

## Editorial

## Síndrome de Brugada y embarazo: indagando en el papel de las hormonas sexuales en las canalopatías iónicas



## Brugada Syndrome and Pregnancy: Delving Into the Role of Sex Hormones in Ion Channelopathies

Begoña Benito<sup>a,\*</sup> y Antonio Berruezo<sup>b</sup><sup>a</sup> Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Parc de Salut Mar, Barcelona, España<sup>b</sup> Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 5 de febrero de 2014

Desde que se describiera por primera vez en 1992 como un síndrome clínico que comporta un patrón de electrocardiograma (ECG) específico y un aumento de la susceptibilidad a arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC), el síndrome de Brugada (SBr) ha motivado gran actividad de investigación destinada a definir los aspectos clínicos, genéticos y moleculares de la enfermedad<sup>1</sup>. Los importantes avances en el campo de la genética han permitido la identificación de mutaciones ligadas al síndrome en más de 10 genes diferentes hasta el momento<sup>2</sup>. Las mutaciones identificadas alteran la expresión o la función de diferentes canales iónicos cardíacos que intervienen en el potencial de acción cardíaco, por lo que el síndrome se incluye actualmente en el grupo de las denominadas canalopatías. Se cree que la consecuencia funcional común de estas diversas mutaciones, confirmada en modelos experimentales, es un desequilibrio heterogéneo entre las corrientes positivas de salida y entrada durante las fases iniciales de la repolarización, lo cual puede explicar tanto la elevación del segmento ST en el ECG como la susceptibilidad a las arritmias ventriculares a través de un mecanismo de reentrada de fase 2<sup>3</sup>. Sin embargo, quedan cuestiones importantes por esclarecer respecto a los mecanismos y las manifestaciones clínicas del SBr. Por ejemplo, tan solo alrededor de un 20-30% de los pacientes tienen un resultado genético positivo<sup>2</sup>, lo cual indica que la mutación o el mecanismo causantes de la enfermedad siguen siendo desconocidos en la mayoría de ellos. También resulta intrigante la amplia expresión fenotípica del síndrome, incluso para una misma mutación, que puede ir de la ausencia de síntomas o manifestaciones en el ECG a la aparición de MSC a edad temprana. Esta última observación respalda el concepto de que las peculiaridades en la susceptibilidad intrínseca y el efecto de ciertos moduladores (genéticos, moleculares o externos) podrían desempeñar un papel en el fenotipo final de los pacientes con SBr.

En consonancia con este último concepto, la diferencia de expresión clínica entre varones y mujeres con SBr es una

observación bien establecida, para la que no se dispone todavía de una explicación mecanística completa. Todas las series principales de SBr coinciden en indicar una tasa de síntomas y eventos superior en los varones que en las mujeres con el síndrome<sup>4,5</sup>. La expresión en el ECG es también más pronunciada en los varones con SBr, que presentan en mayor porcentaje un patrón de ECG de tipo 1 espontáneo y mayor elevación del segmento ST que las mujeres<sup>4</sup>. Dejando aparte el posible efecto de mutaciones específicas, la diferencia de fenotipo en relación con el sexo podría explicarse, al menos en parte, por diferencias constitucionales en la expresión de los canales iónicos cardíacos. En preparaciones caninas perfundidas arterialmente, la densidad de corriente de salida transitoria de potasio ( $I_{to}$ ) del epicardio del ventrículo derecho y su constante temporal de inactivación son significativamente mayores en las muestras de machos que en las de hembras<sup>6</sup>. Esto induce una mayor dispersión transmural y epicárdica de la repolarización en el sexo masculino, que facilita el desarrollo de un patrón de ECG de tipo Brugada y mayor susceptibilidad a la fibrilación ventricular<sup>6</sup>. En el mismo modelo canino, la amplitud de la corriente de sodio ( $I_{Na}$ ) es menor en las muestras de origen femenino, lo cual aporta una protección relativa contra las arritmias hereditarias con pérdida de función del canal de sodio como el SBr<sup>7</sup>. De manera análoga, las diferencias constitucionales, confirmadas por numerosos estudios realizados en animales, en las corrientes de repolarización, en las que las hembras muestran mayor corriente de calcio ( $I_{CaL}$ ) y una reducción de las corrientes de potasio ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{K1}$ ), aportan una explicación para el intervalo QT más largo y la mayor susceptibilidad a las arritmias asociadas a QT largo descritos en las mujeres en comparación con los varones<sup>8</sup>.

Hay otros factores que podrían estar involucrados en la diferencia de expresión clínica asociada al sexo en las canalopatías iónicas. Clásicamente se ha defendido un posible papel regulador de las hormonas sexuales, ya que los principales receptores de esteroides gonadales (andrógenos, estrógenos y progesterona) se pueden encontrar en el músculo cardíaco y en miocitos cardíacos aislados. Concretamente, se han identificado elementos sensibles a las hormonas esteroideas, en especial testosterona, en genes como el *CACNA1C* (que codifica para el canal de calcio de tipo L) y el *SCN5A* (que codifica para el canal del sodio cardíaco), entre otros<sup>8</sup>. Es de destacar que la investigación en este campo se ha centrado

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.06.026>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:176-80.

\* Autor para correspondencia: Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Pg. Marítim 25-29, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: [bbenito@hospitaldelmar.cat](mailto:bbenito@hospitaldelmar.cat) (B. Benito).

principalmente en los efectos de las hormonas sexuales sobre la duración del potencial de acción y la repolarización cardíaca, y ha aportado una importante perspectiva respecto a las diferencias en el intervalo QT y en la susceptibilidad a las arritmias relacionadas con el QT entre varones y mujeres. En este sentido, los andrógenos parecen tener un efecto protector, principalmente mediante un aumento de las corrientes de repolarización ( $I_{Kur}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Kl}$ )<sup>8,9</sup>. Menos se sabe sobre los efectos de la influencia hormonal en las fases iniciales de la repolarización miocárdica, con un posible impacto para trastornos como el SBr o los síndromes de repolarización precoz. Un estudio poblacional reciente realizado en sujetos sanos pone de manifiesto que la elevación del segmento ST y el punto J son mayores en los varones que en las mujeres tan solo después de la pubertad<sup>10</sup>. Las diferencias entre ambos sexos dejan de apreciarse al comparar a mujeres y varones en tratamiento de privación androgénica para el cáncer de próstata<sup>10</sup>. Estos resultados respaldan claramente un papel de la testosterona en la modulación de las fases iniciales de la repolarización ventricular. En consonancia con esta hipótesis, Matsuo et al describieron una regresión del patrón de ECG de tipo 1 característico en 2 pacientes con SBr después de la castración quirúrgica por cáncer de próstata<sup>11</sup>. Se ha descrito un caso más reciente, en el que los cambios diurnos del ECG de un paciente con SBr se asociaron a la variación circadiana de la testosterona circulante, con una elevación del segmento ST máxima, junto con niveles más elevados de testosterona durante la noche (especialmente alrededor de las 2:00 h)<sup>12</sup>. Los efectos de los andrógenos en las fases iniciales de la repolarización podrían explicarse por su potencial para aumentar las corrientes de salida (principalmente de potasio), acentuar la dispersión transmural y epicárdica de la repolarización, y posiblemente causar una pérdida de la cúpula del potencial de acción en epicardio, que da lugar a una elevación del segmento ST y teóricamente facilita la susceptibilidad a las arritmias. Cabe subrayar que, favorecidas probablemente por el evidente predominio masculino en todas las poblaciones de SBr, la mayoría de los estudios hasta la fecha han abordado los efectos de la testosterona, mientras que son escasas las descripciones del papel de los estrógenos en las fases iniciales de la repolarización. Se ha observado que los estrógenos producen una regulación negativa de la expresión del canal Kv4.3, un importante componente de la corriente  $I_{to}$ , en otros tejidos como el miometrio uterino<sup>13</sup>, lo cual indica su potencial para reducir la dispersión transmural y epicárdica de la repolarización y la elevación del segmento ST en el corazón. Sin embargo, las consecuencias clínicas finales de la modulación producida por las hormonas sexuales femeninas en pacientes con SBr continúa siendo en gran parte desconocida.

En su artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Rodríguez-Mañero et al, del grupo de Pedro Brugada, aportan nuevos datos a este respecto, con una descripción de las manifestaciones clínicas de SBr durante el embarazo, un contexto especial bajo una influencia hormonal relevante<sup>14</sup>. El embarazo induce cambios hemodinámicos y del sistema nervioso autónomo que están bien descritos, y produce un aumento gradual y profundo de las concentraciones de estrógenos y progesterona en sangre, seguido de una marcada disminución de ambas hormonas en el periodo posparto. La información existente sobre este tema es testimonial. Se han descrito dos casos independientes de mujeres con SBr en las que el embarazo se complicó con una tormenta eléctrica<sup>15,16</sup>. El primero es el de una paciente que suspendió de forma electiva su tratamiento crónico con amiodarona y requirió utilización de una membrana extracorpórea de oxigenación para estabilizarla, reinicio del tratamiento antiarrítmico y alumbramiento de urgencia del bebé<sup>15</sup>. El segundo fue el caso de una mujer de 22 años, embarazada de 12 semanas y anteriormente sana, que presentó una taquicardia ventricular polimorfa recurrente como primera manifestación del SBr y respondió al tratamiento

intravenoso con isoproterenol y después quinidina<sup>16</sup>. Teniendo en cuenta nuestro escaso conocimiento actual, como se ha comentado antes, parece que el embarazo y la elevación de las hormonas femeninas no debieran comportar un riesgo especialmente elevado en las mujeres con SBr. En consecuencia, los autores de ambos casos especularon con la posibilidad de que sus observaciones respondieran a títulos de testosterona elevados secundarios al aumento en la globulina transportadora de hormonas sexuales inducido por los estrógenos durante el embarazo<sup>15,16</sup>.

Contrariamente a la información previa existente, Rodríguez-Mañero et al describen el curso clínico de 104 mujeres con SBr y un total de 219 embarazos<sup>14</sup>. El estudio, que incluye una de las series más amplias de mujeres con el síndrome, probablemente describe una imagen más realista de los resultados del embarazo en la población con SBr. Sin embargo, antes de extraer conclusiones, conviene mencionar ciertas limitaciones importantes del trabajo. En primer lugar, las pacientes procedían de la base de datos general de SBr y se las incluyó en el estudio basándose en el antecedente de parto previo. Esto introduce un sesgo significativo en la selección de pacientes. Dado que el SBr se diagnosticó en casi todas las pacientes después de años del embarazo (media de edad en el momento del diagnóstico, 43,3 años; media de edad en el momento del primer embarazo, 24,9 años), presumiblemente no se detectó ni se incluyó en el presente trabajo a todas las que pudieran haber sufrido episodios más graves (como MSC) durante el embarazo y antes de que se realizara el diagnóstico de SBr. Además, los datos sobre la evolución del embarazo se obtuvieron mediante entrevistas retrospectivas, con la consiguiente posibilidad de que hubiera información no disponible u olvidada al recordar los eventos, en algunos casos, muchos años después del embarazo.

Teniendo presentes estas importantes limitaciones, el estudio muestra no obstante un curso relativamente benigno del embarazo en las mujeres con SBr. De las 104 mujeres con 219 embarazos, 6 presentaron síncope (un total de 11 episodios de síncope), 2 tuvieron palpitaciones inespecíficas y ninguna sufrió episodios graves como fibrilación ventricular o MSC<sup>14</sup>. No hubo episodios graves en el periodo periparto. Es de destacar que la incidencia de síncope (5,7%) o palpitaciones (2%) descrita en esta serie de SBr no difiere de la tasa real descrita en los embarazos normales. Sin embargo, la presencia de síncope, como posible manifestación de arritmias ventriculares, requiere siempre de una especial atención en pacientes con SBr. El examen detallado de los resultados publicados por Rodríguez-Mañero et al indica que la presencia de síncope durante el embarazo no aportó ningún valor diagnóstico ni pronóstico adicional significativo en esta serie. Las 6 pacientes con síncope durante el embarazo sufrieron también episodios de síncope fuera del contexto del embarazo, por lo que la presencia de síntomas durante el embarazo no mejoró de por sí la capacidad diagnóstica del síndrome. Sin embargo, debe señalarse que en 3 pacientes el primer episodio de síncope tuvo lugar durante el embarazo. No se dispone de información sobre las características de estos episodios, por lo que resulta difícil determinar si podrían haber motivado un estudio cardíaco específico que llevara a un diagnóstico más temprano del síndrome.

La presencia de síncope durante el embarazo tampoco pareció asociarse a una peor evolución clínica. Las 6 pacientes con síncope durante el embarazo presentaron episodios recurrentes después del parto, y a 4 de ellas se les colocó un desfibrilador automático implantable después de una estratificación completa del riesgo. Ninguna sufrió episodios de carácter mayor durante el seguimiento<sup>14</sup>. Aunque los resultados no muestran una implicación pronóstica, la extracción de conclusiones a partir de una población con tan bajo número de episodios debe realizarse con precaución. De hecho, la baja tasa de episodios registrada en las mujeres con SBr ha impedido clásicamente la identificación de marcadores de riesgo en esta población<sup>4</sup>. En consonancia con lo indicado por

datos previos, Rodríguez-Mañero et al señalan que tan solo 2 de las 104 pacientes de su serie recibieron una descarga apropiada del desfibrilador automático implantable durante una media de seguimiento de 298 días, sin que hubiera otros episodios mayores<sup>14</sup>. Sin embargo, dado que el SBr es un trastorno genético y, por lo tanto, está presente presumiblemente desde el nacimiento, a la hora de evaluar el pronóstico se debe tener en cuenta no solo los episodios registrados durante el seguimiento, sino todos los episodios mayores durante la vida del paciente, incluidos los aparecidos antes del diagnóstico. Este concepto es especialmente pertinente en esta serie, ya que el diagnóstico de SBr se realizó mayoritariamente muchos años después del embarazo. Cuatro pacientes sufrieron MSC como primer síntoma de la enfermedad. Una de ellas es también una de las pacientes que después recibió una descarga de desfibrilador automático implantable apropiada durante el seguimiento. Esto corresponde a un total de 5 pacientes con episodios mayores a lo largo de su vida: MSC antes del diagnóstico (n=3), descarga de desfibrilador automático implantable en el seguimiento (n=1) o ambas cosas (n=1). Es importante señalar que las 5 pacientes tuvieron un curso del embarazo sin incidencias.

Rodríguez-Mañero et al aportan también algunos datos sobre el curso prenatal y posnatal de los niños nacidos de madres con SBr, y que son, pues, posibles portadores del síndrome. Esta información puede ser relevante, ya que las canalopatías iónicas pueden subyacer a un porcentaje no desdeñable de abortos o muertes súbitas infantiles<sup>17</sup>. Sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, los autores presentan tan solo una descripción sucinta de los episodios, con un total de 15 abortos en los 234 embarazos y 1 muerte súbita infantil a la edad de 3 meses en los 219 partos de nacidos vivos<sup>14</sup>. El número de abortos no es especialmente distinto del esperado en la población general, mientras que el único episodio de muerte súbita infantil no permite extraer conclusiones definitivas. Sin disponer de otros datos y sin una información genética para confirmar cuántos de estos episodios se produjeron en niños afectados, los resultados deben entenderse como simplemente observacionales. Sin embargo, indican que, cuando menos, la muerte prenatal parece estar dentro de los límites esperados en embarazos ordinarios.

En conclusión, los datos de Rodríguez-Mañero et al indican que las pacientes con SBr pueden negociar el embarazo y el periodo periparto probablemente sin riesgo. Estos resultados parecen concordar con nuestro conocimiento actual, aunque limitado, del papel de las hormonas sexuales en las canalopatías iónicas, según el cual el aumento de las hormonas sexuales femeninas no debería elevar especialmente el riesgo arrítmico en trastornos de repolarización precoz como el SBr. Naturalmente, el embarazo induce cambios importantes aparte de los hormonales, como la activación del sistema simpático y la taquicardia sinusal independiente, que podrían tener un efecto protector en las pacientes con SBr, cuyo fenotipo se sabe que está bajo regulación autonómica y cronotrópica<sup>18</sup>. Nuevamente, es importante señalar que, aunque concuerdan con nuestro entender actual, los resultados de Rodríguez-Mañero et al deben situarse en perspectiva teniendo en cuenta las limitaciones de su trabajo. De hecho, algunos de los resultados, sobre todo como consecuencia de la información incompleta derivada de un estudio retrospectivo, dejan abierta la posibilidad a otras interpretaciones. Rodríguez-Mañero et al describen una tasa de pacientes sintomáticas relativamente baja (5,7%), situada en la franja esperada para los embarazos normales. Sin embargo, dado que las mujeres con un SBr suelen estar asintomáticas durante toda su vida, y teniendo en cuenta que el embarazo dura tan solo 9 meses, podría tratarse de una tasa de episodios no tan baja si no todos los episodios de síncope fueran neuromediados. Teniendo en cuenta esta y otras limitaciones

importantes del estudio, tal como antes se ha comentado, en especial las relativas al sesgo de selección de las pacientes, parece justificada una validación prospectiva de los resultados de Rodríguez-Mañero et al antes de extraer conclusiones definitivas. Esta validación debería basarse a poder ser en el reclutamiento de una cohorte de mujeres con SBr, incluidos casos probando y casos identificados durante el estudio familiar, y en la obtención prospectiva de una información detallada sobre los síntomas (con datos exhaustivos sobre las características y el número de episodios de síncope) y las posibles fluctuaciones del ECG durante los periodos de embarazo y posparto. Mientras tanto, el estudio de Rodríguez-Mañero et al aporta datos iniciales que apuntan a un curso general benigno del embarazo y del periodo periparto en las mujeres con SBr, un importante mensaje que transmitir a nuestras pacientes en edad fértil.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1297-315.
- Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, Castelletti S, Giudicessi JR, Torchio M, et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1410-8.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. Circulation. 1999;100:1660-6.
- Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berrueto A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1567-73.
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation. 2010;121:635-43.
- Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Pérez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. Circulation. 2002;106:2004-11.
- Barajas-Martinez H, Haufe V, Chamberland C, Roy MJ, Fecteau MH, Cordeiro JM, et al. Larger dispersion of INa in female dog ventricle as a mechanism for gender-specific incidence of cardiac arrhythmias. Cardiovasc Res. 2009;81:82-9.
- James AF, Choisy SpCM, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. Prog Biophys Mol Biol. 2007;94:265-319.
- Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, Danilo Jr P, Rosen MR. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)-blocking drugs. Circulation. 2001;103:2207-12.
- Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, Nagano Y, Teshima Y, Yufu K, et al. Gender differences in the ST segment: effect of androgen-deprivation therapy and possible role of testosterone. Circ J. 2010;74:2448-54.
- Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yan K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. Pacing Clin Electrophysiol. 2003;26:1551-3.
- Yamaki M, Sato N, Okada M, Fujita S, Go K, Sakamoto N, et al. A case of Brugada syndrome in which diurnal ECG changes were associated with circadian rhythms of sex hormones. Int Heart J. 2009;50:669-76.
- Song M, Helguera G, Eghbali M, Zhu N, Zarei MM, Olcese R, et al. Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. J Biol Chem. 2001;276:31883-90.
- Rodríguez-Mañero M, Casado-Arroyo R, Sarkozy A, Leysen E, Sieira JA, Namdar M, et al. Trascendencia clínica del embarazo en el síndrome de Brugada. Rev Esp Cardiol. 2014;67:176-80.
- Pagel PS, Lilly RE, Nicolosi AC. Use of ECMO to temporize circulatory instability during severe Brugada electrical storm. Ann Thorac Surg. 2009;88:982-3.
- Sharif-Kazemi MB, Emkanjoo Z, Tavoosi A, Kafi M, Kheirkhah J, Alizadeh A, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. Pacing Clin Electrophysiol. 2011;34:e18-21.
- Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: Do ion channels play a role? Heart Rhythm. 2009;6:272-8.
- Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15:667-73.