

Artículo original

Trascendencia clínica del embarazo en el síndrome de Brugada

Moisés Rodríguez-Mañero*, Rubén Casado-Arroyo, Andrea Sarkozy, Eva Leysen, Juan Antonio Sieira, Mehdi Namdar, Gulio Conte, Moisés Levinstein, Gian-Battista Chierchia, Carlo de Asmundis y Pedro Brugada

Heart Rhythm Management Center, University Hospital Brussels-UZB, Bruselas, Bélgica

Historia del artículo:

Recibido el 27 de febrero de 2013

Aceptado el 17 de junio de 2013

On-line el 14 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Síndrome de Brugada

Embarazo

Síndrome de muerte súbita infantil

Síndrome de muerte súbita inesperada

RESUMEN

Introducción y objetivos: Se sabe poco sobre los riesgos y los resultados del embarazo en mujeres con síndrome de Brugada. Por lo tanto, se evalúa la influencia del embarazo en pacientes con síndrome de Brugada.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de todas las embarazadas con síndrome de Brugada. Se incluyó a 104 mujeres con un total de 219 partos.

Resultados: Hubo 15 abortos espontáneos; 1 niño falleció súbitamente durante la noche 3 meses después del nacimiento; 6 embarazadas refirieron haber sufrido al menos un síncope durante el embarazo; en ninguna de las 3 mujeres a las que se implantó un desfibrilador automático implantable antes del embarazo se registraron episodios arrítmicos; 4 pacientes con antecedente de muerte súbita cardíaca recuperada no sufrieron evento alguno durante el embarazo. De las 24 pacientes que habían sufrido síncope cuando no estaban embarazadas, 18 se mantuvieron asintomáticas y 6 sufrieron síncope durante el embarazo. Durante el seguimiento (media, 298,9 días; intervalo de confianza del 95%, 289,6–308,2) 2 mujeres recibieron descargas apropiadas.

Conclusiones: En este estudio unicéntrico y retrospectivo, los eventos graves no fueron más frecuentes durante el embarazo y el periodo periparto en las mujeres con síndrome de Brugada. La aparición de síncope durante el embarazo no se asoció a una peor evolución en los periodos periparto y posparto ni durante el seguimiento. La tasa descrita de abortos espontáneos y muerte súbita infantil deberá investigarse en nuevos estudios para confirmar o descartar su asociación con el síndrome de Brugada.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The Clinical Significance of Pregnancy in Brugada Syndrome

ABSTRACT

Introduction and objectives: Little is known about the risks and outcomes of pregnancy in women with Brugada syndrome. We therefore evaluated pregnancy outcomes and the influence of pregnancy in patients with Brugada syndrome.

Methods: A retrospective analysis was performed in all pregnant women with Brugada syndrome. We included 104 women with a total of 219 deliveries.

Results: There were 15 spontaneous abortions. One infant died suddenly during the night 3 months after birth. Six pregnant women reported they had experienced at least 1 syncope during the pregnancy. Of the 3 women who received an implantable cardioverter-defibrillator before the pregnancy, none received arrhythmia episodes. There were no events during the pregnancy in 4 patients with a previously aborted sudden cardiac death. Of 24 patients with syncope when not pregnant, 18 were asymptomatic and 6 experienced a recurrent syncope during the pregnancy. During the follow-up (mean follow-up 298.9 days; 95% confidence interval, 289.6–308.2), 2 women received appropriate shocks.

Conclusions: In this retrospective, single-center study, serious events were not more frequent during pregnancy and the peripartum period in women with Brugada syndrome. The occurrence of syncope during pregnancy was not associated with a worst outcome in the peri- and postpartum periods or during follow-up. The reported rate of miscarriage and sudden infant death will require further studies to confirm or rule out its association with Brugada syndrome.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Brugada syndrome

Pregnancy

Sudden infant death syndrome

Sudden unexpected death syndrome

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.09.023>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:165–7.

* Autor para correspondencia: Heart Rhythm Management Centre Brussels-VUB, Laarbeeklaan 101, 1090 Bruselas, Bélgica.

Correo electrónico: moirmanero@gmail.com (M. Rodríguez-Mañero).

Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable
 ECG: electrocardiograma
 EEF: estudio electrofisiológico
 MSC: muerte súbita cardíaca
 SB: síndrome de Brugada
 SMSI: síndrome de muerte súbita infantil

INTRODUCCIÓN

La diferencia asociada al sexo en la expresión fenotípica del síndrome de Brugada (SB) es más pronunciada que en ningún otro síndrome arrítmico de transmisión autosómica^{1,2}. El fundamento de esta intrigante distinción asociada al sexo no se conoce por completo. Las posibles explicaciones son diferencias intrínsecas al sexo en las corrientes iónicas e influencias hormonales. Dada esta influencia hormonal, el embarazo es una situación especial en la vida de las mujeres con SB. Hasta la fecha, no se dispone de datos para esclarecer el papel de los cambios hormonales secundarios al embarazo en cuanto a la evolución clínica de esta población. Sí se ha publicado un caso aislado de tormenta arrítmica en una embarazada con SB, y se postuló que el embarazo podría haber sido factor desencadenante de la tormenta eléctrica³. El objetivo de este estudio es evaluar la frecuencia de los eventos clínicos durante el embarazo y el periodo periparto.

MÉTODOS

Población en estudio

En el presente estudio se incluyó a pacientes consecutivas de nuestra base de datos que cumplían los siguientes criterios de inclusión: sexo femenino, edad entre 18 y 65 años, electrocardiograma (ECG) con SB de tipo 1 «en ensenada», espontáneo o inducido por fármacos antiarrítmicos de clase I, y antecedentes de partos previos. Se contactó mediante entrevista telefónica con las pacientes que no recibían seguimiento en nuestro centro. Durante la entrevista, se evaluaron varios factores: el número de partos, espontáneos o por cesárea, el número de abortos espontáneos, los posibles eventos arrítmicos durante el embarazo (síncope, arritmias o muerte súbita cardíaca [MSC]) y el estado del recién nacido (niño sano, muerte súbita infantil).

Se definió a los probandos como la primera paciente de una familia con SB a la que se diagnosticara un patrón de ECG de Brugada de tipo 1. El diagnóstico de SB se basó en las recomendaciones de los informes de consenso de Brugada^{4,5} con las modificaciones recientes^{6,7}. El síncope se definió como una pérdida de conocimiento transitoria y de inicio y final bruscos.

Todas las pacientes incluidas dieron su consentimiento informado. El Comité de Ética del UZ Brussels (Bruselas, Bélgica) aprobó el protocolo del estudio. La base de datos considerada para los fines de este estudio se evaluó en agosto de 2012.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan en forma de media \pm desviación estándar o mediana. Las diferencias estadísticas se evaluaron con la prueba de la χ^2 para las variables discretas y la prueba de la t de Student para las variables continuas (expresadas en forma de media \pm desviación estándar). Se calcularon las tasas de eventos acumulativas con el método de Kaplan-Meier. Se consideró

estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todas las estadísticas se realizaron medianet el programa informático SPSS v19 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a un total de 104 mujeres (pertenecientes a 79 familias) con un total de 219 partos, a partir de la base de datos original formada por un total de 611 sujetos (de 1995 a 2012); 2 gestantes aún seguían embarazadas en el momento de la entrevista, por lo que se las excluyó del análisis. Se perdió del seguimiento a 1 paciente; a 5 pacientes se les había diagnosticado un SB antes del embarazo y al resto de la muestra, después.

La media de edad de la muestra en el momento del diagnóstico del SB era $43 \pm 12,9$ años. Eran probandos 29 mujeres. En total, 66 tenían antecedentes familiares de MSC (tabla 1). La media de edad en el momento del primer síntoma fue $42 \pm 12,7$ años. Se clasificó a 59 pacientes como asintomáticas, mientras que 24 ya habían tenido un síncope y en 4 la MSC recuperada fue la primera manifestación de la enfermedad. El ECG basal mostró un patrón de SB de tipo 1 espontáneo en 7 pacientes, un patrón normal en 58 y un patrón de tipos 2 y 3 en 39 mujeres. Se realizó estudio electrofisiológico (EEF) a 86. Se indujo arritmia ventricular sostenida a 7 pacientes del estudio. Se implantó un desfibrilador automático implantable (DAI) a 27 pacientes; las razones del implante fueron varias, pero puede resumirse de la siguiente forma: MSC recuperada (4 mujeres), antecedentes de síncope (20 pacientes, 4 de ellas con un EEF positivo) y EEF positivo en pacientes con prueba de ajmalina positiva (3 pacientes). La media de edad era $25 \pm 2,9$ años en el primer parto, $27 \pm 3,4$ años en el segundo, $31 \pm 3,1$ años en el tercero y 28 ± 16 años en el cuarto. Hubo 5 pacientes con 4 partos, 2 pacientes con 5 partos y 1 paciente con 6. A 13 mujeres se les practicó cesárea y en los demás casos el parto fue por vía vaginal.

Eventos clínicos durante el embarazo

Durante el embarazo hubo 15 abortos espontáneos en 10 pacientes (5 con 2 abortos espontáneos y 5 con 1) (tabla 2). Este

Tabla 1

Características basales de la población incluida en el estudio

Pacientes	104
Edad (años)	$43,3 \pm 12,9$
Probandos	29 (27,8)
Antecedentes familiares de MSC	66 (63,4)
SCN5A positivo	14 (13,4)
Asintomático	59 (56,7)
Síncope previo	24 (23,1)
MSC recuperada	4
Palpitaciones-presíncope	17 (16,3)
Edad al primer síntoma (años)	$42,8 \pm 12,8$
Estudio de EEF	86 (82,6)
Inducción de TV/FV en la EEF	7 (6,7)
Implante de DAI	27 (26)
ECG tipo I basal	7 (6,7)
Intervalo PR (ms)	$163,4 \pm 27,2$
Intervalo QRS (ms)	$92,1 \pm 17,8$
QTc V1 (ms)	$393,7 \pm 37,5$
QTc derivación II (ms)	$404,9 \pm 27,4$

DAI: desfibrilador cardíaco implantable; ECG: electrocardiograma; EEF: estudio electrofisiológico; FV: fibrilación ventricular; MSC: muerte súbita cardíaca; TV: taquicardia ventricular.

Los datos expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

Tabla 2

Descripción de los partos y los eventos durante el embarazo en la muestra del estudio

Número de partos	212
Abortos espontáneos	15
Edad al primer parto (años)	24,9 ± 3,9
Cesáreas	13
Parto vaginal	175
Eventos	13
Síncopes	11
Taquicardia	2
MSC	0
MSI	1

MSC muerte súbita cardiaca; MSI: muerte súbita infantil.

Los datos expresan n o media ± desviación estándar.

subgrupo no mostró diferencias en las características clínicas respecto a las de las pacientes sin abortos espontáneos (tabla 3). Dos pacientes refirieron una taquicardia recurrente, pero sin documentarla mediante ECG. Seis mujeres refirieron al menos un síncope durante el embarazo (en 2 de ellas, el síncope se reprodujo en los embarazos posteriores, con un total de 11 episodios); en 3 mujeres, el primer síncope se produjo durante el periodo de estudio.

Ninguna de las portadoras de DAI antes del embarazo (n = 3) recibió tratamiento del DAI durante el periodo de estudio. Las pacientes que habían tenido una MSC recuperada antes del embarazo no presentaron eventos durante este. En cambio, de las 24 mujeres con síncope fuera del contexto del embarazo, 18 se mantuvieron asintomáticas durante este. Las pacientes con una prueba genética positiva (SCN5A) (n = 14) no tuvieron más síncope antes o durante el parto (p > 0,7). No se registró ningún acontecimiento adverso grave durante el periodo periparto. Un niño falleció súbitamente durante la noche 3 meses después del nacimiento.

Seguimiento

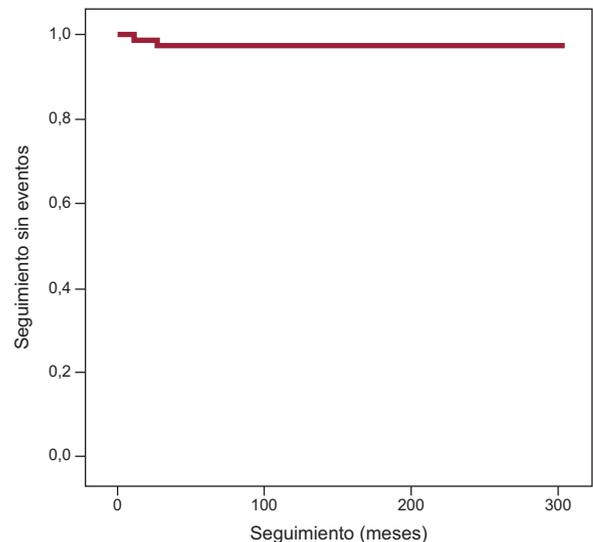
Durante el seguimiento (media, 298,9 días; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 289,6-308,2 días), 2 mujeres recibieron al menos una descarga apropiada. Una paciente recibió una descarga 11 meses después de la implantación del DAI y la otra, a los 26,9 meses (la primera paciente tenía resultado positivo en el EEF; en la segunda no se realizó una EEF, ya que había sido reanimada de una MSC). En ambos casos, el embarazo evolucionó satisfactoriamente, sin que se produjeran eventos durante este, y el resultado fetal fue normal. En una tercera paciente, se registraron

Tabla 3

Características basales de las pacientes con síndrome de Brugada según la presencia o ausencia de abortos espontáneos

	Abortos espontáneos (n = 10)	Sin abortos (n = 94)	p
Pacientes (n)	15	219	
Edad al primer parto (años)	25	25	0,8
Síncope (n)	4	17	0,2
MSC (n)	0	4	0,4
Antecedentes familiares de MSC (n)	7	59	0,6
Tipo 1 basal (n)	1	6	0,6
Implante de DAI (%)	3	23	0,9
Prueba genética positiva (n)	0	14	0,4

DAI: desfibrilador automático implantable; MSC: muerte súbita cardiaca.



Pacientes, n	104	66	40	14	4	3	0
Eventos, n	0	2	2	2	2	2	2

Figura. Análisis de Kaplan-Meier de los eventos cardiacos en el seguimiento, definidos como muerte súbita cardiaca o fibrilación ventricular documentada en mujeres con antecedentes de partos previos (esta tasa de eventos hace referencia al seguimiento en meses tras el diagnóstico del síndrome de Brugada y no tras el periodo de embarazo).

episodios de taquicardia ventricular no sostenida en el DAI. La supervivencia libre de eventos a los 3 años fue del 97,6% (figura) (esta tasa de eventos corresponde al seguimiento en meses tras el diagnóstico de SB, y no al periodo de embarazo). Dos pacientes sufrieron fibrilación auricular durante el seguimiento.

De las 6 pacientes con síncope durante el embarazo, 1 continuó sufriendo episodios recurrentes después del parto. Se realizó una prueba de ajmalina que desenmascaró un SB con ECG de tipo 1. En el EEF, se indujo una fibrilación ventricular y luego se implantó un DAI. La paciente no tuvo nuevos episodios y no se registró ningún evento en el DAI. Cuatro pacientes continuaron sufriendo síncope después del parto. Estas pacientes tenían antecedentes familiares de MSC. A 3 de ellas se les implantó un DAI. La sexta paciente, que era familiar de una paciente con SB y prueba de ajmalina positiva, sufrió también un síncope después del parto pero, dado el perfil vasovagal, no se le implantó un DAI. No se documentaron eventos durante el seguimiento a largo plazo.

Siete pacientes recibieron descargas inapropiadas (a causa de fractura del electrodo o fibrilación auricular rápida) y en 1 paciente fue preciso retirar el DAI debido a infección del electrodo.

DISCUSIÓN

En este estudio unicéntrico y retrospectivo en el que se incluyó a 104 mujeres con SB y partos previos, hubo 15 abortos espontáneos en 10 mujeres, 6 presentaron síncope recurrentes durante el embarazo, no se registraron eventos graves durante el periodo periparto y hubo una muerte súbita de un niño a la edad de 3 meses. El embarazo tuvo un desenlace satisfactorio, sin que se observaran alteraciones notables en las pacientes a las que se había implantado un DAI antes del parto. Finalmente, la tasa de ausencia de eventos a los 3 años del diagnóstico de SB fue del 97,6 ± 1,7%.

El síndrome de bloqueo de rama derecha del haz, elevación del segmento y MSC, conocido como SB, fue descrito por primera vez en 1992 como un nuevo síndrome clínico y electrocardiográfico que comportaba susceptibilidad a las arritmias ventriculares y MSC en pacientes sin cardiopatía estructural aparente⁸. Cabe destacar

que la diferencia asociada al sexo en la expresión fenotípica del síndrome es más pronunciada que en cualquier otro síndrome arritmico de transmisión autosómica, y que la manifestación del síndrome clínico se observa con una frecuencia 10 veces superior en los varones que en las mujeres^{9,10}.

El fundamento de esta intrigante distinción asociada al sexo no se conoce por completo. Las mutaciones específicas presentes parecen tener menor relevancia, puesto que pacientes con y sin mutaciones del *SCN5A* identificadas presentan un predominio similar del sexo masculino^{11,12}. Otras hipótesis y explicaciones son las diferencias intrínsecas al sexo en las corrientes iónicas y las influencias hormonales. Por lo que se refiere a las primeras, Di Diego et al¹ aportaron una perspectiva respecto al fundamento celular e iónico de las diferencias asociadas al sexo, y demostraron que la I_{to} más prominente en los varones es un factor que subyace a su predisposición a presentar el fenotipo de Brugada. Estos autores describieron diferencias claras en la densidad de I_{to} y la cinética de inactivación en células epicárdicas del ventrículo derecho aisladas de corazones de perro macho frente a los de hembra. En cambio, se ha señalado también que los efectos hormonales pueden desempeñar un papel en las diferencias fenotípicas entre los sexos. De igual modo, se ha descrito la desaparición del patrón de ECG tipo I tras la castración aplicada por cáncer de próstata a pacientes con SB¹³. Además, las concentraciones de testosterona parecen ser significativamente mayores en los varones con SB que en los sujetos del grupo control¹⁴. Algunos estudios experimentales indican que las hormonas podrían ejercer su efecto modificando las corrientes iónicas^{15,16}. Así, los estrógenos inhiben la expresión del *Kv4.3* —el gen que codifica la I_{to} — y dan lugar a una reducción de I_{to} y una escotadura de fase 1 superficial. Por el contrario, la testosterona potencia las corrientes de salida (*IKr*, *IKs* e *IK1*) y reduce la corriente de entrada (*ICa-L*), con lo que la escotadura de fase 1 es más profunda^{14,17}. En un estudio experimental, se ha demostrado que el *Kv4.3* sufre una regulación negativa que da lugar a reducción de I_{to} en el miometrio de la rata al final de la gestación, como consecuencia de una elevación de las concentraciones de estrógenos¹⁶.

Dada esta influencia hormonal, el embarazo es una situación especial en la vida de las mujeres con SB. Hasta la fecha, no se han presentado estudios realizados en esta población con SB. Sharif-Kazemi et al³ describieron un caso de SB identificado durante el embarazo de una mujer joven que sufrió una tormenta eléctrica como primera manifestación. Los autores plantearon la hipótesis de que las concentraciones hormonales elevadas en el embarazo podrían ser un factor desencadenante de la tormenta eléctrica en algunos casos. Ambardekar et al¹⁸ apuntaron que la elevación de las concentraciones de testosterona durante el embarazo atribuible a los aumentos inducidos por los estrógenos en la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales podría desempeñar un papel. En nuestro estudio, 6 mujeres presentaron síncope recurrentes durante el embarazo y ninguna sufrió eventos graves durante el parto.

El síncope es uno de los marcadores de riesgo más importantes en los pacientes con SB. No obstante, carece de especificidad, lo que puede deberse a diversas razones, como deterioro del equilibrio del sistema nervioso autónomo, bradicardia sinusal, anomalías de la conducción senoauricular, intervalo hisioventricular prolongado, bloqueo auriculoventricular, taquicardia de reentrada del nódulo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia ventricular polimórfica. Durante el embarazo, el síncope es una de las manifestaciones más frecuentes, junto con palpitaciones, mareos y presíncope¹⁹. Sin embargo, la causa del síncope durante el embarazo continúa sin estar clara en la mayor parte de los casos. Shotan et al¹⁹ no pudieron demostrar una asociación positiva entre los síntomas y la actividad ectópica en su estudio realizado en 110 pacientes embarazadas consecutivas sin signos de cardiopatía remitidas para estudio debido a clínica de palpitaciones, mareo y

síncope. La presencia de arritmias pudo documentarse tan solo en el 10% de los episodios sintomáticos. En la presente cohorte, el síncope no se asoció a complicaciones durante el embarazo o eventos en el seguimiento. Sin embargo, hasta la fecha el antecedente de un síncope se considera indicador de riesgo alto de futuras arritmias ventriculares en los pacientes con SB, por lo que se debe tener en cuenta en la estratificación del riesgo.

La tasa de pérdidas del embarazo fue de un 8-15% de los embarazos con diagnóstico clínico²⁰. Estos porcentajes concuerdan con los datos presentados aquí. No obstante, dado el perfil específico de la población en estudio y puesto que aproximadamente el 50% de las pérdidas tempranas del embarazo se deben a anomalías cromosómicas²¹, las formas poco habituales de diferentes canalopatías con manifestaciones extremadamente graves durante los primeros meses de embarazo podrían ser una causa plausible de abortos espontáneos.

En las pacientes con SB portadoras de un DAI, no se han descrito problemas importantes durante el embarazo ni durante el periodo periparto. Aunque Schuler et al²² describieron una tasa de complicaciones considerable en las embarazadas con cardiopatía y un DAI, Natale et al²³ no observaron aumento alguno de las complicaciones del dispositivo o el tratamiento, ni tampoco un incremento en el número de descargas que recibieron las mujeres en comparación con lo observado antes de la concepción²³. Nuestros datos (aunque se basan tan solo en 3 mujeres portadoras de un DAI antes del embarazo) indican que las mujeres con SB portadoras de DAI evolucionan satisfactoriamente durante la fase del embarazo. Nosotros adoptamos sistemáticamente algunas precauciones en este contexto particular. Durante el embarazo, la frecuencia cardiaca aumenta un 25%; por consiguiente, no es infrecuente la taquicardia sinusal, sobre todo en el tercer trimestre²⁴. Por esta razón en nuestro centro, 1 mes antes de la fecha esperada del parto, se programa la detección de fibrilación ventricular a 230 lpm. En las cesáreas programadas, se dispuso previamente el acceso rápido a un programador de DAI, así como supervisión cardiológica.

Por lo que respecta al estado de los niños, hubo 1 muerte súbita 3 meses después del nacimiento. Es importante señalar que con diferentes canalopatías, como el SB²⁵ y el síndrome de QT largo²⁶, se han descrito algunos casos de muerte súbita en niños incluso en los primeros meses de vida cuando estas canalopatías se han diagnosticado erróneamente como casos de síndrome de muerte súbita infantil (SMSI). En 1998, Schwartz et al²⁶ presentaron los resultados de un estudio prospectivo de 19 años de duración con más de 34.000 recién nacidos en los que se obtuvo un ECG en el tercer o cuarto día de vida. Estos autores observaron que el 50% de los niños que fallecían por SMSI tenían un intervalo QT largo corregido según la frecuencia cardiaca (QTc). El SB se ha asociado también al SMSI pero, posiblemente a causa del carácter intermitente del patrón electrocardiográfico, el diagnóstico correcto puede resultar difícil. En la descripción inicial del SB, 3 de los 8 pacientes eran niños⁸. Priori et al²⁵ presentaron los casos de 5 niños de la misma familia que fallecieron tras parada cardiaca inexplicada: 2 de ellos habían sido clasificados previamente como SMSI. El SB se sospechó a causa de la manifestación transitoria del patrón electrocardiográfico típico en uno de los niños. Posteriormente, una mutación en el canal de sodio cardiaco confirmó el diagnóstico de SB, lo cual indica que esta enfermedad puede ser la causa de la muerte súbita de los niños. Que nosotros sepamos, no se ha descrito la tasa de SMSI en una serie de pacientes con SB relacionados y, aunque se basa en un pequeño número de casos, creemos que este tema merece un estudio más detallado para confirmar o descartar su posible asociación con el SB.

Por último, la supervivencia libre de eventos a los 3 años del diagnóstico de SB fue del 97,6%, en consonancia con datos publicados anteriormente¹⁰. Aunque el objetivo de este estudio no es comparar la tasa de eventos en varones y mujeres, esta

frecuencia parece ser inferior durante el seguimiento de las mujeres, en comparación con lo descrito de los varones²⁷.

Resumiendo, el embarazo es una situación especial para las mujeres con SB. El parto espontáneo parece seguro en esta población, incluso para las pacientes a las que se ha implantado previamente un DAI. Serán necesarias nuevos estudios sobre los abortos espontáneos y el SMSI para determinar si estos eventos están relacionados con la enfermedad. De igual modo, el tratamiento de estas pacientes conlleva consideraciones especiales que se debe tener en cuenta para asegurar un resultado materno y fetal favorable.

Limitaciones

Se debe interpretar los resultados de este estudio teniendo en cuenta sus posibles limitaciones. En primer lugar, una limitación importante es el criterio de inclusión de un parto previo, que podría haber introducido un sesgo en los resultados, puesto que no se habría incluido en el grupo de estudio a las mujeres embarazadas con SB y muerte súbita durante el embarazo. En consecuencia, las arritmias ventriculares mortales pueden estar infrarrepresentadas en esta serie. En segundo lugar, el estudio tiene la limitación obvia de ser retrospectivo. Sin embargo, es importante señalar que se contactó con todas las pacientes excepto una y se verificó su estado actual, de manera que se eliminó el sesgo introducido por la pérdida de seguimiento de pacientes.

Otra limitación es que la población en estudio puede haberse visto influida por el sesgo de remisión, ya que nuestro hospital es un centro de referencia al que se remite a pacientes con SB. Nuestra unidad puede atender a un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de SB superior al de los probandos en comparación con otras unidades. Sin embargo, no creemos que esta posibilidad modifique las conclusiones de este estudio.

La presencia de antecedentes familiares de MSC es a veces difícil de valorar, y ocasionalmente se basa en los recuerdos de los pacientes en vez de en un informe médico, y ello podría haber introducido un sesgo con una tendencia a sobrestimar la percepción de muerte súbita atribuible a causa cardíaca.

Por último, dado que se contactó con algunas pacientes muchos años después del embarazo, algunos detalles (eventos ocurridos durante el embarazo y síncope) podrían haberse olvidado; esta fue la principal razón de que se excluyera de la base de datos a las pacientes de más de 65 años.

CONCLUSIONES

En este estudio unicéntrico y retrospectivo, los eventos graves no fueron más frecuentes durante el embarazo y el periodo periparto en las mujeres con SB. La aparición de síncope durante el embarazo no se asoció a peor evolución en los periodos periparto y posparto ni durante el seguimiento. La tasa descrita de abortos espontáneos y muerte súbita infantil requerirá nuevos estudios para confirmar o descartar su asociación con el SB.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Rodríguez-Mañero recibió una subvención posresidencia para investigación internacional de la *European Heart Rhythm Association (EHRA Training Fellowship)*.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1297-315.
- Sharif-Kazemi MB, Emkanjoo Z, Tavosi A, Kafi M, Kheirkhah J, Alizadeh A, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:18-21.
- Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation*. 2002;106:2514-9.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Heart Rhythm*. 2005;2:429-40.
- Richter S, Sarkozy A, Paparella G, Henkens S, Boussy T, Chierchia GB, et al. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur Heart J*. 2010;31:1357-64.
- Richter S, Sarkozy A, Veltmann C, Chierchia GB, Boussy T, Wolpert C, et al. Variability of the diagnostic ECG pattern in an ICD patient population with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:69-75.
- 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;20:1391-6.
- Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J. The Brugada syndrome. *Armonk Futura*. 1999;1-99.
- 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.
- Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: Electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:350-6.
- Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satom K, Suyama K, Takashi K, et al. Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol*. 2007;100:649-55.
- 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.
- Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:415-21.
- Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation*. 2005;112:1701-10.
- 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.
- Van Der Heyden MA, Wijnhoven TJ, Opthof T. Molecular aspects of adrenergic modulation of the transient outward current. *Cardiovasc Res*. 2006;71:430-42.
- Ambardekar AV, Lewkowicz L, Krantz MJ. Mastitis unmasks Brugada syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;132:94-6.
- Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, Johnson JV, Elkayam U. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol*. 1997;79:1061-4.
- Prine LW, MacNaughton H. Office management of early pregnancy loss. *Am Fam Physician*. 2011;84:75-82.
- Alberman ED, Creasy MR. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. *J Med Genet*. 1977;14:313-5.
- Schuler PK, Herrey A, Wade A, Brooks R, Peebles D, Lambiase P, et al. Pregnancy outcome and management of women with an implantable cardioverter defibrillator: a single centre experience. *Europace*. 2012;12:1740-5.
- Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation*. 1997;96:2808-12.
- Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol*. 2003;88:129-33.
- Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*. 2000;355:808-9.
- Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Strambadiale M, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2000;343:262-7.
- Gehi A, Duong T, Metz L, Gomes J, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:577-83.