} + G_{to,Distal} \quad (1)$$

donde  $G_{to,Proximal}$  y  $G_{to,Distal}$  es igual al valor de  $G_{to}$  de los extremos proximal y distal del tejido, respectivamente,  $x$  es igual al número de célula a lo ancho de la zona epicárdica de VD del tejido ( $105 \leq x \leq 165$ ),  $x_{1/2}$  es igual a 135 y  $s = 5$ .

Para simular las posibles variaciones sobre  $I_{to}$  producidas por factores moduladores como la temperatura o el sistema nervioso [9], se aplicaron 3 gradientes distintos: 1º)  $G_{to,Proximal}$  0.57mS/ $\mu$ F a  $G_{to,Distal}$  1.52mS/ $\mu$ F, 2º)  $G_{to,Proximal}$  0.95mS/ $\mu$ F a  $G_{to,Distal}$  1.045mS/ $\mu$ F y 3º)  $G_{to,Proximal}$  1.9mS/ $\mu$ F a  $G_{to,Distal}$  2.85mS/ $\mu$ F.

## 2.3. Simulación de los mecanismos basados en el retraso de la despolarización

Para simular el efecto de los posibles cambios estructurales en el VD que disminuyen la resistencia de acoplamiento celular, se realiza un acople gradual de 6 células en la transición de midmiocardio a epicardio para pasar de una conductividad en las uniones gap de 1.73 $\mu$ S al nuevo valor reducido de conductividad.

## 2.4. Potencial extracelular

Se estimó el pseudoECG ( $\phi$ ) resultante de la propagación de los latidos en las simulaciones de tejido 2D que se extienden de endocardio a epicardio mediante el cálculo del potencial extracelular en un "electrodo" situado a 2 cm de la superficie epicárdica a partir del potencial de membrana  $V$  mediante la siguiente ecuación:

$$\Phi = \frac{a^2}{4} \int (-\nabla V) \cdot \left[ \nabla \frac{1}{x-x'} \right] dx \quad (2)$$

Donde  $\phi$  representa el potencial unipolar registrado a 2cm de la superficie epicárdica,  $a$  es el radio de la fibra y  $x - x'$  es la distancia del electrodo a cualquier punto del tejido [7].

## 2.5. Ecuación de propagación para un tejido 2D

La propagación del PA a lo largo de una distribución 2D de células se calculó por medio de una ecuación de reacción-difusión:

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \nabla \cdot D \nabla V_m - I_{ion} \quad (3)$$

donde  $V_m$  es el voltaje a través de la membrana celular,  $C_m$  es la capacidad de membrana por unidad de área, e  $I_{ion}$  el flujo de corriente de membrana por unidad de área, y  $D$  es el coeficiente de difusión [4].

## 3. Resultados

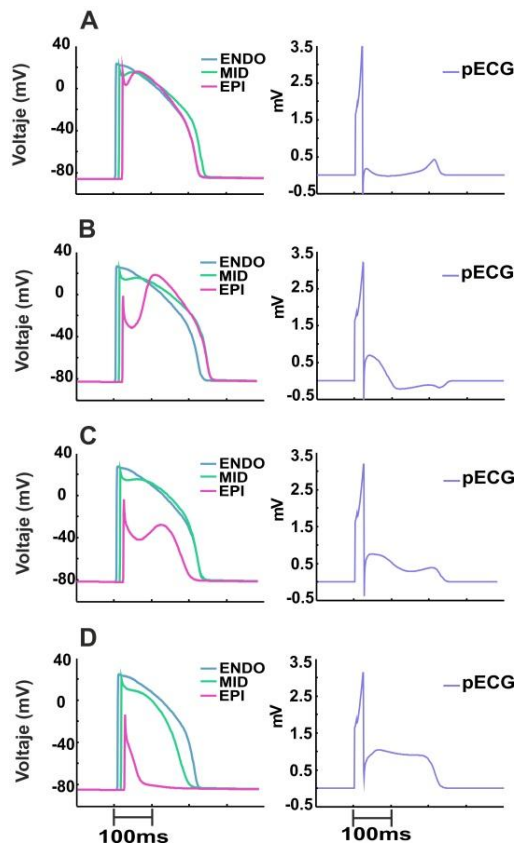
### 3.1. Hipótesis de la repolarización

En la Figura 1 se ilustran las variaciones producidas por cambios en la interacción entre  $I_{Na}$  e  $I_{to}$  sobre la morfología de un registro electrocardiográfico.

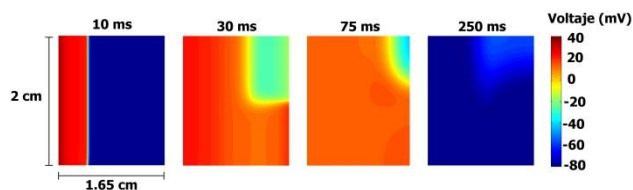
En el panel 1.A se muestra el registro ECG calculado a partir de una simulación de tejido 2D sano. Sobre le pseudoECG se puede apreciar como la onda T es positiva y aparece una pequeña onda J. En el panel 1.B, se muestran los resultados para un tejido 2D al cual se le introdujo la mutación sobre el canal de sodio (i.e.  $G_{Na}$  reducida en un 50%), además se simuló un ligero aumento en la conductancia de  $I_{to}$  (i.e.  $G_{to,Proximal}$  0.76mS/ $\mu$ F a  $G_{to,Distal}$  0.855mS/ $\mu$ F). Se aprecia un pronunciamiento del notch sobre los PA epicárdicos y un aumento en la DPA, teniendo una duración mayor que la del PA endocardio. Estas características en los PA se ven reflejadas en un pseudoECG el cual ha sufrido una elevación de la onda J con una ligera inversión de la onda T. En el panel 1.C se muestran los resultados si se sigue aumentando el valor de la conductancia  $G_{to}$  (i.e.  $G_{to,Proximal}$  0.95mS/ $\mu$ F a  $G_{to,Distal}$  1.045mS/ $\mu$ F). Puede apreciarse como la morfología del PA epicárdico presenta un notch más pronunciado y una disminución en la duración del potencial de acción (DPA). Por su parte sobre el pseudoECG se observa una ligera elevación sobre la onda J, aunque la onda T sigue mostrando una morfología positiva. Se aprecia como entre la onda J y la onda T se ha formado una especie de hendidura, similar a la morfología de "silla de montar" aparecida en algunos pacientes con SBr. Por último, en el panel 1.D se muestran los resultados tras aumentar de forma significativa la conductancia  $G_{to}$  (i.e.  $G_{to,Proximal}$

0.437mS/ $\mu$ F a  $G_{to,Distal}$  0.475mS/ $\mu$ F). En este caso, el pronunciamiento del notch aumenta gradualmente desde midmiocardio hasta epicardio, llegando a desaparecer la fase de meseta para las últimas células epicárdicas. Esta morfología se refleja sobre el pseudoECG como una gran elevación del segmento ST y la desaparición completa de la onda T, formando una morfología de “cueva”. Nótese que pese al importante aumento de  $I_{to}$  las simulaciones matemáticas 2D no han permitido obtener pseudoECGs similares al tipo I de Brugada.

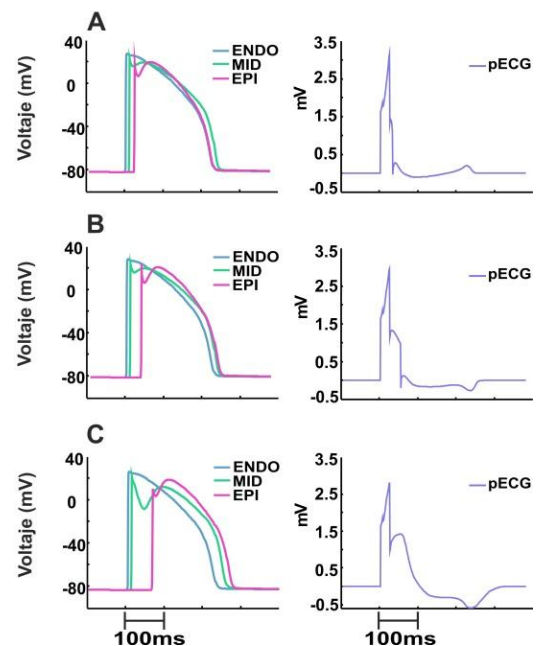
En la figura 2 se muestran los mapas de potencial para el tejido 2D con un gradiente  $G_{to}$  400-450% en VD a distintos instantes de tiempo. Se aprecia un frente de estimulación plano (30 ms) y en la zona de epicardio VD un valor menor de potencial debido a un notch más pronunciado (30ms).



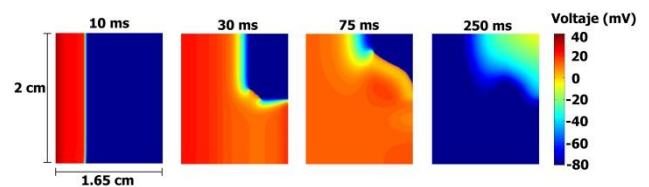
**Figura 1.** Izquierda: potenciales de acción para tres células de VD. Derecha: pseudoECGs calculados a partir de la simulación del tejido 2D. Panel A resultados para tejido 2D sano. Panel B resultados con mutación  $G_{Na}$  (50%) y  $G_{to}$  (400-450%). Panel C resultados con mutación  $G_{Na}$ (50%) y  $G_{to}$  (500-550%). Panel D resultados para  $G_{Na}$ (50%) y  $G_{to}$  (1000-1500%).



**Figura 2.** Mapas con el valor del potencial de membrana para distintos instantes de tiempo para una simulación de tejido 2D con una reducción del 50%  $G_{Na}$  en todas las células y un gradiente en  $G_{to}$  400-450% únicamente en epicardio VD.



**Figura 3.** Izquierda: potenciales de acción para tres células de VD. Derecha: pseudoECGs calculados a partir de la simulación del tejido 2D. Paneles A, B y C resultados para un retraso entre activaciones epicárdicas de 9, 26 y 60ms respectivamente.



**Figura 4.** Mapas con el valor del potencial de membrana para distintos instantes de tiempo para una simulación de tejido 2D con una reducción del 50%  $G_{Na}$  en todas las células y un retraso en epicardio VD de 60 ms.

### 3.2. Hipótesis de la despolarización

En la figura 3 se ilustran las variaciones producidas por una reducción en la  $I_{Na}$  y un retraso en la conducción de las células epicárdicas de VD. En el panel 3.A se muestran los resultados para un tejido 2D al cual se le introdujo la mutación sobre el canal de sodio (i.e.  $G_{Na}$  reducida en un 50%), además se simuló una disminución en la VC de la zona epicárdica. En el PA epicárdico se registró un retraso de 9 ms respecto al PA epicárdico sano. Sobre el pseudoECG se puede apreciar un ensanchamiento del QRS así como fraccionamiento en el mismo en comparación con el pseudoECG del caso sano mostrado en la Figura 1 panel A. En el panel 3B se muestran los resultados cuando se sigue disminuyendo la VC, registrando un retraso de 26 ms. En el pseudoECG se refleja una onda T invertida así como una elevación de la onda J. Por último, en el panel 3.C se muestran los resultados tras una gran reducción en la VC con un retraso de 60 ms. Sobre el pseudoECG se observa una gran elevación del segmento ST con una inversión de la onda T. Esta morfología electrocardiográfica es muy similar a la “aleta de tiburón” descrita como característica en los pacientes con SBr como ECG tipo I.

En la Figura 4 se muestran los mapas de potencial para el tejido 2D con un retraso de 60 ms en VD a distintos instantes de tiempo. Se aprecia que la zona de epicardio VD tarda más tiempo en que las células se despolaricen (30ms) y debido a esto esa zona es la última en repolarizarse.

#### 4. Discusión y Conclusiones

En el presente trabajo se han evaluado las bases iónicas de los mecanismos fisiopatológicos que se proponen en las dos hipótesis más extendidas que existen para explicar el origen de las anomalías eléctricas en el síndrome de Brugada [1,2], mediante la utilización de modelos matemáticos multicelulares 2D. Los modelos multicelulares 2D en los que se incorporaron modelos celulares de epicardio diferenciados en ventrículo derecho e izquierdo [5] se observó que los gradientes de  $G_{to}$  utilizados no mostraron un efecto drástico sobre la elevación del segmento ST, por lo que fue necesario aplicar gradientes donde la densidad de  $I_{to}$  llegara a elevados valores para conseguir obtener morfologías de ECG similares a las registradas en pacientes con SBr, aunque ninguna simulación produjo morfologías de ECG Tipo I. Esto quizá pueda revelar que existen otras dinámicas iónicas que intervienen y no que dependa únicamente de las corrientes  $I_{to}$  e  $I_{Na}$ .

En cuanto al efecto del retraso en la velocidad de conducción en el TSVD en los modelos multicelulares 2D con modelos epicárdicos de VD y VI. Se logró observar pequeños fraccionamientos en el QRS como se han visto en los experimentos [2]. Con estas simulaciones se ha logrado obtener pseudoECG tipo I estando el retraso necesarios dentro de los márgenes fisiológicos que marcan los experimentos. Estos resultados coinciden con los de otras simulaciones [10].

El presente estudio permite ilustrar los posibles mecanismos que explicarían las manifestaciones electrocardiográficas del SBr, sin embargo antes de poder extrapolar estos resultados se deben tener en cuenta que los resultados se han obtenido sobre un modelo bidimensional, para corroborarlos sería necesario evaluar estos mecanismos sobre un modelo de corazón 3D con una geometría realista. Por otra parte, en el presente trabajo se han utilizado modelos matemáticos caninos dado que siguen sin existir suficientes datos sobre humanos. En la literatura, la mayor parte de los estudios experimentales se han realizado sobre modelo canino, cuyos datos permitieron la realización del presente modelo.

Los resultados de este trabajo muestran que los mecanismos que proponen ambas hipótesis pueden llevar a un desequilibrio de la actividad eléctrica cardíaca y este verse reflejado en el registro electrocardiográfico. Es por esto que se extrae que ambas hipótesis podrían tener su fundamento válido, o incluso es posible que el mecanismo que se oculta detrás de la manifestación electrocardiográfica del síndrome de Brugada sea una combinación de ambos o incluso alguno más no evaluado.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Economía (TEC2009-13939) y la Universitat Politècnica de València a través de su programa de apoyo a la investigación y Desarrollo.

#### Referencias

- [1] Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada Syndrome: from cell to bedside. *Current Problems in Cardiology*, vol. 30, 2005, pp. 9-54 (ISSN: 0146-2806).
- [2] Postema PG, van Dessel PF, Kors JA, Linnenbank AC, van Herpen G, Ritsema van Eck HJ, van Geloven N, de Bakker JM, Wilde AA, Tan HL. Local Depolarization Abnormalities Are the Dominant Pathophysiologic Mechanism for Type 1 Electrocardiogram in Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, 2010, pp. 789-97 (ISSN: 0735-1097).
- [3] Hund T, Rudy Y. Rate Dependence and Regulation of Action Potential and Calcium Transient in a Canine Ventricular Cell Model. *Circulation*, vol. 110, 2004, pp. 3168-3174 (ISSN: 0009-7322).
- [4] Benson A, Aslanidi O, Zhang H, Holden A. The canine virtual ventricular wall: A platform for dissecting pharmacological effects on propagation and arrhythmogenesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 96, 2008, pp. 187-208 (ISSN: 0079-6107).
- [5] Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circulation Research*, vol. 68, 1991, pp. 1729-41 (ISSN: 0009-7330).
- [6] Dong M, Niklewski P, Wang HS. Ionic mechanisms of cellular electrical and mechanical abnormalities in Brugada syndrome. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 300, 2010, pp. H279-87 (ISSN: 0363-6135).
- [7] Gima K, Rudy Y. Ionic Current Basis of Electrocardiographic Waveforms: A Model Study. *Circulation Research*, vol. 90, 2002, pp. 889-96 (ISSN: 0009-7330).
- [8] Maoz A, Krogh-Madsen T, Christini D. Instability in action potential morphology underlies phase 2 reentry: A mathematical modeling study. *Heart Rhythm*, vol. 6, 2009, pp. 813-22 (ISSN: 0967-3334).
- [9] Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circulation Research*, vol. 85, 1999, pp. 803-9 (ISSN: 0006-3495).
- [10] Bébarová M, O'Hara T, Geelen JL, Jongbloed RJ, Timmermans C, Arens YH, Rodríguez LM, Rudy Y, Volders PG. Subepicardial phase 0 block and discontinuous transmural conduction underlie right precordial ST-segment elevation by a SCN5A loss-of-function mutation. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 295, 2008, pp. H48-58 (ISSN: 0363-6135).