

El efecto preferencial de la ajmalina sobre el epicardio ventricular derecho canino puede explicar las manifestaciones electrocardiográficas del síndrome de Brugada

MARIA M. CIVETTA, SANDRA M. MORO, PABLO A. CHIALE, MARCELO V. ELIZARI, JUAN R. ESCOBAR, SERGE J. SICOURI

RESUMEN

El síndrome de Brugada presenta una patente electrocardiográfica que consiste en bloqueo de rama derecha, elevación persistente del segmento ST en derivaciones precordiales derechas y arritmias ventriculares letales en corazones sin anomalías estructurales.

Objetivos

En este trabajo se estudia el efecto de la ajmalina, un bloqueante sódico, sobre preparados multicelulares de endocardio ventricular derecho (endo VD, n = 5), epicardio ventricular derecho (epi VD, n = 10) y epicardio ventricular izquierdo (epi VI, n = 5) canino y su relación con el electrocardiograma y las arritmias que frecuentemente llevan a la muerte súbita a los pacientes con síndrome de Brugada.

Resultados

La ajmalina (4 Vg/ml) produce pocos cambios en la duración del potencial de acción (DPA) de endo VD y epi VI, pero prolongación pronunciada en epi VD, debido al incremento en la amplitud de la fase 1 del potencial de acción, que resulta en una onda j prominente e inversión de la onda T en el registro diferencial (endo - epi). Cambios bruscos en la frecuencia de estimulación (desaceleración) inducen la pérdida del domo del potencial de acción en las células de epi VD pero no en epi VI. La extraestimulación induce recuperación del domo y prolongación del PA en epi VD. La pérdida y la recuperación del domo fueron heterogéneas en células de la misma preparación de epi VD originando actividad extrasistólica espontánea en 2 de 10 preparaciones.

Conclusiones

La heterogeneidad eléctrica producida por la ajmalina genera gradientes de repolarización transmural, interventricular e intraventricular (ventrículo derecho) compatibles con las características del ECG y la generación de arritmias en el síndrome de Brugada. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 118-126.

Palabras clave **Síndrome de Brugada - Ajmalina - Epicardio - Heterogeneidad - Arritmias**

INTRODUCCION

El síndrome de Brugada, descrito en 1992 por Pedro y Josep Brugada, es una entidad patológica que se caracteriza por episodios de taquicardia

ventricular polimorfa rápida y muerte súbita en individuos jóvenes sin cardiopatía estructural aparente. Presenta una patente electrocardiográfica de bloqueo de rama derecha y supradesnivel del seg-

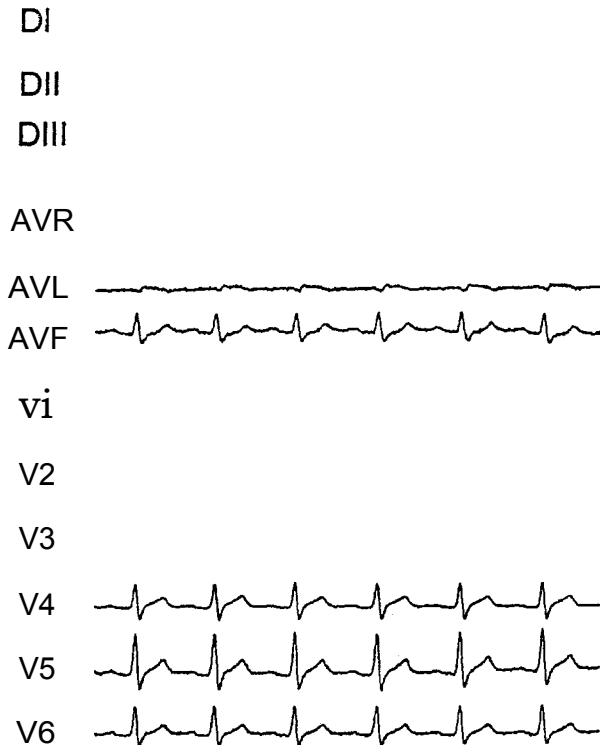


Fig. 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones de un paciente con síndrome de Brugada. Puede observarse supradesnivel del segmento ST en las derivaciones V1 a V3, imagen de bloqueo de rama derecha y alternancia del segmento ST y de la onda T en la derivación V2.

mento ST en derivaciones precordiales derechas (Figura 1). (1) Se estima que este síndrome es responsable del 4% al 12% de las muertes súbitas y del 50% de todas las muertes en pacientes jóvenes con corazones aparentemente normales. (2)

El síndrome de Brugada está determinado genéticamente. El gen *SCN5A*, localizado en el cromosoma 3, codifica la subunidad α de los canales sodícos en células cardíacas humanas (hH1). En el síndrome de Brugada se han demostrado mutaciones en el gen *SCN5A* que ocasionan una reducción en la densidad de canales sodícos en células cardíacas humanas. Esas alteraciones de los canales de sodio explican la magnificación o la aparición (en el caso de formas latentes del síndrome) de las anomalías electrocardiográficas, con la administración de agentes bloqueantes de los canales de sodio como la flecainida o la ajmalina. (3) La ajmalina es un potente depresor de la conducción intraventricular; su efecto dromotrópico negativo, considerado la acción electrofisiológica más importante subyacente a su actividad antiaritmica, se ha atribuido al bloqueo de los canales rápidos de sodio.

Las bases iónicas y celulares del síndrome de Brugada se han adjudicado a una distribución ho-

mogénea de la corriente de salida transitoria de potasio (I_{Kr}) a través de la pared ventricular de grandes mamíferos (perros, primates y humanos). Esta corriente iónica actúa en las etapas tempranas de la repolarización, principalmente en la fase 1 del potencial de acción y determina la morfología de espiga y domo (*spike and dome*) en el epicardio y su disminución acentuada o su ausencia en el endocardio ventricular. (4, 5)

Los datos disponibles sugieren que el supradesnivel del segmento ST observado en el electrocardiograma de pacientes con síndrome de Brugada es el resultado de la depresión o pérdida del "domo" del potencial de acción en el epicardio ventricular derecho. (6) Su aparición solo en derivaciones precordiales derechas es compatible con la observación de la pérdida del domo del potencial de acción más fácilmente inducible en células del epicardio ventricular derecho que en el izquierdo, debido a la mayor densidad de corrientes I_{Kr} en el epicardio ventricular derecho. (7, 8, 9) Las arritmias y la muerte súbita de los pacientes con síndrome de Brugada se deberían a fenómenos de reentrada (en fase 2) con punto de partida en el epicardio del ventrículo derecho. (10) La reentrada en fase 2 se ha demostrado previamente con la administración de flecainida en un modelo experimental canino.

El objetivo de este trabajo es el de estudiar el efecto de la ajmalina sobre el epicardio y el endocardio ventricular y su relación con la génesis del electrocardiograma y de las arritmias del síndrome de Brugada.

MÉTODOS

Preparados

Se obtuvieron cortes de epicardio ($n = 10$) y endocardio ($n = 5$) ventricular derecho y epicardio ventricular izquierdo ($n = 5$) (aproximadamente $1,5 \times 2,0 \times 1,5 \times 0,1$ cm) de corazones obtenidos de perros previamente anestesiados (pentobarbital sódico 30 mg/kg).

Las preparaciones se tomaron con un dermatomo (Daval Simon Dermatome Power Handle hoja N° 3295) de la base de la pared libre del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo (epicardio) o de la base de los músculos papilares (endocardio).

Soluciones

Las preparaciones se perfundieron durante 2 a 3 horas en solución de Tirode normal equilibrada a pH $7,3 \pm 0,1$, oxigenada con O_2 95% - CO_2 5% y se mantuvieron a temperatura de $37 \pm 0,5^\circ C$.

La composición de la solución de Tirode fue (en mOsm/L): NaCl 129, KCl 14, NaH_2PO_4 0,9, $NaHCO_3$ 20, CaCl 1,8, SO_4Mg 0,5 y glucosa 5,5.

La ajmalina se adiciona a la solución de Tirode a razón de 4 lig/ml.

Técnicas de registro

Las preparaciones se estimularon con electrodos bipolares con pulsos rectangulares de 0,5 a 3 mseg de duración y a una intensidad del doble de la intensidad umbral.

Los potenciales transmembrana se obtuvieron diferencialmente, o referidos a tierra utilizando microelectrodos de vidrio (KC13 mM, resistencia 10-25 MS2 DC), conectados a sistemas de amplificación de alta impedancia de entrada (World Precision Instruments, modelo KS-700, New Haven, CT). Las señales se observaron en un osciloscopio Tektronik y se digitalizaron (interfase Digidata 1200, Axon Instruments, Inc.), analizaron (Axotape software, Axon Instruments, Inc.) y almacenaron en el disco rígido de una PC Pentium 450 DX.

Se analizaron los siguientes parámetros: duración del potencial de acción al 50% y 90% de la repolarización (APD_{50} y APD_{90}), amplitud del potencial de acción (APA) y potencial de reposo (PR).

La restitución de los parámetros del potencial de acción se determine usando pulsos (S2) liberados luego de 10 pulsos del ciclo básico de estimulación (S1). El intervalo de acoplamiento S1-S2 se incrementó progresivamente desde el final del período refractario efectivo (PRE).

Análisis de datos

Las señales obtenidas se analizaron inicialmente con software de Axotape con ganancias programables. El análisis estadístico de los datos se desarrolló utilizando ANOVA acoplado a la prueba de Scheffe o de Tuckey.

RESULTADOS

Efecto diferencial de la ajmalina sobre el epicardio y el endocardio ventricular derecho

En una serie de experimentos se comparó el efecto de la ajmalina en el endocardio y el epicardio ventricular derecho. En la Figura 2 se ilustra un ejemplo de la respuesta diferencial de las células epicárdicas y endocárdicas derechas a la administración de ajmalina. El panel izquierdo de esta figura muestra los potenciales de acción transmembrana de una célula epicárdica derecha (superior) y endocárdica derecha (inferior) en condiciones basales, estimuladas a una longitud de ciclo de 2.000 mseg. En el panel derecho se ven las mismas células luego de una hora de infusión de ajmalina a razón de 4 pg/ml. Los paneles inferiores representan el registro diferencial entre endocardio y epicardio (endo-epi). En condiciones basales, la célula epicárdica pre-

senta una morfología típica de espiga y domo ausente en el potencial de acción de la célula endocárdica. Como consecuencia del gradiente de voltaje entre epi y endo, el registro diferencial (seudo ECG) muestra una pequeña deflexión positiva inicial, resultante del gradiente eléctrico entre las fases 1 del potencial de acción epicárdico y endocárdico (equivalente a la onda J del electrocardiograma) y luego una segunda deflexión positiva resultante del gradiente eléctrico de la relación normal de mayor duración del potencial de acción endocárdico respecto del epicárdico (equivalente a la onda T del electrocardiograma). La ajmalina (4 lig/ml) prolonga los potenciales de acción de ambos tipos celulares, pero los cambios son más acentuados en el epicardio: en la célula epicárdica, la duración del potencial de acción (DPA_{90}) se prolongó 53 mseg (de 182 a 235 mseg) mientras que en la célula endocárdica se prolongó 37 mseg (de 193 a 230 mseg). Bajo el efecto de la ajmalina, en el registro diferencial, se incrementa la magnitud de la primera deflexión debido a mayor amplitud de la fase 1 del potencial de acción epicárdico derecho y se negativiza la segunda deflexión debido a la inversión de la relación normal entre las duraciones de los potenciales de acción endocárdico y epicárdico. En 5 experimentos con registros simultáneos de endocardio y epicardio de ventrículo derecho se observaron resultados similares.

Efecto diferencial de la ajmalina entre el epicardio derecho y el izquierdo

En condiciones basales, la morfología de espiga y domo es más acentuada en los potenciales de acción del epicardio ventricular derecho respecto del epicardio ventricular izquierdo. En consecuencia, la ajmalina ejerce efectos diferentes en ambos ventrículos.

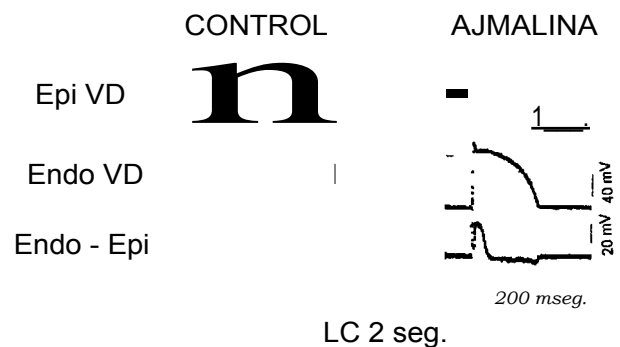


Fig. 2. Efecto de la ajmalina (4 pg/ml) sobre células del epicardio ventricular derecho (epi VD), el endocardio ventricular derecho (endo VD) y registro diferencial (seuoelectrocardiograma) entre ambas células (endo-epi) en condiciones basales (control) y bajo el efecto de la ajmalina (ajmalina). Longitud de ciclo 2.000 mseg. La ajmalina induce acentuación de la morfología de espiga y domo y mayor prolongación del potencial de acción en epi VD; en consecuencia, se inscribe una onda J prominente y onda T negativa en el registro diferencial (endo-epi).

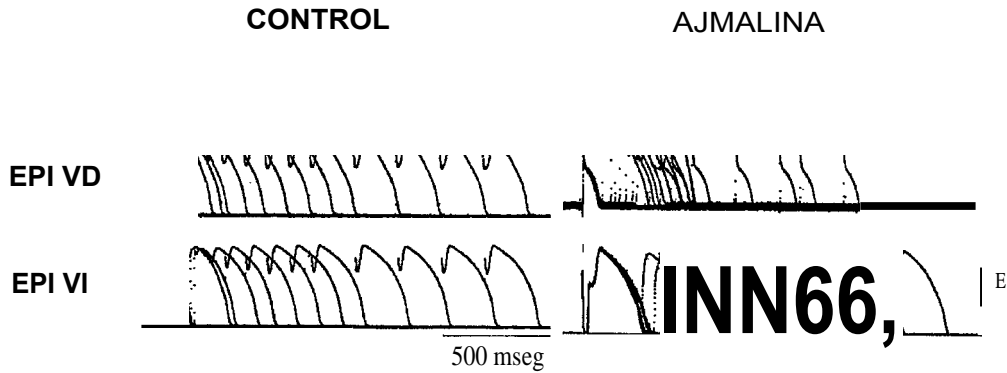


Fig. 3. Efecto diferencial de la ajmalina (4 pg/ml) sobre la restitution de los potenciales de accion del epicardio ventricular derecho (EPI VD) e izquierdo (EPI VI). Estimulacion basal a una longitud de ciclo de 2.000 msec y extraestimulacion a intervalos diastolicos crecientes. Panel izquierdo: registro en condiciones basales (control). Panel derecho: registro bajo el efecto de la ajmalina (ajmalina). En condiciones basales se observa la morfologia de espiga y domo mas prominente en EPI VD. La ajmalina induce perdida del domo solo en EPI VD en estado estacionario (longitud de ciclo 2.000 msec), recuperation de este en los primeros latidos prematuros y posterior perdida del domo a intervalos diastolicos mayores. En EPI VI, la ajmalina induce escasos cambios en la morfologia y la duration del potencial de accion.

los. En la Figura 3 se muestra la restitution de los potenciales de accion en celulas de epicardio ventricular derecho e izquierdo en condiciones basales y bajo la accion de la ajmalina. La primera respuesta de cada panel corresponde al ultimo de diez estímulos de un tren basico de estimulacion a una longitud de ciclo de 2.000 msec. Los potenciales de accion siguientes representan la respuesta a estímulos prematuros aplicados progresivamente a mayor longitud de ciclo. En condiciones basales (izquierda) se observa en ambos ventriculos una magnitud mayor del domo a mayor intervalo diastolico. Bajo el efecto de la

ajmalina (derecha) el epicardio del ventriculo derecho pierde el domo en el estado estacionario (ciclo de base de 2.000 msec) y muestra recuperation del domo del potencial de accion al ser estimulado con intervalos diastolicos cortos; al incrementarse el intervalo diastolico, el domo falla nuevamente en desarrollarse. En el epicardio ventricular izquierdo, la ajmalina no produce la perdida del domo en estado estacionario ni durante la sobreestimulacion. En 5 preparaciones con registros simultaneos de celulas de epicardio ventricular derecho e izquierdo se observaron resultados similares.

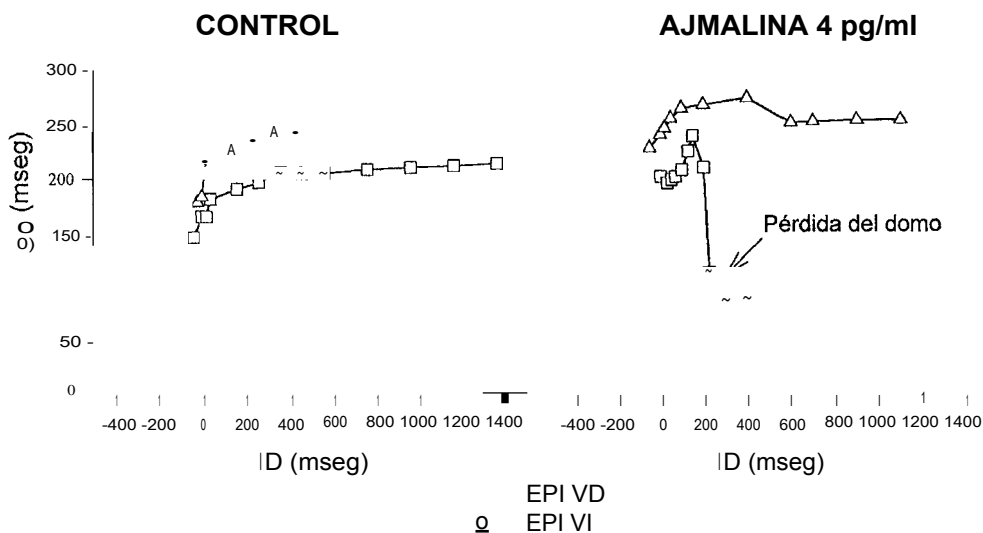


Fig. 4. Efecto diferencial de la ajmalina (4 pg/ml) sobre la relacion entre la duration del potencial de accion (DPA_{y0}) y el intervalo diastolico en el epicardio ventricular derecho (EPI VD) e izquierdo (EPI VI) (mismo experimento de la Figura 3). Esta relacion es lineal en ambos epicardios en condiciones basales (control). Bajo el efecto de la ajmalina (ajmalina) se observan escasos cambios en EPI VI; en contraste, se observa una respuesta bifasica en EPI VD con prolongation inicial y posterior reduction de la DPA_{y0} debido a la perdida del domo del potencial de accion (flecha). De esta manera, la ajmalina induce una dispersion notable de la repolarizacion interventricular en estado estacionario y durante la sobreestimulacion.

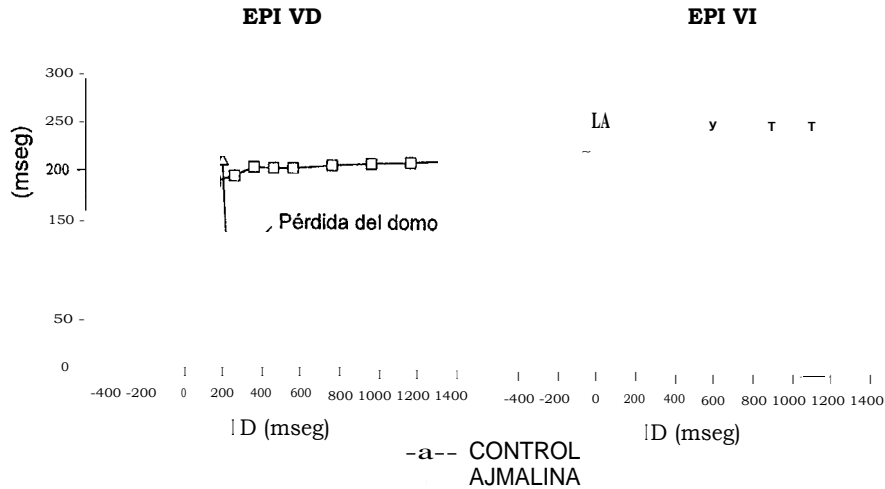


Fig. 5. Comparación de los efectos de la ajmalina (4 $\mu\text{g/ml}$) sobre la duración del potencial de acción (DPA_{90}) y el intervalo diastólico entre el epicardio ventricular derecho (EPI VD) y el izquierdo (EPI VI) (mismo experimento de la Figura 3). Se contrasta la dispersión de la repolarización en latidos prematuros en EPI VD con los cambios en EPI VI.

Como consecuencia, la relación entre la DPA_{90} (en ms) y el intervalo diastólico (en ms) (Figura 4) es lineal en condiciones basales en ambos epicardios. En contraste, la ajmalina induce cambios bifásicos en el potencial del epicardio del ventrículo derecho pero no en el izquierdo por la pérdida del domo y su recuperación transitoria a intervalos diastólicos cortos (Figura 4). De esta manera, la ajmalina induce una dispersión importante de la repolarización durante la extraestimulación (Figura 5).

La Figura 6 muestra el efecto de la ajmalina (4 $\mu\text{g/ml}$) sobre un cambio brusco de frecuencia de

2.000 ms (estado estacionario) a 1.000 ms en una célula epicárdica derecha y una célula epicárdica izquierda. La célula del epicardio derecho, estimulada a 2.000 ms muestra una fase 1 profunda, responsable de que el domo del potencial de acción no se desarrolle (repolarización todo o nada) y que resulta en una abreviación pronunciada de la duración del potencial de acción respecto del control. Al producir el cambio en la frecuencia de estimulación de 2.000 a 1.000 ms, la célula epicárdica del ventrículo derecho recupera progresivamente el domo del potencial de acción incrementando en for-

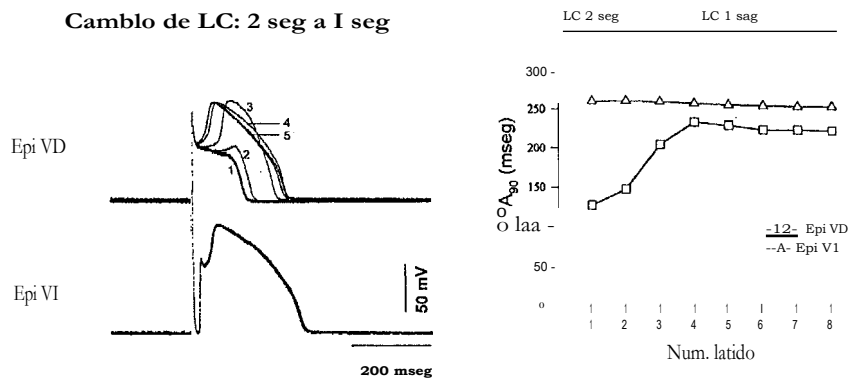


Fig. 6. Efecto diferencial de la ajmalina (4 $\mu\text{g/ml}$) sobre la célula epicárdica derecha (Epi VD) y la izquierda (Epi VI) ante un cambio brusco en la frecuencia de estimulación. *Panel izquierdo:* efecto de la ajmalina sobre la célula Epi VD (arriba) y Epi VI (abajo) ante un cambio súbito en la frecuencia de estimulación de 2.000 ms (estado estacionario) a 1.000 ms. En la célula Epi VD el número 1 corresponde al último potencial de acción estimulado a una longitud de ciclo de 2.000 ms, los números del 2 al 5 corresponden a potenciales de acción registrados bajo estimulación a una longitud de ciclo de 1.000 ms. Se observa ausencia del domo a una longitud de ciclo de 2.000 ms (estado estacionario) (1) y recuperación progresiva de este con prolongación del potencial de acción ante el cambio de frecuencia de 2.000 a 1.000 ms (2 a 5). En Epi VI no se observan cambios significativos en la duración del potencial de acción con la ajmalina. *Panel derecho:* relación entre la duración del potencial de acción (DPA_{90}) y el número de latidos en el mismo experimento. La célula de Epi VD muestra incremento de la DPA_{90} en los sucesivos latidos ante el cambio súbito en la frecuencia de estimulación. En contraste, no se observan cambios significativos en la DPA_{90} de los potenciales de acción de la célula de Epi VI.

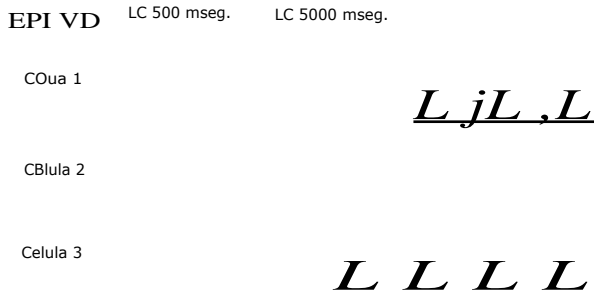


Fig. 7. La ajmalina (4 pg/ml) induce repolarizacion heterogenea en el epicardio ventricular derecho. Registro simulta'neo de potenciales de accion de tres celulas del epicardio ventricular derecho (1, 2 y 3) bajo el efecto de la ajmalina ante un cambio subitico en la frecuencia de estimulacion de 500 a 5.000 msec. Los dos primeros potenciales de accion de cada panel corresponden a estimulacion con longitud de ciclo de 500 msec, el tercero es el primer estfmulo a una longitud de ciclo de 5.000 msec. Se observa que la celula 1 pierde el domo del potencial de accion ma's rapidamente que las celulas 2 y 3 al cambiar la frecuencia de estimulacion: la celula 1 lo pierde en el primer latido, la celula 2 en el tercer latido y la celula 3 en el quinto latido, lo cual indica la presencia de una dispersion intraventricular pronunciada de la repolarizacion.

ma significativa la DPA₉₀ (de 128 a 234 msec). En contraste, la celula del epicardio ventricular izquierdo no muestra cambios significativos en la DPA₉₀ con el cambio en la frecuencia de estimulacion (DPA₉₀ de 260 a 254 msec).

Efecto diferencial de la ajmalina sobre celulas del epicardio ventricular derecho

Ademas de la respuesta diferencial de la ajmalina entre celulas endocardicas y epicardicas derechas (dispersion transmural) y entre celulas epicardicas

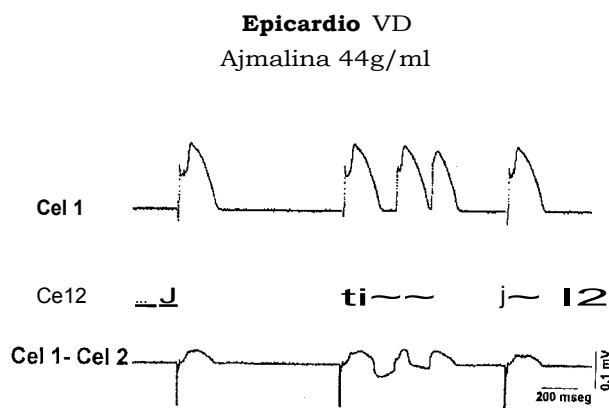


Fig. 9. Actividad extrasistolica propagada originada en el epicardio ventricular derecho (VD). Registro simulta'neo de dos celulas epicardicas derechas (Cel. 1 y Cel. 2) bajo el efecto de la ajmalina (4 pg/ml). Longitud de ciclo 2.000 msec. Se observa la perdida del domo en la celula 2 pero no en la celula 1, originandose espontaneamente actividad extrasistolica repetitiva intraepicardica.

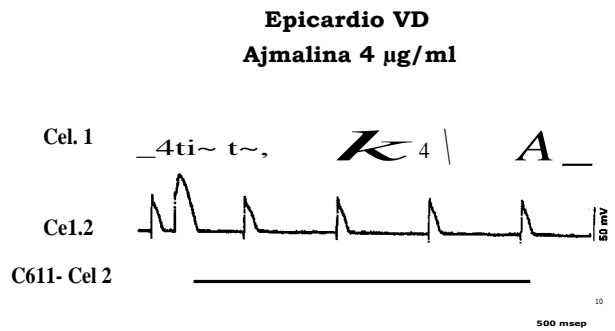


Fig. 8. La ajmalina (4 pg/ml) induce actividad extrasistolica en el epicardio ventricular derecho. Registro simulta'neo de dos celulas del epicardio ventricular derecho (Cel. 1 y Cel. 2) bajo el efecto de la ajmalina y registro diferencial entre ambas (Cel. 1-Cel. 2). Estimuladas basalmente a una longitud de ciclo de 2.000 msec, se observa actividad extrasistolica espontanea luego del primer potencial de accion del registro basal y deflexions similares a posdespolarizaciones en los potenciales de accion segundo a cuarto en la celula 1. El quinto potencial registrado muestra en la celula 1 un domo prominente, que genera un gradiente electrico intraepicardico pronunciado.

derechas e izquierdas (dispersion interventricular), se observo heterogeneidad en las respuestas de celulas epicardicas adyacentes del ventriculo derecho.

La Figura 7 ilustra la respuesta de tres celulas epicardicas derechas pertenecientes a una misma preparacion en presencia de ajmalina (4 pg/ml) ante un cambio brusco en la frecuencia de estimulacion con longitud de ciclo de 500 a 5.000 msec. Los dos primeros potenciales de accion de cada panel corresponden a estimulacion con longitud de ciclo de 500 msec; el tercer potencial de accion es el primer estfmulo a longitud de ciclo de 5.000 msec. Se observa que la celula 1 pierde el domo del potencial de accion mas rapidamente que las celulas 2 y 3, lo cual indica la presencia de dispersion intraventricular de la repolarizacion.

Actividad extrasistolica espontanea en el epicardio del ventriculo derecho

Se pudo documentar actividad extrasistolica espontanea en 2 de 10 celulas epicardicas del ventriculo derecho en presencia de ajmalina (4 pg/ml). La figura 8 muestra el registro simultaneo de dos celulas del epicardio ventricular derecho y un registro diferencial entre ambas. Estimuladas basalmente a una longitud de ciclo de 2.000 msec, se demuestra actividad extrasistolica originada en la preparacion (latido 2) y manifestaciones de esta actividad como deflexiones durante la repolarizacion (latidos 2 a 5). El registro diferencial entre 2 celulas (epi-epi2) muestra un registro con onda "J" prominente y onda T negativa en el primer latido. En la Figura 9 (del

mismo experimento) se observa la pérdida del domo en la célula 1 pero no en la célula 2, originándose espontáneamente actividad extrasistólica repetitiva intraepicárdica.

DISCUSION

Nuestros resultados sugieren que los hallazgos electrocardiográficos típicos de los pacientes con síndrome de Brugada son consecuencia de:

-La dispersión transmural de la repolarización, entre el endocardio y el epicardio del ventrículo derecho, manifiesta a través de la inscripción de la onda J del electrocardiograma, supradesnivel del segmento ST y la inversión de la onda T.

-La dispersión interventricular de la repolarización, entre el epicardio ventricular derecho y el epicardio ventricular izquierdo, manifiesta en el electrocardiograma a través del supradesnivel del segmento ST en derivaciones precordiales derechas.

-La dispersión intraventricular de la repolarización, entre células epicárdicas del ventrículo derecho, como posible mecanismo generador de arritmias ventriculares a través del mecanismo de reentrada en fase 2.

Los pacientes con síndrome de Brugada son portadores de un defecto genético localizado en el cromosoma 3 donde el gen SCN5A, responsable de la codificación de los canales de sodio de las células cardíacas, presenta mutaciones que ocasionan alteraciones en su funcionalidad. (2)

Bloqueantes potentes de los canales de sodio, como la ajmalina y la flecainida, pueden "desenmascarar" la elevación del segmento ST en precordiales derechas (V1 a V3) y la patente de "seudo" bloqueo de rama derecha en muchos de estos pacientes. (11) Otros agentes, incluidas las neurohormonas adrenérgicas y colinérgicas, son capaces de modular el grado de elevación del segmento ST en el síndrome de Brugada. Los estimulantes betaadrenérgicos así como los bloqueantes alfaadrenérgicos reducen la magnitud de la elevación del segmento ST pero no necesariamente el grado de retardo de la conducción en el ventrículo derecho de pacientes con síndrome de Brugada. Los betabloqueantes y/o los estimulantes alfaadrenérgicos, los bloqueantes sódicos y los estimulantes muscarínicos magnifican el supradesnivel del segmento ST.

Heterogeneidad eléctrica celular: actividad extrasistólica y reentrada en fase 2

En 1988, Litovsky y Antzelevitch (4) describieron las primeras diferencias electrofisiológicas entre el endocardio y el epicardio ventricular canino. Los autores describieron la presencia de una morfología de espiga y domo (*spike and dome*) prominente en las células del epicardio pero no en células del

endocardio. Posteriormente se identificó un nuevo tipo celular en el interior de las paredes ventriculares caninas, denominadas células M, con características intermedias entre las otras células miocárdicas y las fibras de Purkinje, con la característica principal de la prolongación del potencial de acción a bajas frecuencias de estimulación. (7)

Las características electrofisiológicas de las células epicárdicas, endocárdicas y M caninas son comunes a ambos ventrículos; sin embargo, en el ventrículo izquierdo poseen potenciales de acción más prolongados y mayor dependencia de la frecuencia que en el ventrículo derecho. En contraste, la morfología de espiga y domo de las células epicárdicas y M está más acentuada en el ventrículo derecho. (12)

La presencia de una configuración más pronunciada de "espiga y domo" en el epicardio que en el endocardio se debe a la mayor intensidad de la corriente repolarizante de salida transitoria de potasio (I_{K0}) en el epicardio. Estas diferencias se han observado en el corazón canino, de gato, de conejo y en el corazón humano. (7) En determinadas condiciones o intervenciones farmacológicas, las células epicárdicas con una morfología de espiga y domo acentuada pueden sufrir una repolarización de tipo todo o nada del potencial de acción al final de la fase 1, con la consecuente pérdida del domo epicárdico y un gran acortamiento de la duración del potencial de acción. (13)

La pérdida del domo epicárdico ocurre cuando las corrientes repolarizantes activas al final de la fase 1 exceden a las corrientes de tendencia despolarizante, principalmente I_{Ca} e I_{Na} . Esta situación puede darse en diversas condiciones patológicas, como la isquemia, la inhibición metabólica, la hipotermia, la hipercalcemia y en presencia de bloqueantes sódicos como la flecainida. Nuestros resultados indican que la ajmalina tiene un efecto similar al de la flecainida en el epicardio ventricular derecho. Cuando la célula epicárdica del ventrículo derecho bajo el efecto de la ajmalina es estimulada a baja frecuencia (LC 2.000 mseg), el domo del potencial de acción no se desarrolla y esto sucede por incremento en la amplitud de la fase 1. La ajmalina, por ser un bloqueante de la corriente I_{Na} , produce una fase 0 de menor amplitud, con lo que la fase 1 del potencial de acción alcanza valores más negativos (Figura 2), determinando un aumento de la duración del potencial de acción del epicardio derecho respecto del endocardio y de esta manera una inversión del gradiente endo-epi y una onda "T" negativa en el electrocardiograma. La presencia del supradesnivel del segmento ST se relaciona con gradientes de repolarización transmural (endo-epi), interventriculares e intraventriculares (ventrículo derecho). La imagen de pseudo-

bloqueo de rama derecha y supradesnivel del segmento ST solo en precordiales derechas se debe al mayor efecto del bloqueo sodico con ajmalina en el epicardio derecho en comparacion con el epicardio izquierdo. Esos efectos de deben en gran parte a una corriente de salida transitoria de potasio (1, 0) mas prominente en celulas del epicardio ven-tricular derecho respecto de las celulas endocardicas y del epicardio ventricular izquierdo. (5)

La perdida del domo no homogenea en el epicardio genera gran dispersion de la repolarizacion y un fuerte gradiente de voltaje a nivel de las fases 2 y 3 del potencial de accion entre zonas que conservan el domo y zonas que lo han perdido, de manera que el domo puede propagarse entre ellas iniciando uno o mas ciclos de reexcitacion local.

Mediante el registro simultaneo de la actividad electrica de celulas diferentes en una misma preparacion de epicardio ventricular derecho fue posible demostrar que con la administracion de ajmalina y ante un cambio brusco en la frecuencia de estimulacion, las celulas muestran respuesta no homogenea con persistencia del domo en algunas de ellas y la perdida de este en otras (Figura 7). Esta respuesta heterogenea crea las condiciones necesarias para la propagacion del domo de las celulas que lo conservan hacia las que lo han perdido y de este modo puede iniciarse un circuito reentrante. La actividad extrasistolica espontanea observada en nuestra preparacion del ventriculo derecho (Figura 9) es compatible con un circuito reentrante autolimitado. La aparicion de un domo prominente del potencial de accion en algunos sitios de la preparacion pero no en otros genera circuitos locales que podrian persistir activos para reexcitar regiones cuya repolarizacion se haya completado.

Este mecanismo, denominado movimiento de reentrada en fase 2, puede ser responsable de la iniciacion y el mantenimiento de las arritmias en el sindrome de Brugada.

SUMMARY

PREFERENTIAL EFFECT OF AJMALINE IN CANINE RIGHT VENTRICULAR EPICARDIUM MAY EXPLAIN UNMASKING OF ECG MANIFESTATIONS OF THE BRUGADA SYNDROME

Objective

Typical electrocardiographic patterns of the Brugada syndrome include right bundle branch block, persistent ST segment elevation in right precordial leads and often-lethal ventricular arrhythmias in structurally normal hearts. The purpose of this **work is to evaluate the effects of**

ajmaline, a sodium channel blocker, on multicellular canine right ventricular endocardial (RV endo, n = 5), right ventricular epicardial (RV epi, n = 10), and left ventricular epicardial (LV epi, n = 5) samples to assess the relationships with the electrocardiographic manifestation and arrhythmias of the Brugada **syndrome.**

Results

Ajmaline (4 pg/ml), produces little changes in the **duration of the** action potential of endo RV, but a marked prolongation in epi LV, **due do** an increase in phase 1 amplitude resulting in a prominent J wave and T wave inversion in the differential recording (endo-epi). Abrupt changes in stimulation rate induce loss of the dome in epi RV but not epi LV. Extrastimulation induces recovery of the dome and prolongation of the action potential of RV VD. The loss and recovery of the dome were heterogeneous in the same preparation of VD, leading to **the development of spontaneous extrasystolic activity in 2 of 10 preparations.**

Conclusions

Electrical heterogeneity induced by ajmaline generates transmural, interventricular, and intraventricular (right ventricle) repolarization gradients consistent with the ECG manifestations and the generation of arrhythmias in the Brugada syndrome.

Key words Brugada syndrome - Ajmaline - Epicardium - **Heterogeneity - Arrhythmias**

BIBLIOGRAFIA

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
2. Towbin JA, Vatta M, Nademanee K y col. Brugada syndrome genetics. Molecular genetics of cardiac electrophysiology. Boston, Kluwer Academic Publisher; 2000.
3. Brugada J, Brugada R, Brugada P Right bundle branch block and ST segment elevation in leads in V1 through V3: A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-460.
4. Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 1988; 62: 116-126.
5. Nabauer M, Beuckelmann DJ, Uberfuhr P y col. Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation* 1996; 93: 168-177.
6. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-1666.
7. Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas Ay col. Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart: The electrophysiology and pharmacology of epicardial, M and endocardial cells. *En: Podrid PJ, Kowey PR (eds). Cardiac arrhythmias. Mechanism, diagnosis and management.* Baltimore, MD,

- William & Wilkins; 1995; pp 88-107.
8. Antzelevitch C, Nesterenko V, Yan GX. Ionic processes underlying the action potential. En: Liebman J (ed). *Electrocardiology 96: From the cell to body surface*. Singapore, World Scientific Publishing Co Pte Ltd; 1996; pp 219-229.
 9. Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I_{Na} and action potential notch are smaller in left vs right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol* 1996; 271: H548-H561.
 10. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 513-516.
 11. Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium. Phase 2 reentry? *Circulation* 1993; 87: 562-572.
 12. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: The M cell. *Circ Res* 1991; 68: 1729-1741.
 13. Antzelevitch C, Dumaine R. Electrical heterogeneity in the heart. Physiological, pharmacological and clinical implications. En: Page E, Fozzard HA, Solaro RJ (eds). *Handbook of Physiology. The Heart*. Oxford University Press, NY 2001; in press.