

Artículo de Revisión

Medwave Año XII, No. 3, Marzo-Abril 2012. Open Access, Creative Commons.

Epidemiología, patogénesis y genética de la fibrilación auricular

Autores: Alvaro Francisco Gudiño⁽¹⁾, Cristina Chediak⁽¹⁾

Filiación: ⁽¹⁾Hospital Enrique Garcés, Quito, Ecuador

Correspondencia: 584alvaro@gmail.com

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2012.03.5337>

Ficha del Artículo

Citación: Gudiño AF, Chediak C. Epidemiología, patogénesis y genética de la fibrilación auricular. *Medwave* 2012 Mar/Abr;12(3) doi: 10.5867/medwave.2012.03.5337

Fecha de envío: 25/11/2011

Fecha de aceptación: 14/2/2012

Fecha de publicación: 1/3/2012

Origen: no solicitado, ingresado por FTS

Tipo de revisión: con revisión externa por 3 revisores, a doble ciego

Resumen

Desde hace cientos de años la Fibrilación Auricular ha levantado gran interés entre los investigadores tanto por su forma de presentación como por las graves consecuencias que ésta conlleva. Actualmente se ha constituido en uno de los principales rubros económicos en lo que a gastos en salud se refiere. Su etiología es multifactorial y afecta a millones de personas en todo el mundo, haciendo de esta patología un blanco muy importante de investigación en pos de lograr evitar el desarrollo de esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue definir la epidemiología y patogénesis, así como realizar un abordaje relacionado a los factores genéticos relacionados con la fibrilación auricular. La revisión bibliográfica incluyó artículos originales y artículos de revisión seleccionados de la base de datos *Medline* teniendo como criterio de inclusión su publicación dentro de los últimos diez años.

Abstract

For hundreds of years Atrial Fibrillation has raised great interest among researchers because of its presentation and the serious consequences that this entails. It has now become a main economic concern insofar as health expenditures are concerned. Its multifactorial etiology and its relationship to potentially preventable causes that affect millions of people around the world make this disease a very important target of investigation especially in its prevention. The aim of this paper is to define epidemiology, pathogenesis, and genetic factors related to atrial fibrillation. Review of literature included original articles and review articles selected from the MEDLINE database. Inclusion criterion was publication within the past ten years.

Palabras clave: atrial fibrillation, oxidative stress, inflammation, arrhythmia, genes

Introducción

En 1628 William Harvey describió por primera vez la Fibrilación Auricular (FA). Jean Baptiste Senac en el año de 1783 evidenció alteración en el pulso en pacientes con estenosis mitral. Posteriormente Chauveau (1863) y Mackenzie (1880) identificaron la disociación del pulso con el ritmo cardíaco, situación que llevó a denominarla como "ataxia del pulso", "*delirium cordis*" o "*pulsus irregularis perpetuus*"^{1,2,3}.

En 1902 William Eithoven desarrolló el primer electrocardiógrafo con el cual pudo determinar por primera vez en 26 casos el patrón eléctrico de la FA. Posteriormente, Winterberg (1906) propuso a la reentrada como mecanismo de mantenimiento de la FA y en 1907 Arthur Cushny describió por primera un caso de FA posquirúrgica^{1,2,4}.

En 1909, tras el apareamiento del galvanómetro, se consiguió comprender por primera vez la naturaleza eléctrica de la enfermedad. En 1912 Lewis y Schleiter propusieron la teoría de propagación de la arritmia a partir de la presencia de uno o más focos capaces de generar el estímulo^{1,5}.

En los últimos años, se han logrado importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, como sucedió en 1958 cuando por primera vez se describió la relación entre la FA con la enfermedad tromboembólica cerebral, o el uso de descargas de energía eléctrica para revertir el ritmo cardíaco (Lown, 1962), seguido del surgimiento de la Quinidina para el tratamiento durante la década de los setenta. En 1982 Scheinman propuso por primera vez el tratamiento de arritmias supraventriculares mediante ablación eléctrica de los sitios arritmógenos y Haissaguerre (1994) reportó por primera vez el uso exitoso de este método como tratamiento de FA¹.

Epidemiología de la fibrilación auricular

La FA es la arritmia más comúnmente diagnosticada. Afecta a más de 2,3 millones de estadounidenses y a más de 6 millones de personas en Europa. Desde 1985 a 1999 la incidencia de FA aumentó de 800.000 a más de 2 millones de casos siendo más común en los varones y en personas ancianas. La prevalencia en personas menores de 55 años es del 0,1%, comparado con las personas octogenarias que superan el 10%^{6,7,8}.

En el año 2020 se estima que habrá 3 millones de nuevos casos de FA en los EEUU y para el año 2050 la prevalencia será 2,5 veces la actual, incrementándose hasta 10 millones de nuevos casos, mayoritariamente en personas mayores de 50 años. En los varones la edad media de presentación oscila entre los 65 y 74 años, con una incidencia media de entre 0,9% y 1,8%; mientras que en aquellos comprendidos entre los 75 y 84 años la incidencia va de 1,8% a 4,3%. En cambio, en las mujeres la incidencia es de 0,5% a 2,2% al año, igualándose esta relación entre ambos sexos, a medida que la edad aumenta^{9,10,11}.

Los gastos médicos por FA van entre US\$ 10.100 y US\$ 14.200 anuales en los Estados Unidos y entre € 450 y € 3000 por año en Europa. De estos, el 52% es para medicación, el 23% en controles de consulta externa, el 9% en análisis de laboratorio y el 8% por ausencia laboral. Es la causa más común de rehospitalización y el 30% de las muertes se producen dentro de los 7 primeros días. La sobrevida global de un paciente con FA es de 12 años comparado con una persona en ritmo sinusal, que es de 21 años^{8,12,13,14,15,16}.

Esta enfermedad tiene menor prevalencia en personas de raza negra (2,5%) en comparación con las de raza blanca (7,8%), a pesar de que las personas de raza negra tienen mayor prevalencia de varios de los factores de riesgo asociados a FA como: diabetes, obesidad, enfermedad valvular y falla cardíaca^{8,9,10,13,17,18}.

Entre 12% y 45% de los diagnósticos de FA son incidentales mediante hallazgos electrocardiográficos, siendo más común en pacientes jóvenes y sin daño estructural cardíaco aparente, además, mediante el uso cada vez mayor de la monitorización electrocardiográfica continua, se ha llegado a identificar hasta 1 de cada 20 casos de FA^{8,9,19,20}.

La incidencia de FA y de eventos cerebro vasculares isquémicos (ECV) es alta y variable con la edad. En personas entre los 50 y 59 años de edad se presenta en el 1,5% anual, mientras que en personas entre los 80 y 89 años es de 23,5% por año, independientemente de que ésta sea permanente o paroxística. La presencia de estas dos patologías incrementa la mortalidad en 4 a 5 veces más, comparado con los pacientes que tienen solo FA^{8,9,10,21,22}.

Patogénesis de la fibrilación auricular

Dos mecanismos se han propuesto para el inicio y perpetuación de la FA. El primero se desencadena a partir de un foco de actividad eléctrica ectópica y el segundo por presencia de múltiples circuitos de reentrada capaces de alterar la duración del período refractario efectivo. Ambos mecanismos son complementarios y no excluyentes entre ellos^{6,23,24,25}.

El mecanismo asociado a un foco de actividad eléctrica ectópica acontece cuando el estímulo puede originarse en una zona específica del corazón, por ejemplo, en los pliegues musculares de la desembocadura de las venas pulmonares, en la aurícula izquierda dilatada, en la porción proximal de la vena cava superior o en el ligamento de Marshall, que actúan como marcapasos aislados a la actividad del nodo sinusal^{2,6,24,25}.

El segundo mecanismo depende del balance entre la refractariedad celular y la velocidad de conducción del impulso. Si el período refractario absoluto se acorta durante la fase 0 del potencial de acción y la velocidad del impulso se enlentece, la posibilidad de que se perpetúe el proceso de reentrada es alta. En cambio, si el período refractario efectivo se extiende y la velocidad de conducción aumenta, la reentrada termina. Este mecanismo depende principalmente del bloqueo de las vías de conducción intraauriculares, de la disociación en la transmisión del impulso intraauricular y del efecto arritmogénico de varios mediadores inflamatorios^{2,6,23}.

La propagación del impulso eléctrico tiene la forma de espiral y se hace a través de los fibroblastos depositados sobre el tejido auricular gracias a su capacidad para despolarizar las células circundantes en función de su alta excitabilidad^{6,23,24}.

El mecanismo molecular del apareamiento de estos fenómenos es el proceso de fibrosis y remodelación celular mediado por varios mecanismos proinflamatorios, entre los que se destaca el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) que a través de la angiotensina II induce a la fibrosis auricular y a la hipertrofia miocárdica secundaria a la estimulación de factores mitógenos mediados por la actividad de varias enzimas con actividad de proteínasa, lo que lleva a daño de los canales iónicos, disrupción de las uniones celulares, alteración en el sistema de recaptación del calcio intracelular, y activación de los mediadores del mecanismo de estrés oxidativo. Todo esto depende de la interacción de la angiotensina II con sus receptores, AT1 que promueve el

mecanismo inflamatorio y AT2 con efecto contrario. Esta es la razón para que se haya propuesto la utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina (IECAS o ARA) como "fármacos antiarrítmicos", sin embargo, hasta la fecha no hay ningún estudio que valide esta indicación^{9,10,26,27}.

Otro aspecto es la influencia del sistema nervioso autónomo y el desequilibrio entre el estímulo adrenérgico-colinérgico que favorecen el incremento del número de células capaces de despolarizar y generar un nuevo potencial de acción permitiendo el apareamiento de latidos prematuros y el posterior desarrollo de FA^{6,23}.

Varios mediadores como el neuropéptido Y que se libera a partir de las fibras nerviosas simpáticas posganglionares están aumentados en el nodo sinusal y en el tejido auricular de los pacientes con FA. Por otra parte la sustancia P, propia de las fibras parasimpáticas, se encuentra en menor cantidad en estos pacientes y en muchos casos sirve de marcador de pronóstico para el desarrollo de FA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{6,23,24,28}.

También se han identificado alteraciones en los canales iónicos, especialmente asociados a la disminución de la actividad en los canales de calcio tipo L y aumento de la actividad en los canales de potasio dependientes de acetilcolina⁶.

El proceso de remodelación es dependiente del depósito de colágeno sobre el miocardio auricular que está influenciado por el complejo enzimático de la metaloproteínasa de la matriz (MMP) y especialmente por la MMP-2 que se asocia a incremento de fibrosis celular y disminución de la síntesis del inhibidor de las metaloproteinasas tipo 2, (TIMP-2)^{6,23}.

Otro aspecto inherente al proceso inflamatorio es la disminución de la producción de óxido nítrico secundario a la disfunción endotelial. Esto acontece por pérdida del flujo laminar, tornándose pulsátil en pacientes con FA haciendo que se inhiba la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, sin que la cardioversión a ritmo sinusal pueda restablecer esta propiedad^{6,23,29}.

El incremento de varios mediadores proinflamatorios es una constante en pacientes con FA, por ejemplo, el Factor Transformador de Crecimiento Beta (TGF- β) induce a la vacuolización de los miocitos, a la fibrosis intersticial y al daño de los núcleos celulares²³.

Otro mediador inflamatorio es la proteína C reactiva (RCP) que promueve la síntesis de fibrinógeno, PAI-1 y amiloide sérico tipo A; este último desplaza la apolipoproteína A1 de la molécula de HDL3, lo que hace que esta lipoproteína pase del hígado a los tejidos periféricos donde se liga a los macrófagos causando el incremento de los niveles de RCP, ocasionando la expresión de moléculas de adhesión y de quimioatrayentes que responden al estímulo de las citocinas IL-1 e IL-6 que favorecen al daño

sobre la membrana celular, a la depleción de las reservas de energía, al aumento de la apoptosis celular y al incremento de los reactantes producto del metabolismo oxidativo³⁰.

El daño sobre la membrana celular hace que los fosfolípidos de membrana queden expuestos permitiendo su unión a la RCP, favoreciendo la activación del complemento y la consecuente formación de complejos con las fracciones C3 y C4 que activa a la fosfolipasa A2, dando inicio a la apoptosis celular³¹.

El remodelamiento celular ocasiona al aumento de tamaño en la aurícula izquierda que se manifiesta por hipertrofia celular en los cortes histológicos, a más de incremento en el número de miofilamentos, mitocondrias y ribosomas. Es posible observar también aumento de las bandas Z con distribución anormal, fibrosis intersticial en forma de parches y aumento patológico de fibras elásticas^{8,23}.

Otro aspecto de reciente interés es la activación de los canales iónicos mecánico-sensibles SAC (por sus siglas en inglés: *Stretch-Activated ion Channels*) dependientes de Ca⁺⁺ que se activan por estímulo de las proteínas estructurales llamadas integrinas o por cambios en el pH celular^{10,32,33}.

Los lípidos juegan un papel importante dentro de la patogénesis de la FA. Recientes estudios han demostrado que la disminución en los niveles de HDL se asocia con mayor riesgo de desarrollar FA. Las estatinas, que son fármacos usados para el manejo de las dislipidemias, han demostrado tener un papel citoprotector gracias a su efecto antiinflamatorio a nivel celular, ya que inhiben los productos intermedios en el metabolismo de los lípidos como son los isoprenoides derivados del ácido mevalónico (farnesil pirofosfato y geranilpirofosfato), lo que regula a varias proteínas dependientes de GTP como Ras, RhoA y Rac1, haciendo que disminuya los niveles de NADPH, lo que impide la producción de especies reactivas del oxígeno que son indispensables en la respuesta inflamatoria y en el estrés oxidativo^{10,34}.

Otro mecanismo inherente a las estatinas es la capacidad de incrementar la síntesis de óxido nítrico mediante la estimulación de la enzima óxido nítrico sintasa, así se favorece la expresión del activador tisular del plasminogeno (t-PA) y la consecuente disminución de la endotelina 1 que actúa como potente vasoconstrictor y mitógeno^{10,34}.

Entre otros efectos de estas moléculas a nivel endotelial se puede mencionar la disminución en la expresión de las moléculas MHC-II, inhibición en la expresión de CD-40 de la membrana celular, y de la síntesis de TNF- α , INF- γ e IL-6^{10,34,35,36,37}.

En general las estatinas inhiben el proceso inflamatorio, actúan como antioxidantes, evitan la disfunción endotelial y la activación neurohumoral, previenen la disfunción de los canales iónicos y disminuyen la expresión de los receptores para aldosterona y angiotensina II. Sin

embargo, y pese sus múltiples efectos beneficiosos identificados en estudios *in vitro*, no se ha conseguido demostrar mediante estudios clínicos la capacidad para prevenir el desarrollo de FA³⁴.

La utilización terapéutica de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, especialmente en pacientes postquirúrgicos, en la prevención del apareamiento de FA ha sido propuesta recientemente. Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico son componentes de la membrana celular y regulan la actividad de varias proteínas transmembrana¹⁰.

Estudios de laboratorio han demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados actúan sobre el acortamiento del período refractario absoluto previniendo la inducibilidad de FA, que atenúan los cambios estructurales a nivel miocárdico, que previenen la disfunción de las conexinas Cx 40 y Cx 43, que disminuyen la sobrecarga de calcio intracelular y, en último término, que inhiben la apoptosis celular. No obstante, y al igual que las estatinas, su uso frecuente no ha demostrado prevenir el desarrollo de FA y en algunos casos, como el de las personas jóvenes, pueden tener un efecto proarritmogénico^{10,38}.

Dado que el mecanismo inflamatorio tiene un papel preponderante en la patogénesis de la FA, el uso de los corticoides podría ayudar a prevenir el proceso de remodelación eléctrica al atenuar la respuesta inflamatoria conforme ha sido demostrado recientemente. Su uso indujo la disminución en los niveles de RCP, y de la mieloperoxidasa. Sin embargo, en estudios clínicos posteriores se estableció la relación entre su uso y efecto aritmogénico a consecuencia del aumento de la permeabilidad de los canales de K⁺ con la consecuente alteración de la estabilidad de la membrana celular. Además, los mineralocorticoides produjeron mayor absorción de sodio y agua a nivel renal, lo que promovió el desarrollo de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en las personas que fueron sometidas a este tratamiento^{10,33}.

En los últimos años ha cobrado mucho valor la capacidad de la glucosa para ligarse a las proteínas mediante el proceso de glucosilación no enzimática de las proteínas. Como producto de esta reacción se forman los AGES (por sus siglas en inglés *Advanced Glycation Endproducts*) capaces de unirse al receptor RAGE, que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, formando el complejo AGE-RAGE que desencadena una sucesión de reacciones enzimáticas que metabolizan la síntesis de productos con elevada toxicidad celular¹⁰.

El complejo AGE-RAGE promueve la activación de varias isoformas de la proteincinasa C, lo que conlleva al incremento de la actividad de las enzimas hexosamina y aldosa reductasa que catalizan la reducción de los grupos carbonilo dependientes de NADPH y la conversión de glucosa a sorbitol, y que por acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa es oxidado a fructosa a cambio de una molécula de NAD⁺. La mayor parte de estos productos inducen la generación de citocinas proinflamatorias,

moléculas de adhesión como la IL-1B y la IL-6, síntesis de radicales libres y la activación de factores de transferencia como el NF-KB, claves en el desarrollo de la aterosclerosis y en la apoptosis celular^{10,32,39,40,41,42}.

Génética de la fibrilación auricular

El parentesco en primer grado con un familiar con diagnóstico de FA incrementa entre 2 y 3 veces el riesgo de padecerla, siendo 1,39 veces más si la FA se presentó antes de los 60 años de edad^{8,32}.

Dos patrones hereditarios están relacionados con la FA: el primero de carácter familiar, monogénico y mendeliano; el segundo de carácter no familiar y multifactorial. Brugada, en el año 1997, fue el primero en reportar los primeros casos de FA con claro componente hereditario en 3 familias españolas⁸. La alteración se ubica en el cromosoma 10q22-24 posiblemente a nivel del gen DLG-5 perteneciente al complejo de proteínas MAGUKs (membrane associated guanylate kinase) encargado de regular varias de las señales intracelulares^{8,32,43}.

Las formas familiares de FA se asocian con fallas en la expresión de los canales iónicos o con la disfunción de estos, ya que alteran el proceso de despolarización celular⁴⁴. Los genes relacionados a esta manifestación son:

- La mutación del gen KCNQ1, que fue identificada por primera vez en 4 generaciones de familias chinas, se ubica en el cromosoma 11p15-5 y se transmite de forma autosómica dominante. Su alteración provoca la traslocación de adenina por guanina en el nucleótido 418, lo que lleva a la formación de serina en lugar de glicina, con el consecuente defecto en la codificación de la subunidad alfa de los canales lentos de potasio (IKr). Esta variación incrementa la función del canal, resultando en el acortamiento del potencial de acción, facilitando el proceso de reentrada⁴³.
- La mutación del gen KCNE2 ubicado en el cromosoma 21q22, provoca el intercambio de citocina por tiamina en el nucleótido 79 expresando arginina por cisteína, con la consecuente alteración en la producción de la proteína MiRP1 que es componente de la subunidad B en los canales IKr⁴³.
- Alteraciones del gen KCNJ2 provocan la síntesis inadecuada de la proteína V931 por el cambio de valina por isoleucina; la mutación del gen KCNH2 ocasiona la sustitución de citocina por guanina en el nucleótido 1764 y la síntesis inadecuada de lisina por asparagina causando alteraciones en la proteína HERG que forma parte de la subunidad alfa de los canales IKr⁴³.

Dentro de la forma no familiar de transmisión, los genes identificados relacionados son:

- La mutación en el gen KCNE1 causa la traslocación de adenina por guanina en la posición 112 y el cambio de glicina por serina que se manifiesta modificando el péptido minK que es componente estructural de los canales de K⁺.
- Mutaciones en el gen GNB3 alteran la codificación de la subunidad B3 de la proteína G⁴³.

- El gen SCN5A es el encargado de codificar la subunidad alfa de los canales de sodio. Las personas portadoras del polimorfismo H558R se han asociado no solamente con el riesgo de desarrollar FA, sino también otras entidades como arritmias ventriculares, síndrome de QT largo, arritmias auriculares y bloqueo aurículo ventricular^{43,44}.
- El gen SERCA2a encargado de la síntesis de las proteínas estructurales del retículo sarcoplasmático, sarcoplipina y fosfolamban, responsables por la regulación de la bomba de calcio ATPasa en el miocardio auricular también está relacionado con el desarrollo de FA. Del mismo modo, los genes que regulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (T174M, M235T, G-6A, A-20C, G-152A, y G-217A y el A1166C ligado al receptor tipo I de la angiotensina II) son importantes debido al rol proinflamatorio de la angiotensina y de la aldosterona sobre las células miocárdicas auriculares⁴³.
- Alteraciones en el cromosoma 6q14-16 y en los genes PITX2 y el ZFHX3 del cromosoma 4q25 que intervienen en la morfogénesis auricular también han sido identificadas como responsables del desarrollo de FA^{45,46}.

Otro de los potenciales blancos son las alteraciones de las proteínas encargadas de mantener la adhesión celular como es la ankirina, que permite ligar a las estructuras de sostén pero que no están involucradas directamente en la composición de los canales iónicos, su síntesis depende de la acción de dos genes que regulan la síntesis de 2 proteínas como son la ankirina B controlada por el gen ANK2 y ankirina G regulada por el gen ANK3. La mutación del gen ANK 2 y la pérdida de la ankirina B se asoció a alteraciones del ritmo como síndrome de QT largo, bradicardia, muerte súbita y FA⁴⁴.

Las conexinas son componentes estructurales de los canales iónicos; dentro de éstas encontramos a la conexina 43 (Cx43) mayormente identificada en el miocardio auricular y ventricular, y la conexina 40 (Cx40) que es más selectiva del miocardio auricular, de ahí que su deficiencia se asocia a mayor riesgo de desarrollar arritmias y de FA^{23,43}.

Factores de riesgo de la fibrilación auricular

Hipertensión Arterial

La relación entre FA e hipertensión arterial (HTA) oscila en 14% de los casos, incrementando el riesgo 1,8 veces más. Los varones, con valores de presión arterial sistólica sobre los 130mmHg, tienen mayor posibilidad de desarrollar FA que las mujeres (1,5 *versus* 1,4 veces)^{8,9}. Así, por cada 20mmHg que aumenta la tensión arterial sobre el valor normal, incrementa el riesgo de desarrollar FA en 1,26 veces. La presión de pulso con intervalo superior a 60mmHg se asoció al incremento en 23,3% de la posibilidad de presentar FA. Por otro lado, la tensión arterial media (TAM) no tuvo mayor efecto en el progreso de la FA^{32,47,48}.

Diabetes

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM) presentan 2 veces más riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y de muerte frente a las personas no diabéticas^{8,9,49}.

La DM tipo 2 está asociada con el aumento de la posibilidad de desarrollar FA en un 25 a 34%, siendo más notorio en el sexo femenino (1,6 veces en mujeres, frente a 1,4 veces en hombres). La coexistencia con HTA incrementa 3 veces más esta posibilidad^{38,50,51}.

El probable mecanismo fisiopatológico de esta asociación se relaciona con la disautonomía neurovascular, disfunción diastólica ventricular izquierda y posterior compromiso de la función sistólica, reducción en la velocidad de contracción y relajación ventricular; todo esto parte por la disminución del uso de glucosa como fuente de energía a favor del consumo de ácidos grasos^{39,40,52}.

Las evaluaciones de los niveles de HbA1C como posible predictor de riesgo para desarrollar FA son contradictorias, ya que en algunos casos los niveles elevados de HbA1C fueron factor protector para el progreso hacia FA, especialmente en pacientes postquirúrgicos. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que con cada unidad que aumentó de HbA1C sobre su valor normal, existió 1% más de riesgo de presentar FA^{53,54}.

La hipoglucemia también se asoció con mayor riesgo de desarrollar FA, sobretudo en pacientes tratados con insulina; esto se debe a la hipopotasemia inducida o a la reacción adrenérgica secundaria a los niveles bajos de glucosa^{55,56,57}.

Falla Renal

La Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) favorece al desarrollo de FA frente a personas con función renal normal. La prevalencia se encuentra entre el 7 a 27%, con incidencia de 3,1 casos por cada 100 habitantes al año, aumentando a 3,2 veces en pacientes con tasa de filtrado glomerular entre 15 a 29 cc/Kg/minuto. El porcentaje de eventos cerebrovasculares y de mortalidad secundaria a estos se incrementa en un 30%^{58,59}.

La microalbuminuria incrementa el riesgo de desarrollar FA en un 10%, probablemente por su asociación directa como marcador de isquemia celular auricular^{9,48,60}.

Peso

La obesidad y el sobrepeso tienen prevalencia de 31% y 65%, respectivamente, en la población general. El IMC mayor o igual a 30 se asocia con riesgo 1,5 veces más alto de desarrollar FA, y por cada unidad que éste aumenta por encima de 27 la posibilidad de presentar FA aumenta en 4%. La obesidad se asocia directamente con el incremento del diámetro auricular, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, aumento del volumen circulante efectivo, y mayor actividad humoral. Por otro lado, el antecedente de peso bajo al nacer en mujeres se asoció a mayor riesgo de desarrollar FA^{7,8,9,32,61,62,63,64}.

Talla

Personas con estatura por fuera de la media poblacional tienen mayor prevalencia de FA aumentando el riesgo hasta 1,3 veces, siendo los hombres los más vulnerables. En general las personas con talla baja presentaron 24% más de riesgo de desarrollar FA y las personas con talla alta elevaron su riesgo hasta un 37%. Probablemente la causa de esta asociación se relaciona con el tamaño auricular^{8,65}.

Apnea del sueño

La apnea del sueño y FA se asociaron en 49% al comparar con un 32% observado en los pacientes sin FA. También se asoció a un 69% más de riesgo de recurrencia poscardioversión. El mecanismo fisiopatológico radica en que induce a mayor crecimiento auricular secundario aumentando la presión intracardíaca con la consecuente necesidad de vencer la resistencia en la vía aérea. La hipoxia e hipercapnea tienen efecto arritmogénico porque aumentan el tono simpático especialmente durante la noche hasta el amanecer, lo que a la larga lleva a la disautonomía, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y al aumento de la presión pulmonar^{7,9,11,32,48,66}.

Enfermedad tiroidea

Los estudios epidemiológicos que asocian a la FA con hipertiroidismo varían enormemente en su grado de asociación con prevalencias que oscilan entre 2% a 30%. El hipotiroidismo clínicamente manifiesto no se asocia con mayor riesgo de FA, sin embargo la presencia de hipotiroidismo subclínico con valores de TSH mayores a 0,1mu, L-1 se relacionaron con el aumento en 3 veces de desarrollar FA^{8,9,63}.

Alteraciones cardiovasculares

En el pasado la presencia de enfermedad valvular cardíaca era la primera causa de FA. Actualmente se asocia en un 20% en los hombres y en un 30% en las mujeres, con el incremento del riesgo que oscila entre 1,8 y 3,4 veces. La presentación suele ser más precoz en pacientes con valvulopatía mitral comparado con aquellos que padecen de valvulopatía aórtica^{8,24}.

La insuficiencia cardíaca incrementa entre 4,5 y 5,9 veces el riesgo de presentar FA, con un claro detrimento de la clase funcional del paciente. Así, el 10% de los casos son diagnosticados en clase funcional I, el 17% en clase funcional II, el 28% en clase funcional III y el 50% en clase funcional IV. La coexistencia de estos dos trastornos se asoció a la reducción del volumen minuto, mayor consumo de oxígeno, aumento de la arritmogénesis y empeoramiento del pronóstico de vida^{9,10}.

El antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) incrementa el riesgo de desarrollar FA en 20 a 40%. La enfermedad isquémica silente aumenta en más de tres veces la posibilidad de desarrollar FA debido a la reducción gradual o abrupta del aporte sanguíneo con el consecuente apareamiento de apoptosis celular, y en último término fibrosis endocárdica^{11,29}.

La identificación ecográfica de engrosamiento miointimal de las arterias carótidas se asocia con mayor riesgo de FA, especialmente en mujeres, aunque la presencia de placas ateroscleróticas no incrementó significativamente el riesgo de inducir la enfermedad⁶⁷.

Otras miocardiopatías aumentan hasta en 10% el riesgo de generar FA; malformaciones congénitas como la comunicación interauricular aumenta en 10 a 15% la probabilidad de desarrollar FA⁶⁸.

Patrones ecográficos

Aumento del tamaño de la aurícula izquierda	1,31 (1,14-1,52)
Disminución de la fracción de eyección	1,33 (1,08-1,67)
Aumento del diámetro de la pared del ventrículo izquierdo	1,45 (1,17-1,79)

Tabla I. Hallazgos ecográficos y riesgo de desarrollar FA (*Hazard Ratios* IC 95% ajustado para la edad, sexo y factores de riesgo)⁶⁹.

La presencia de calcificaciones en la válvula mitral incrementó el riesgo de desarrollar FA en 1,6 veces⁸.

El incremento mayor o igual a 5mm del diámetro auricular evidenció un 39% más de riesgo de desarrollar FA; sin embargo, la disminución del diámetro auricular también disminuyó la probabilidad de desarrollar la enfermedad en 71%^{8,9}.

La caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se asoció con el incremento de desarrollar FA en 34%. Por cada 4mm de aumento del diámetro de la pared ventricular, esta posibilidad incrementó en 28%¹⁰.

La evidencia de disfunción diastólica en el ventrículo izquierdo incrementa el riesgo de desarrollar FA especialmente en pacientes ancianos y el riesgo es directamente proporcional al grado de disfunción ya que en los casos moderados y graves aumenta el riesgo entre un 12% y un 20%^{8,9,13,67}.

Otros factores

La relación entre el consumo de alcohol y el apareamiento de FA fue descrita por primera vez por Ettinger en 1978. El alcohol afecta directamente al miocardio auricular porque promueve el aumento de la actividad adrenérgica, la disminución del tono vagal y el aumento del tiempo de conducción intraauricular. El consumo moderado de alcohol no se asoció con aumento en el riesgo de desarrollar FA; sin embargo, la ingesta superior a 35 bebidas por semana se asocia con el aumento en 5% de posibilidades de desarrollar esta enfermedad^{7,8}.

El tabaquismo se asocia con el aumento del riesgo en 1,4 veces para desarrollar FA, a consecuencia de los cambios sobre el sistema de conducción auricular y la consecuente

pérdida de la refractariedad celular inducidos por la nicotina^{7,8}.

Los niveles elevados de Proteína C Reactiva (RCP) se relacionan con el aumento en un 37% en el riesgo de desarrollar FA^{8,10}.

El consumo de café no se ha asociado con mayor riesgo de presentar FA; sin embargo su consumo incrementa el porcentaje de recidivas, secundario a cardioversión eléctrica en aproximadamente 50% de los casos^{32,66,70,71}.

La exposición a situaciones de estrés incrementa el riesgo de presentar la enfermedad por incremento en la síntesis de catecolaminas, de la misma forma el hiperaldosteronismo se asoció con el aumento en 12 en el riesgo de presentar FA^{10,70}.

El antecedente de cirugía cardíaca incrementa también este riesgo. El 70% de los casos son diagnosticados de FA en los 4 primeros días postoperatorios y el 6% en los 6 días posteriores. La cirugía valvular se asoció a un 60% de riesgo, la colocación de puentes coronarios en un 40% y los procedimientos combinados en un 50%. Esta asociación condujo a mayor tiempo de hospitalización, readmisión a la unidad de cuidados intensivos, incremento del riesgo de ECV isquémico y aumento en los gastos hospitalarios^{10,28,35,72}.

Los pacientes que requieren el uso de marcapaso desarrollaran FA entre un 8 a 20% y si es por bloqueo A-V completo el riesgo se incrementa en un 50% comparado con los que lo necesitan y si es por enfermedad del nodo sinusal puede llegar hasta un 65%. El mecanismo fisiopatológico se debe al engrosamiento y a la dilatación de la aurícula, provocada en muchos casos por asincronía atrio ventricular^{10,34}. El aumento en los niveles de NT-proBNP se asocia con mayor riesgo de FA, especialmente en pacientes obesos^{9,20}.

La actividad física excesiva es un factor de FA secundaria al incremento compensatorio del tamaño de las cámaras cardíacas, del aumento del tono vagal en reposo y del tono simpático durante el ejercicio; los trastornos hidroelectrolíticos, el uso de esteroides anabólicos y el acortamiento del período refractario hacen que sea más vulnerable al desarrollo de FA^{32,48}.

La exposición a algunos antiarrítmicos, colinérgicos, simpaticomiméticos inhalatorios, metilxantinas, drogas que actúan a nivel del SNC y citostáticos se han asociado con mayor riesgo de desarrollar FA⁷³.

Diversos patrones electrocardiográficos como el aumento de la duración de la onda P, del segmento P-R y del intervalo QTc han sido identificados como factor de riesgo de desarrollar FA⁷⁴.

Otras alteraciones menos específicas como cambios en el segmento S-T también han sido descritas, en cambio el aumento en la duración del QRS no se asoció con un incremento en la incidencia de FA^{74,75}.

Otros hallazgos como la presencia de arritmia supraventricular acrecentó el riesgo de desarrollar FA especialmente en pacientes jóvenes, aunque no hubo mayor riesgo de que evolucione a forma permanente^{74,75}.

Conclusiones

1. La FA en la actualidad es un problema de salud pública, dada la importante morbilidad que acarrea.
2. Los mecanismos fisiopatológicos descritos son producto de varios factores de riesgo que en muchos de los casos son potencialmente evitables o que permiten identificar personas de riesgo susceptibles a padecer esta enfermedad.
3. La influencia de la herencia sobre el desarrollo de la FA abre un abanico de posibilidades para el mejor entendimiento de los mecanismos moleculares en busca de mejores opciones terapéuticas para esta enfermedad.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por Medwave, y todos declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable.

Abreviaturas

AGES: Advanced Glycation Endproducts
 ARA: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina
 DM: Diabetes Mellitus
 ECV: Eventos Cerebro Vasculares
 FA: Fibrilación Auricular
 IAM: Infarto Agudo de Miocardio
 IECAS: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
 IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal
 MAGUKs: Membrane associated guanylate kinasa
 MMP: Metaloproteinasa de la Matriz
 RAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
 RCP: Proteína C Reactiva
 SAC: Stretch-Activated ion Channels (canales iónicos mecano-sensibles)
 TAM: Tensión Arterial Media
 TGF-β: Factor Transformador de Crecimiento Beta

Referencias

1. Khasnis A, Thakur R. Atrial Fibrillation: A Historical Perspective. *Cardiol Clin*. 2009 Feb;27(1):1-12, vii. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Márquez M, Gómez-Flores J, Aranda-Faustro A, Cazares-Campos I, Cárdenas M. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex*. 2009;79(Supl 2.):18-25 ↑ | [PubMed](#) |

3. Schweitzer P, Keller S. A history of atrial fibrillation. *Vnitr Lek.* 2002 Dec;48: 1:24-6. ↑ | [PubMed](#) |
4. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995 May;98(5):476-84. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Flegel KM. From delirium cordis to atrial fibrillation: historical development of a disease concept. *Ann Intern Med.* 1995 Jun 1;122(11):867-73. ↑ | [PubMed](#) |
6. Schmidt C, Kisselbach J, Schweizer P, Katus H, Thomas D. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:193-202. Epub 2011 Mar 31. ↑ | [PubMed](#) | [PMC](#) |
7. Chen L, Shen W. Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective. *Heart Rhythm.* 2007 Mar;4(3 Suppl):S1-6. Epub 2006 Dec 15. ↑ | [PubMed](#) |
8. Kannel W, Benjamin E Status of the epidemiology of atrial fibrillation.. *Med Clin North Am.* 2008 Jan;92(1):17-40, ix. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
9. Camm J, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2369-429. Epub 2010 Aug 29. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines Part I. *Europace.* 2011 May;13(5):610-25. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Shotan A, Garty M, Blondhein DS, Meisel SR, Lewis BS, Shochat M, et al. Atrial fibrillation and long-term prognosis in patients hospitalized for heart failure: results from heart failure survey in Israel (HFSIS). *Eur Heart J.* 2010 Feb;31(3):309-17. Epub 2009 Oct 15. ↑ | [PubMed](#) |
12. Friberg L, Rosenqvist M. Cardiovascular hospitalization as a surrogate endpoint for mortality in studies of atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort Study of Atrial Fibrillation. *Europace.* 2011 May;13(5):626-33. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998 Sep 8;98(10):946-52. ↑ | [PubMed](#) |
14. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace.* 2011 Oct; 13(10):1375-85 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011 Jan-Feb; 27(1):74-90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Attaran S, Shaw M, Bond L, Pullan MD, Fabri BM. A comparison of outcome in patients with preoperative atrial fibrillation and patients in sinus rhythm. *Ann Thorac Surg.* 2011 Oct;92(4):1391-5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Gbadebo T, Okafor H, Darbar D. Differential impact of race and risk factors on incidence of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2011 Jul;162(1):31-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
18. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, Lettre G, Vittinghoff E, Lubitz SA, et al. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation.* 2010 Nov 16;122(20):2009-15. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
19. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L, et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail.* 2007 May;9(5):502-9. Epub 2006 Dec 14. ↑ | [PubMed](#) |
20. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, Stott DJ, Ford I, Buckley B, et al The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace.* 2011 May;13(5):634-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Camm J. Quality of Life in patients with Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2010 Dec;63(12):1393-5. ↑ | [PubMed](#) |
22. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart.* 2012 Feb;98(3):195-201. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotseoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009 Feb;157(2):243-52. Epub 2008 Dec 24. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Markides V, Schilling R. Atrial Fibrillation: Classification, pathophysiology, mechanism and drug treatment. *Heart.* 2003 Aug;89(8):939-43. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
25. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2005 Dec 7; 105(3):315-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation.* 2008 Mar 11;117(10):1255-60. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 25;55(21):2299-307. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Guler N, Ozkara C, Dulger H, Kutay V, Sahin M, Erbilin E, Gumrukcuoglu HA. Do cardiac neuropeptides play a role in the occurrence of atrial fibrillation after coronary bypass surgery? *Ann Thorac Surg.* 2007 Feb; 83(2):532-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. Guazzi M, Belletti S, Bianco E, Lenatti L, Guazzi MD. Endothelial dysfunction and exercise performance in

- lone atrial fibrillation or associated with hypertension or diabetes: different results with cardioversion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Aug;291(2):H921-8. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
30. Allesie M, Boyden P, A. Camm J, Kléber, A, Lab M, Legato M, et al. Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2001 Feb 6;103(5):769-77. [↑ | PubMed |](#)
 31. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):813-23. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 32. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace*. 2008 Jun;10(6):668-73. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 33. De Caterina R, Ruigómez A, Rodríguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010 Sep 13;170(16):1450-5. [↑ | PubMed |](#)
 34. Santangeli P, Ferrante G, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, et al. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace*. 2010 May; 12(5):649-54. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 35. Adam O, Neuberger HR, Böhm M, Laufs U. Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Circulation*. 2008 Sep 16; 118(12):1285-93. *Circulation*. 2008 Sep 16;118(12):1285-93. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 36. Neuman RB, Bloom HL, Shukrullah I, Darrow LA, Kleinbaum D, Jones DP, et al. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation. *Clin Chem*. 2007 Sep;53(9):1652-7. [↑ | CrossRef | PubMed | PMC |](#)
 37. Thomas G, Lerman BB. Expanding the Role of Statins in Post-Operative Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012 Feb;9(2):170-1. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 38. Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, Li G, Wang X, Kaul S. Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart*. 2011 Jul;97(13):1034-40. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 39. Ren J, Ceylan-Isik AF. Diabetic cardiomyopathy: do women differ from men? *Endocrine*. 2004 Nov;25(2):73-83. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 40. Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J Cardiovasc Dis Res*. 2010 Jan;1(1):10-1. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 41. Raposeiras-Roubín S, Rodiño-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L, Seoane-Blanco A, Moure-González M, Varela-Román A, et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2011 Jun 6. [↑ | PubMed |](#)
 42. Rasoli S, Kakouros N, Harling L, Gukop P, Soni M, Athanasiou T, Kourliouros A. Antioxidant vitamins in the prevention of atrial fibrillation: what is the evidence? *Cardiol Res Pract*. 2011; 2011:164078. [↑ | PubMed | PMC |](#)
 43. Tsai C, Lai L, Hwang J, Lin J, Chiang F. Molecular Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 22;52(4):241-50. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 44. Lehnart S, Ackerman M, Benson W, Brugada R, Clancy C, Donahue K, et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation*. 2007 Nov 13;116(20):2325-45. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 45. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Buring JE, Albert CM. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2010 Aug 24;122(8):764-70. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 46. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010 Nov 24; 304(20):2263-9. [↑ | CrossRef | PubMed | PMC |](#)
 47. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 24;54(22):2023-31. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 48. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options-a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012 Jan;14(1):8-27. [↑ | CrossRef | PubMed | PMC |](#)
 49. Celebi S, Celebi O, Aydogdu S, Diker E. A peculiar medical cardioversion of atrial fibrillation with glucose infusion--a rare cause of atrial fibrillation: hypoglycemia. *Am J Emerg Med*. 2011 Jan;29(1):134.e1-3. [↑ | PubMed |](#)
 50. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009 May;30(9):1128-35. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 51. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1851-6. [↑ | CrossRef | PubMed | PMC |](#)
 52. Hatzinikolau E, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Papanas N, et al. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2006 Mar 1;97(5):659-61. *Epub* 2006 Jan 6. [↑ | CrossRef | PubMed |](#)
 53. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 May 23. [↑ | PubMed |](#)
 54. Ostgren CJ, Merlo J, Råstam L, Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and

- hypertension in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab.* 2004 Sep;6(5):367-74. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
55. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011 Jul 1;108(1):56-62 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 56. Romano S, Di Mauro M, Fratini S, Guarracini L, Guarracini F, Poccia G, et al. Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Dec 16;9:89. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 57. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart.* 2012 Jan;98(2):133-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 58. Chou CY, Kuo HL, Wang SM, Liu JH, Lin HH, Liu YL, et al. Outcome of atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Apr; 25(4):1225-30. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 59. Hohnloser SH, Connolly SJ. Atrial fibrillation, moderate chronic kidney disease, and stroke prevention: new anticoagulants, new hope. *Eur Heart J.* 2011 Oct; 32(19):2347-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 60. Böhm M, Thoenes M, Neuberger HR, Gräber S, Reil JC, Bramlage P, et al. Atrial fibrillation and heart rate independently correlate to microalbuminuria in hypertensive patients. *Eur Heart J.* 2009 Jun; 30(11):1364-71 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 61. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med.* 2006 Nov 27;166(21):2322-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 62. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation.* 2008 May 20; 117(20):2583-90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 63. Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LA. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol.* 2002 Apr;55(4):358-63. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 64. Nagarakanti R, Saksena S, Hettrick D, Koehler JL, Grammatico A, Padeletti L. Progression of new onset to established persistent atrial fibrillation: an implantable device-based analysis with implications for clinical classification of persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011 Oct; 32(1):7-15 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 65. Hanna IR, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Beshai JF, et al. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8):1683-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 66. Mazza A, Bendini MG, Cristofori M, Nardi S, Leggio M, De Cristofaro R, et al. Baseline apnoea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *Europace.* 2009 Jul;11(7):902-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 67. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol.* 2002 May 1;155(9):819-26. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 68. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *J Intern Med.* 2001 Nov;250(5):382-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 69. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994 Feb;89 (2):724-30. ↑ | [PubMed](#) |
 70. Mattioli A, Bonatti S, Zennaro M, Mattioli G. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and development, spontaneous cardioversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace.* 2005 May;7(3):211-20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 71. Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR, et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J.* 2010 Jul;31(14):1730-6 ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 72. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012 Feb;14(2):159-74. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 73. Parvez B, Darbar D. Lone AF - etiologic factors and genetic insights into pathophysiology. *J Atr Fibrillation.* 2010 Dec 1;1(12):675-684. ↑ | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 74. Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1998 Sep;19(9):1294-320. ↑ | [PubMed](#) |
 75. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation.* 2008 May 20; 117(20):2583-90. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.