

Evolución histórica de los fundamentos genéticos de la fibrilación auricular.

Historical evolution of the genetic foundations of atrial fibrillation.

Luis Gómez Peña,^I Raquel Rojas Bruzón,^{II} Sara Liz Ricardo Suárez,^{III} Ivonne de la Caridad Rocha Cisneros,^{IV} Yago Sampaio Rosa,^V Layene Franco de Souza.^{VI}

Resumen

El basamento genético de la fibrilación auricular como parte de las enfermedades crónicas no transmisibles fue reconocido desde 1943, cuando Wolff lo describió por vez primera. El objetivo del presente trabajo fue actualizar a la comunidad científica en la evolución histórica de los fundamentos genéticos de la fibrilación auricular. La estrategia de búsqueda de la información se realizó a través de la consulta de Pubmed, Hinari, Lilacs y Ebsco. Se encontraron 220 artículos y fueron seleccionadas 34 referencias publicadas entre los años 2002 – 2017. Se realizó una periodización por etapas, según el aporte teórico que estratifica los fundamentos genéticos de la fibrilación auricular en tres etapas, una relacionada con la identificación de las bases genéticas de la enfermedad en 1943, una segunda etapa relacionada con el patrón de herencia autosómico dominante, los canales de potasio, el polimorfismo y una tercera etapa relacionada con los biomarcadores heredables. La fibrilación auricular está relacionada con un patrón de carácter familiar monogénico y otro de carácter no familiar multifactorial. Las alteraciones en la función del canal de potasio, resultan en una disminución del potencial de acción y favorecen el proceso de reentrada. Los antecedentes genéticos de la enfermedad están asociados a biomarcadores heredables como la tensión arterial, la talla alta y la obesidad.

Palabras clave: Fibrilación auricular, genética, enfermedades crónicas.

Abstract

The genetic basis of atrial fibrillation as part of the chronic diseases was recognized since 1943 when Wolff described it for the first time. The aim of this research was to update the scientific community on the historical evolution of the genetic foundations of atrial fibrillation. The search strategy for the information was carried out through Pubmed, Hinari, Lilacs and Ebsco queries. 220 articles were found and 34 references published between the years 2002 - 2017 were selected. The periodization was carried out in stages, a theoretical contribution that stratifies the genetic foundations of atrial fibrillation in three stages, one related to the identification of the genetic bases of the disease in 1943, a second stage related to the pattern of autosomal dominant inheritance, potassium channels, polymorphism and a third stage related to heritable biomarkers. Atrial fibrillation is related to a monogenic familial pattern and a non-familial multifactorial pattern. Alterations in the function of the potassium channel result from a decrease in the action potential and favor the reentry process. The genetic background of the disease is associated with heritable biomarkers such as blood pressure, height and obesity.

Keywords: Atrial fibrillation, genetics, chronic diseases.

^I Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Titular. Universidad Privada "Franz Tamayo" Facultad de Ciencias de la Salud Carrera de Medicina. Bolivia. E-mail: drgomezluis14@gmail.com

^{II} Especialista de Segundo Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. Doctora en Ciencias Médicas. Master en Urgencias Médicas. Profesora Auxiliar.

^{III} Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesora Instructora.

^{IV} Licenciada en Enfermería. Máster en Longevidad Satisfactoria.

^{V,VI} Estudiante de Internado de la Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Universidad Privada "Franz Tamayo", Bolivia.

Introducción

Las enfermedades genéticas son causadas por diferentes alteraciones del genoma. Por lo general, son graves, crónicas, multisistémicas y afectan la vida y la reproducción. Para su estudio se clasifican en enfermedades génicas o monogénicas, cromosómicas y multifactoriales.¹ Toda la información genética está contenida en la molécula de ácido desoxiribonucleico (ADN), almacenada en 23 pares de cromosomas y está formada por cuatro tipos de nucleótidos, que se repiten hasta tres mil millones.²

Los genes contienen información para sintetizar las proteínas, una mutación puede originar una proteína defectuosa; si ocurre en el ADN de una célula germinal causará una enfermedad hereditaria. Determinadas variaciones en un lugar del ADN, no producen enfermedad, pero alteran la respuesta del individuo a las mismas, al producir variaciones en la predisposición, evolución y respuesta terapéutica. Actualmente los estudios se están extendiendo a la identificación de factores genéticos modificadores que son capaces de aumentar o disminuir el riesgo de sufrir arritmias. Entre estos factores que alteran la predisposición, se encuentran los polimorfismos. Los polimorfismos son pequeñas variaciones en el ADN que a diferencia de las mutaciones no causan enfermedades, pero pueden alterar la respuesta a las mismas.²

Existen enfermedades cardíacas hereditarias con o sin cardiopatía estructural, que predisponen a arritmias y muerte súbita, generalmente constituyen defectos genéticos que afectan a tres grandes familias de proteínas: contráctiles, del citoesqueleto y las que conforman los canales iónicos. Estas últimas son las llamadas canalopatías y se incluyen dentro de las enfermedades hereditarias monogénicas. Los canales iónicos son proteínas transmembrana que permiten el paso de iones dentro y fuera del miocardiocito originando el potencial de acción, cada proteína es codificada en un gen específico. Una mutación origina una síntesis anormal del canal, lo que altera la función ya sea ganancia o disminución.²

Las enfermedades que afectan a los canales iónicos, no se acompañan de alteraciones cardíacas estructurales detectables mediante los métodos usados convencionalmente y su primera manifestación suele ser la muerte súbita. La prueba genética diagnóstica ideal sería aquella poco costosa, que proporcionara un diagnóstico definitivo, que ayudara a predecir el pronóstico y orientara a seleccionar el tratamiento.²

Desde la perspectiva de mantenimiento del ritmo sinusal, es útil la clasificación de la fibrilación auricular en las variantes paroxística, persistente y permanente. El patrón paroxístico se define como los episodios

recurrentes de fibrilación auricular que duran menos de siete días y regresan al ritmo sinusal de manera espontánea. Cuando dura más de siete días y/o se necesita una intervención con drogas antiarrítmicas se considera persistente. La fibrilación auricular permanente, normalmente incluye a pacientes que han permanecido en fibrilación auricular por más de un año y en quien todas las intervenciones no han permitido llevar al paciente al ritmo sinusal normal.^{3,4} La fibrilación auricular familiar, definida como fibrilación auricular aislada presente en una familia, es más frecuente de lo que se pensaba anteriormente, pero debe ser diferenciada de la fibrilación auricular secundaria a otras causas genéticas como las miocardiopatías familiares.⁵ El curso de la enfermedad cuando es de origen familiar es generalmente impredecible, debido a una compleja interacción entre factores genéticos, moleculares y ambientales.² El presente artículo de revisión tiene como objetivo actualizar a la comunidad científica en la evolución histórica de los fundamentos genéticos de la fibrilación auricular.

Método

La estrategia de búsqueda de la información se realizó a través de la consulta de varias fuentes nacionales e internacionales identificadas en las ciencias de la salud, como Pubmed, Hinari, Lilacs y Ebsco, con los descriptores: atrial fibrillation, genetic and chronic diseases. Se encontraron 220 artículos, de ellos 122 fueron excluidos por tener más de 10 años de publicados, 98 fueron elegibles, de este total 65 solo hacían referencia al título y al resumen, por lo que finalmente solo fueron seleccionados 34 referencias publicadas entre los años 2002 – 2017 que cumplieran con los criterios de la presente revisión. Fueron incluidos dos libros de autores cubanos relacionados con la temática investigada y que constituyen textos básicos de la especialidad de medicina interna. Fue aplicado como método teórico fundamental el histórico- lógico, apoyado siempre del enfoque inductivo - deductivo y el análisis – síntesis.

Desarrollo

El análisis histórico lógico de la genética en la evolución del conocimiento sobre la fibrilación auricular, permite transitar por tres etapas que justifican los cambios cualitativos y cuantitativos en la génesis de la enfermedad desde esta perspectiva.

Primera etapa. De 1943 – 1988. Identificación del origen genético de la fibrilación auricular

La primera publicación relacionada con el basamento genético de la fibrilación auricular fue reconocida en

1943, cuando Wolff la describía por vez primera.⁶⁻⁸ A partir de ese momento existe una pausa en las publicaciones sobre el origen genético de la enfermedad hasta el año 1989. En esta primera etapa, se encuentra el primer estudio donde se verifica la existencia de factores genéticos como causa de la fibrilación auricular.

Segunda etapa. De 1989 – 2007. Patrón de herencia autosómico dominante, canales de potasio y polimorfismos.

El gen *KCNE1*, fue el primero en descubrirse por Murai en 1989, localizado en el locus 21q22, relacionado con los canales de potasio y una proteína denominada Mink que contiene 130 aminoácidos importantes en la repolarización, sobre todo en la fase tardía de la fase tres del potencial de acción.⁹

En 1996 fueron descritas cinco familias con fibrilación auricular, identificándose un patrón de herencia autosómico dominante. Se estudiaron 103 individuos y se diagnosticaron 42 pacientes con fibrilación auricular. La edad de diagnóstico variaba entre 1 y 45 años, y en las últimas generaciones se manifestaba antes de los ocho años. A partir de técnicas de ligamento genético se identificó una mutación en el locus 10q22-24. La identificación de nuevas familias ha permitido deducir que la fibrilación auricular es heterogénea y causada por más de un gen.⁶

En 1997, Brugada identificó una alteración posiblemente a nivel del gen *DLG-J*, perteneciente al complejo de proteínas Maguks (del inglés, *Membrane associated guanylate kinase*), encargados de regular varias de las señales intracelulares.¹⁰ En ese año, se identifican alteraciones en los genes que codifican los canales de potasio (*KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2* y *KCNH2*). Han sido considerados los factores ambientales como modificadores de la presentación y la forma de evolucionar la enfermedad. Los polimorfismos en el gen *SCNJA* pueden predisponer a los procesos de la fibrilación auricular.¹¹ La mutación del gen *KCNQ1*, en cuatro generaciones de familias chinas, se ubica en el locus 11p15-5, transmitido de forma autosómica dominante, donde ocurre una translocación de adenosina por guanina en el nucleótido 418, lo que lleva a la formación de serina en vez de glicina, al ocasionar deficiencias en la codificación de la subunidad alfa de los canales lentos de potasio. Estas alteraciones aumentan la función del canal, lo que resulta en el acortamiento del potencial de acción y favorece el proceso de reentrada.¹⁰

En el 2003 se encuentra una alteración en el locus 6q14-16, en una familia de 34 miembros, donde ocho sufrían

fibrilación auricular, se desconoce el gen afectado con exactitud, pero se señalan como candidatos el gen que codifica el polipéptido alfa de la hormona estimulante del tiroides y el gen de la anquirina.⁶ Moreno M y colaboradores (2003), consideran que los genes a tener en cuenta serían aquellos que codifican los canales o las proteínas de las uniones intercelulares, o genes que codifiquen componentes del sistema simpático o parasimpático, lo cual influiría en la conducción cardíaca o la automaticidad, tales como los receptores betadrenérgicos o las proteínas señaladoras.¹²

En un artículo sobre genética en la fibrilación auricular publicado en Estados Unidos, es enunciado un comentario sobre Fox y colaboradores (2003), donde dan seguimiento durante 19 años a 5000 pacientes, hijos de progenitores incluidos en el estudio Framingham, y encuentran que la fibrilación auricular en la descendencia no se asociaba a la enfermedad de los progenitores.¹³ Ramón Brugada (2004), estudió seis familias con 135 miembros, 50 de los cuales tenían fibrilación auricular y encuentra dos de los diagnósticos in útero.⁶

Actualmente se encuentran en estudio diversos endofenotipos relacionados con la morfología específica de la onda p y se estudian las venas pulmonares por tomografía axial computarizada. Arnar y colaboradores (2006), encuentran una predisposición genética en la población general en un estudio de personas islandesas. Investigaciones desarrolladas en la Mayo Clinic encuentran que el 5% de los pacientes de la casuística, tenían antecedentes familiares de fibrilación auricular y en el 15% de ellos, la fibrilación auricular era aislada. En el servicio de arritmias del Massachusetts General Hospital, al menos existía un familiar con fibrilación auricular, dos veces más en padres varones y siete veces más en hermanos varones. Tales consideraciones fueron publicadas en un artículo sobre genética en la fibrilación auricular.¹³ Lantigua Cruz (2006), en Cuba señala que la herencia multifactorial involucra a un considerable número de enfermedades del adulto que causan baja calidad de vida y mortalidad precoz. Dentro de ellas se mencionan, la hipertensión arterial, la enfermedad de arterias coronarias, la diabetes mellitus, el asma bronquial;¹⁴ a consideración de los autores de esta revisión este conjunto de enfermedades se encuentran muy relacionadas con la génesis y perpetuación de la fibrilación auricular.

Como regularidad investigativa se verifica el desarrollo histórico que identificó a esta etapa, lo cual queda representado en la tabla 1.

Tabla 1. Cronología y hallazgos de las alteraciones genéticas asociadas a fibrilación auricular durante la segunda etapa: 1989 – 2007.

1989	<ul style="list-style-type: none">• Se descubre el primer gen (KCNE1) asociado con los canales de potasio.• Proteína Mink importante en la repolarización
1996	<ul style="list-style-type: none">• Identificación de un patrón de herencia autosómica dominante, por medio de la mutación en el locus 10q22-24 en el brazo largo del cromosoma 10
1997	<ul style="list-style-type: none">• Factores ambientales como modificadores de la presentación y forma de evolucionar la enfermedad• Polimorfismos asociados al gen SCNJA predisponen a la fibrilación auricular
2003	<ul style="list-style-type: none">• Alteración en el locus 6q14-16, en una familia de 34 miembros donde ocho sufrían fibrilación auricular• Se señala que el gen codificador del polipéptido alfa de la hormona estimulante del tiroides y el gen de la anquirina son los responsables en la afectación de esta familia
2006	<ul style="list-style-type: none">• Se señala una herencia multifactorial

Fuente: Elaboración propia

Tercera etapa. De 2008 a la actualidad. Biomarcadores heredables

La descripción de una base genética para la fibrilación auricular familiar, proporciona una nueva arista en las investigaciones de alcance incalculable.

Kannel BW (2008), en un artículo publicado basado en el estudio Framingham, encontró que la fibrilación auricular parental, aumentaba el riesgo futuro de la enfermedad en la descendencia, en dos o tres veces después de excluir la presencia de enfermedades predisponentes, lo que confirmaba una susceptibilidad genética a la aparición de la enfermedad.¹⁵ Del Campo Estefanía (2008), señala que los niveles plasmáticos de Proteína C Reactiva podrían estar relacionados con ciertos polimorfismos genéticos.¹⁶

Aunque se había descrito en familias chinas una mutación en el gen KCNQ1, relacionado con el canal del potasio, se identifica por vez primera su relación con la respuesta de la corriente de repolarización lenta de los miocardiocitos (iks), el locus se hallaba en una región de 12 megabases en el brazo corto del cromosoma 11. A pesar de haberse identificado con anterioridad una mutación en el gen KCNJ2, ahora se relaciona con la rectificación de entrada del canal de potasio. En este grupo de pacientes se identifica una nueva mutación en el gen KCNA5 relacionado con el canal de potasio de repolarización ultrarrápida en las aurículas.¹³

La fibrilación auricular se encuentra tanto en pacientes con cardiopatía estructural (aproximadamente el 90% de los casos), como en sujetos que no la presentan (fibrilación auricular aislada o “*lone atrial fibrillation*”).¹⁷ En esta etapa se relacionan algunos supuestos factores constitucionales determinados genéticamente, tales como la tensión arterial, la obesidad y la mayor talla, como predisponentes de la enfermedad.^{13,15,18} Lubitz (2010), señala que la

presencia del componente familiar permitirá mejorar la predicción para la fibrilación auricular de reciente diagnóstico. Por su parte, considera el término de fibrilación familiar prematura cuando aparece antes de los 65 años.¹⁹ El envejecimiento cardíaco humano, incluye cambios fisiológicos, incluyendo una mayor prevalencia de la fibrilación auricular.²⁰

Francisco Gude (2012), señala en su artículo, la existencia de una mutación del gen KCNE2, ubicada en el cromosoma 21 (locus 21q22), mencionada con anterioridad, pero la identifica con el cambio de citocina por tiamina en el nucleótido 79, expresada en arginina por cisteína, alterando la producción de la proteína Mirp1, que es componente de la subunidad b en los canales lentos de potasio. Es mencionada una alteración del gen KCNJ2 que favorece la síntesis inadecuada de la proteína V 931, ocasionando el cambio de valina por isoleucina. La mutación del gen KCNH2 ocasiona la sustitución de citosina por guanina en el nucleótido 1764 y la síntesis inadecuada de lisina por aspargina, lo que ocasiona alteraciones en la proteína Her6, que forma parte de la subunidad alfa de los canales lentos de potasio.¹⁰

Lu Ly (2012) y Xie Wh (2013), encuentran otras localizaciones de heterogeneidad genética, destacan entre ellas el KCNN3, GJA1, GJA5, NPPA, 2FHX3 y el SCN5A. Reportan además relación entre la susceptibilidad genética con algunas variables clínicas como el género masculino, la edad de inicio de la enfermedad, el patrón paroxístico y la evolución al patrón permanente, la historia de cardioversión, la implantación de marcapasos, la frecuencia cardíaca en reposo, la tensión arterial, el índice de masa corporal y el tratamiento indicado.^{21,22}

En un metaanálisis, publicado por Lau Ch P y colaboradores (2012), han identificado en pacientes con fibrilación auricular y con antecedentes de

ancestros europeos, seis nuevos loci que incluyen factores de transcripción relacionados con enfermedades cardiorrespiratorias.²³ Las alteraciones en el locus 15q24 del gen HCN4, produce una hiperpolarización en los canales iónicos que participan en la generación espontánea de los potenciales de acción en las células marcapasos cardíacas. La mutación se ha relacionado con disfunción de estas células en el nodo sinusal y así su participación en la génesis de la fibrilación auricular.²⁴

Es mencionada la presencia de personas portadoras del polimorfismo h558r asociada a la fibrilación auricular. En otro sentido, se han encontrado alteraciones en las proteínas encargadas de mantener la adhesión celular, como es la ankirina, su síntesis depende de dos genes que regulan la síntesis de dos proteínas como la ankirina b controlada por el gen ANK2 y causante de muerte súbita y fibrilación auricular.¹⁰

El grupo Genome wide association studies (2013), ha identificado numerosos polimorfismos asociados a la fibrilación auricular aislada o a la variante típica. En el locus 4q25 (cercano al pitx2), en el locus 16q22 (en ZFHX3) y en el locus 1q21 (en KCNN3), estos descubrimientos indican los diversos mecanismos que contribuyen a la susceptibilidad de la fibrilación auricular y sugieren que la respuesta al tratamiento pudiera ser dependiente del genoma. Tales asociaciones han sido reportadas secundarias a la cirugía cardíaca y a las recurrencias de la fibrilación auricular secundaria a la ablación por catéter.²⁵⁻²⁷ En *Circ Arrhythm Electrophysiol* (2013), fue publicado un artículo donde es señalado el género femenino como el que tendría un mayor componente genético en el origen de la fibrilación auricular.²⁸

Kolek Mj (2014), encuentra que la teoría más consistente se ha asociado a un locus en el cromosoma 4q25 cerca del factor dos de transcripción. La prolongación del intervalo pr ha emergido como un factor de riesgo independiente de fibrilación auricular y algunos pacientes pueden estar representados por un endofenotipo o factor hereditario como marcador de fibrilación auricular aislada. El estudio demostró que las alteraciones genéticas eran más frecuentes en la fibrilación auricular aislada que en la variante típica (39% vs 25%), fundamentalmente en el locus 4q25 en la variante rs2200733 con una razón de probabilidades de 1,7 para la fibrilación auricular aislada.²⁹

En otro sentido, las deficiencias en el gen PITX2 tienen un importante rol en la fibrilación auricular,

específicamente en las propiedades electrofisiológicas del corazón, además se ha relacionado con el origen de las venas pulmonares, con la morfogénesis del corazón y su rotación embrionaria, participa en la formación del nodo sinusal y de la aurícula izquierda.^{24,29,30-32}

Debido a la mayor utilidad de las pruebas genéticas, el asesoramiento genético ha pasado a ser una parte esencial del proceso, en algunos casos los efectos beneficiosos obtenidos con la identificación de una mutación patógena, pueden ser sustanciales. El diagnóstico, la prevención y la respuesta al tratamiento se ven influidos por el genotipo, aun cuando su papel clínico es esencialmente específico para cada enfermedad.³³

Fabritz I, Guasch E y Antoniades C (2016), consideran que la fibrilación auricular tiene un fuerte componente familiar. Algunas genealogías de fibrilación auricular de comienzo temprano son causadas por mutaciones en los genes de los canales iónicos, que también se hallan en pacientes con enfermedades eléctricas hereditarias, como el síndrome de qt prolongado, el síndrome de Brugada y la miocardiopatía hipertrófica o arritmógena del ventrículo derecho. Muchos síndromes de arritmia hereditarios, que se caracterizan por mutaciones en los canales iónicos cardíacos, causan fibrilación auricular en corazones estructuralmente normales. Los pacientes que sufren estas mutaciones se conocen como pacientes con 'fibrilación auricular monógena'.³⁴

La fibrilación auricular de comienzo temprano se asocia con variantes genéticas comunes, con una zona conflictiva para estas variantes en el locus 4q25. La alteración de la expresión de los canales iónicos auriculares causada por alteraciones genéticas en las aurículas podría ser una vía común por la cual cambios genéticos sutiles predisponen a los pacientes a la enfermedad e influyen posteriormente sobre la respuesta a los medicamentos antiarrítmicos.³⁴

A pesar de los adelantos en el tratamiento de la arritmia, las opciones terapéuticas en la mayoría de los pacientes han permanecido intactas. Como regularidad investigativa se resumen los principales cambios epistemológicos en la tabla 2.

Finalmente se relacionan las principales determinantes que influyen en el desarrollo de la fibrilación auricular, como parte del aporte teórico para la comunidad científica planteado en el objetivo de la presente revisión bibliográfica (Tabla3).

Tabla 2. La evolución histórica de los aspectos cualitativos y cuantitativos de la fibrilación auricular de 2008 a 2016.

2008	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrilación auricular parenteral, confirmada la susceptibilidad genética • Niveles plasmáticos de la Proteína C Reactiva relacionados con polimorfismos
2010	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia familiar como un componente predictivo de la fibrilación auricular
2012	<ul style="list-style-type: none"> • Existencia de una mutación del gen KCNE2, que altera la producción de la proteína Mirp1 relacionada con los canales lentos de potasio • Alteración de las proteínas encargadas de mantener la adhesión celular relacionadas con la muerte súbita y la fibrilación auricular
2013	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptibilidad genética relacionada con variables clínicas: sexo masculino, edad de inicio, patrón paroxístico con evolución a uno permanente, tensión arterial, índice de masa corporal elevado, historia de cardioversión • Polimorfismos genéticos asociados a la fibrilación auricular aislada, secundarios a cirugías cardíacas y ablación por catéter
2014	<ul style="list-style-type: none"> • La prolongación del intervalo PR como factor de riesgo independiente • Las deficiencias del gen PITX2 altera las propiedades electrofisiológicas del corazón
2016	<ul style="list-style-type: none"> • Las mutaciones en los genes de los canales iónicos, también se encuentran en pacientes con enfermedades eléctricas hereditarias, como el síndrome de QT prolongado, el síndrome de Brugada y la miocardiopatía hipertrófica o arritmógena del ventrículo derecho

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3. Principales determinantes de la fibrilación auricular desde el punto de vista genético

Monogénico	Herencia Multifactorial	Biomarcadores Heredables
Mutación del gen KCNQ1	Hipertensión arterial	Niveles de Proteína C Reactiva
KCNE1	Enfermedades de las arterias coronarias	Mutación en el gen KCNE2 y alteración de la proteína Mirp1
KCNE2	Diabetes Mellitus	Obesidad
KCNJ2	Asma Bronquial	Talla Alta
KCNH2	Insuficiencia Cardíaca	Presión arterial elevada
DLG-J		

Fuente: Elaboración propia

Conclusiones

La fibrilación auricular está relacionada con dos patrones hereditarios, uno de carácter familiar monogénico y otro de carácter no familiar multifactorial.

Las alteraciones en la función del canal, resultan en un acortamiento del potencial de acción y favorecen

el proceso de reentrada.

Los antecedentes genéticos de la enfermedad están asociados a biomarcadores heredables como la tensión arterial, la talla alta y la obesidad; donde, los factores ambientales son modificadores de la presentación de la enfermedad y de su evolución clínica.

Referencias bibliográficas

1. Goderich RR. Principios de Genética Médica. In: Lora ZR, Rivera GH, editors. Temas de Medicina Interna. La Habana: Ciencias Médicas; 2002. p. 43 – 56.
2. Hernández RA. Genética y arritmias: de la investigación a la práctica clínica. Avanc Cardiol [internet]. 2006 [citado 26 de octubre del 2016]; 26 (3): 107 – 115. Disponible en: <http://www.sscardio.org/wp-content/uploads/2007/revisiones/02.pdf>
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol [internet]. 2017 [citado 7 de mayo del 2017]; 70(1): 12. Disponible en: http://appswl.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=90460483&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_re vista=25&ty=115&accion=L&origen=cardio&web=www.revrespcardiol.org&lan=es&fichero=25v70n01a90460483p df001.pdf&anuncioPdf=ERROR_publici_pdf
4. Van Gelder IC, Haegeli IM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. Europace. [internet]. 2011 [citado 26 de mayo del 2016]; 13: 1517–1525. Disponible en: <http://europace.oxfordjournals.org/content/early/2011/07/21/europace.eur192.full>

5. Fuster V, Ryden IE, Cannon DS, Crijns HJ, Curstis AB, Ellenbogen KA, et al. Acc/aha/esc: guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol [internet]. 2006 [citado 24 de mayo 2016]; 59(12): 1 – 64. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/linkresolver/acc-aha-esc-guia-practica-clinica-2006/13096583/>
6. Márquez MF, Gómez FJ, Aranda FA, Cázares CI, Cárdenas M. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. Arch Cardiol Mex [internet]. 2009 [citado 24 de mayo 2016]; 79 (2). [aprox 12 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v79s2/v79s2a5.pdf>
7. Zoeler B, Ohlssen H, Sundquest I, Sundquest K. Family history as a risk factor for recurrent hospitalizations for lone atrial fibrillation. A nation wide family study in sweden. British Med Circ Cardiovasc Disord [internet]. 2012 [citado 24 de mayo 2016]; 12: 121. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3523073/pdf/1471-2261-12-121.pdf>
8. Darbar D, Roden DM. Genetic mechanisms of atrial fibrillation: impact on response to treatment. Nat Rev Cardiol [internet]. 2013 [citado 24 de mayo 2016]; 10 (6): 317 – 329. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3664212/pdf/nihms463713.pdf>
9. Liang CH, Li X, Xu Y, Chen Q, Wu Y, Wang W, et al. KCNE1 rs1805127 polymorphism increases the risk of atrial fibrillation. Plos One [internet]. 2013 [citado 24 de mayo 2016]; 8 (7): 1 – 8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3715521/pdf/pone.0068690.pdf>
10. Francisco GA, Chediack C. Epidemiología, patogenia y genética de la fibrilación auricular. Medwave [internet]. 2012 [citado 24 de mayo 2016]; 12 (3). E5337. Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/medwave/revisiones/revisionclinica/5337>
11. Campuzano O, Sosquela BG, Brugada R, Brugada P, Brugada J. Bases genéticas de las arritmias malignas y las miocardiopatías. Rev Esp Cardiol [internet]. 2009 [citado 24 de mayo 2016]; 62 (4): 422 – 436. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/bases-geneticas-las-arritmias-malignas/articulo/13135157/>
12. Moreno M, Villacastín J, Pérez CN, Álvarez I, Morales R, Macaya C. Fibrilación auricular: perspectivas y planteamientos. Monocardio. [internet]. 2003 [citado 24 de mayo 2016]; 5 (2): 73 – 83. Disponible en: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5vewazuwmewj:www.castellanacardio.es/documentos/monocardio/fibrilacionauricular.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=mx>
13. Ellinor TP, Yi BA, Macrae AC Genetic of atrial fibrillation. Med Clin N Am [internet]. 2008 [citado 24 de mayo 2016]; 92: 41 – 51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060996>
14. Lantigua CA, Hernández FR, Quintana JA, Morales EP, Barrio BG, Rojas IB, et al. Herencia Multifactorial. In: Martín DL, Bello DA, editors. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Ciencias Médicas; 2006. p. 199 – 215.
15. Kannel BW, Benjamín JE. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin N Am [internet]. 2008 [citado 24 de mayo 2016]; 92(1): 17 – 40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060995>
16. Campo SE. Polimorfismo de sustitución +219 g>a del gen de la Proteína C Reactiva en pacientes con fibrilación auricular [CD-ROM]. Chile: Universidad de Chile; 2008.
17. Keegan R, Aguinaga I, Secchi J, Pozzer D, Valentino M, Femenía F, et al. Guía para la ablación por catéter de arritmias cardíacas 2011. Rev Urug Cardiol [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 27: 78 - 107. Disponible en: www.suc.org.uy/revista/v27n1/pdf/rev27n1-fac-ablacion.pdf
18. Delaney JT, Jeff JM, Brown NJ, Pretorius M, Ocapur HE, Darban D, et al. Characterization of genome wide association identified variants for atrial fibrillation in african americans. Plos One [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 7(2): 1 – 7. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3adoi%2f10.1371%2fjournal.pone.0032338>
19. Lubitz SA, Yin X, Benjamín EJ. El antecedente de fibrilación auricular familiar se asocia con incremento en el riesgo de este trastorno. [internet]. J Am Med Assoc .2010 [citado 13 de octubre 2016]; 304 (20):2263 – 2269. Disponible en: <http://www.bago.com/bagoarg/biblio/cardioweb1111.htm>
20. Dai DF, Chen T, Johnsoni SC, Szeto H, Rovinovitch P. Cardiac aging: from molecular mechanisms to significance in human health and disease. Antioxid Redox Signal. [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 16 (12): [aprox. 10p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229339>
21. Lu LY, Xu LH, Yu H, Yang YQ. Novel gata5 loss of function mutations underlie familial atrial fibrillation. Clinics. [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 67 (12): 1393 – 1399. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3521801/pdf/cln-67-12-1393.pdf>
22. Xie WH, Chang CH, Xu YJ, Si NG, Qu XK, Fang WY, et al. Prevalence and spectrum of nk4 2,5 mutations associated with idiopathic atrial fibrillation. Clinics. [internet].2013 [citado 13 de octubre 2016]; 68 (6): 777 – 784. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3674279/pdf/cln-68-06-777.pdf>
23. Lau CHP, Tse HF, Siu CHW, Gbadebo D. Atrial electrical and structural remodeling implanations for racial differences in atrial fibrillation. J Cardiovas Electrophysiol. [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 23 (1): 536 – 540. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jce.12022/pdf>
24. Maheda S, Ellenor PT. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol [internet]. 2012

- [citado 24 de mayo 2014]; 23 (12): 1400 – 1406. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3894120/pdf/nihms495266.pdf>
25. Parvez B, Mohammad R, Richardson R, Benjamin Shoemaker M, Jiang I, Blair MA, et al. Common genetics polymorphism at 4q25 predict atrial fibrillation. Recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm* [internet]. 2013 [citado 24 de mayo 2014]; 10 (6): 849 – 855. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3690553/pdf/nihms463709.pdf>
 26. Gustav SJ, Melander O, Sjogreen M, Hedblad B, Eugstrom G, Newton CHC, et al. Genetic polymorphisms confer risk of atrial fibrillation in patient with heart failure. *Eur J Heart Fail* [internet]. 2013 [citado 24 de mayo 2014]; 15: 250 – 253. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3576900/pdf/hfs176.pdf>
 27. Gustav SJ, Newton CHC, Almgren P, Melander O, Platonov PG. Genetic polymorphism for estimating risk of atrial fibrillation in the general population: a prospective study. *Arch Intern Med* [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 172 (9): 742 – 744. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3763742/pdf/nihms506305.pdf>
 28. Elizabeth CI, Budtz JE, Glisen MS, Hauno S, Christensen K, Hastrup SJ. Familial atrial fibrillation predicts increases risk of mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [internet]. 2013 [citado 13 de octubre 2016]; 6: 10 – 15. Disponible en: <http://circep.ahajournals.org/content/6/1/10.long>
 29. Kolek MJ, Parvez B, Muhammad R, Benjamin SM, Blair MA, Stubblefield T, et al. A common variant on chromosome 4q25 is associated with prolonged pr interval in subjects with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* [internet]. 2014 [citado 13 de octubre 2016]; 113 (2): 309 – 313. . Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3947341/pdf/nihms532051.pdf>
 30. Grace AA, Roden DM. Systemic biology and cardiac arrhythmias. *Lancet* [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 380 (9852): 1498 – 1508. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3745651/pdf/nihms487423.pdf>
 31. Everett BM, Cook NR, Coven D, Chasman DL, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *Eur Heart J* [internet]. 2013 [citado 13 de octubre 2016]; 34: 2243 – 2251. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3730133/pdf/eht033.pdf>
 32. Williams RB, Reddy ST, Doyle M, Yamrozik J, Rathi VK, Biederman RW. Retrospective review of patients with atrial fibrillation: does pulmonary vein isolation make a difference?. *J Cardiovasc Magnetic Reason* [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 14 (supl 1):1 – 3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3305751/>
 33. Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones, diagnóstico y pronóstico. *Rev Esp Cardiol* [internet]. 2012 [citado 13 de octubre 2016]; 65 (3): 278 – 286. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/genetica-arritmias-aplicaciones-diagnosticas-pronosticas/articulo/90097772/>
 34. Fabritz I, Guasch E, Antoniades C. Fibrilación auricular: ¿cuáles son los mecanismos causales? *Rev Intramed* [internet]. 2016 [citado 13 de noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=88477>