

Artículo original

Asociación de los polimorfismos rs2200733 y rs7193343 con la fibrilación auricular en población española y metanálisis de la evidencia existente



Albert Ferrán^a, José María Alegret^b, Isaac Subirana^{a,c}, Gerard Aragonès^{b,d}, Carla Lluís-Ganella^a, César Romero-Menor^e, Francesc Planas^f, Jorge Joven^g y Roberto Elosua^{a,*}

^a Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España

^b Sección de Cardiología, Hospital Universitario de Sant Joan, Grup de Recerca Cardiovascular, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

^d Centre for Omic Sciences, Servei de Recursos Científics i Tècnics, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España

^e Servicio de Cardiología, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Barcelona, España

^g Unidad de Investigación Biomédica (URB-CRB), IISPV, Hospital Universitario de Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

Historia del artículo:

Recibido el 18 de junio de 2013

Aceptado el 19 de diciembre de 2013

On-line el 20 de mayo de 2014

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Genética

Metanálisis

Polimorfismos

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los objetivos del estudio son analizar en población española la asociación entre dos variantes genéticas (rs2200733 y rs7193343) y el riesgo de sufrir fibrilación auricular y realizar una revisión sistemática y un metanálisis de estas asociaciones.

Métodos: Estudio de casos y controles con 257 casos de fibrilación auricular y 379 controles. Los casos eran donantes del Banco Nacional de ADN; los controles participaron en un estudio transversal de base poblacional. La genotipificación se realizó mediante pruebas TaqMan. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática, dos revisores independientes extrajeron la información necesaria. Se realizó un metanálisis, un análisis de heterogeneidad y de metarregresión para identificar las variables que explicaran la heterogeneidad entre estudios.

Resultados: En nuestra población se observa una asociación entre el rs2200733 y la presencia de fibrilación auricular (*odds ratio* = 1,87; intervalo de confianza del 95%, 1,30-2,70), pero no con el rs7193343 (*odds ratio* = 1,18; intervalo de confianza del 95%, 0,80-1,73). En el metanálisis, se observó una asociación de ambas variantes con la fibrilación auricular: *odds ratio* = 1,71 (intervalo de confianza del 95%, 1,54-1,90) para el rs2200733 y *odds ratio* = 1,18 (intervalo de confianza del 95%, 1,11-1,25) para el rs7193343. En la asociación entre el rs2200733 y la fibrilación auricular se observó heterogeneidad entre estudios, parcialmente relacionada con el diseño del estudio, con mayor magnitud de asociación en estudios de casos y controles (*odds ratio* = 1,83) que en cohortes (*odds ratio* = 1,41).

Conclusiones: Las variantes rs2200733 y rs7193343 se asocian con mayor riesgo de fibrilación auricular. Los estudios de casos y controles tienden a sobrestimar la magnitud de la asociación entre estas variantes genéticas y la fibrilación auricular.

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

Association Between rs2200733 and rs7193343 Genetic Variants and Atrial Fibrillation in a Spanish Population, and Meta-analysis of Previous Studies

ABSTRACT

Introduction and objectives: The objectives of this study were to analyze the association between two genetic variants (rs2200733 and rs7193343) in a Spanish population and the risk of developing atrial fibrillation, and to carry out a systematic review and meta-analysis of these associations.

Methods: We performed a case-control study involving 257 case patients with atrial fibrillation and 379 controls. The case patients were individuals who had donated samples to the Spanish National DNA Bank; the controls were participating in a population-based cross-sectional study. Genotyping was carried out using a TaqMan assay. We conducted a systematic literature search in which 2 independent reviewers extracted the necessary information. The study involved a meta-analysis, a heterogeneity analysis, and a meta-regression analysis to identify the variables that explain the heterogeneity across studies.

Results: In our population, the presence of atrial fibrillation was found to be associated with rs2200733 (*odds ratio* = 1.87; 95% confidence interval, 1.30-2.70), but not with rs7193343 (*odds ratio* = 1.18; 95% confidence interval, 0.80-1.73). In the meta-analysis, we observed an association between atrial

Keywords:

Atrial fibrillation

Genetics

Meta-analysis

Polymorphisms

* Autor para correspondencia: Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: relosua@imim.es (R. Elosua).

fibrillation and both variants: odds ratio = 1.71 (95% confidence interval, 1.54-1.90) for rs2200733 and odds ratio = 1.18 (95% confidence interval, 1.11-1.25) for rs7193343. We observed heterogeneity among the studies dealing with the association between rs2200733 and atrial fibrillation, partially related to the study design, and the strength of association was greater in case-control studies (odds ratio = 1.83) than in cohort studies (odds ratio = 1.41).

Conclusions: Variants rs2200733 and rs7193343 are associated with a higher risk of atrial fibrillation. Case-control studies tend to overestimate the strength of association between these genetic variants and atrial fibrillation.

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

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

Abreviaturas

FA: fibrilación auricular

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica^{1,2} y se asocia con mayores riesgo de mortalidad e incidencia de enfermedad cerebrovascular³. Entre los factores que aumentan el riesgo de sufrir FA, se encuentran la edad, la hipertensión, las miocardiopatías y las valvulopatías. Existe una forma de FA denominada aislada que se presenta en pacientes < 60 años sin evidencias clínicas o ecocardiográficas de enfermedad cardiovascular y que tiene un buen pronóstico.

Hay una importante agregación familiar en la aparición de FA, lo que indica la relevancia de factores genéticos⁴. Se han descrito formas familiares, que son poco frecuentes, y se han identificado mutaciones en diferentes genes, relacionados generalmente con los canales iónicos⁴. Sin embargo, en la mayoría de las FA que encontramos en la población, la susceptibilidad individual está relacionada con múltiples genes, variantes genéticas y factores ambientales. En los últimos años los estudios de asociación de genoma completo han identificado variantes genéticas comunes que se asocian con mayor riesgo de FA^{5,6}. Los dos *loci* que con más constancia se han asociado con FA se encuentran en la región 4q25, en desequilibrio de ligamiento con el gen *PITX2*, en la que destaca el polimorfismo de un solo nucleótido rs2200733, y en la región 16q22, asociada al gen *ZFHX3*, con el polimorfismo de un solo nucleótido rs7193343. Una de las limitaciones de este tipo de estudios es las variaciones que puede haber entre diversas poblaciones. Algunos metanálisis han analizado la evidencia disponible y la existencia de heterogeneidad entre estudios, pero sin analizar sus causas^{7,8}.

Los objetivos de este estudio son: a) analizar la asociación entre las dos variantes genéticas mencionadas anteriormente, rs2200733 y rs7193343, y la probabilidad de FA en población española, y b) realizar una revisión sistemática y un metanálisis sobre la asociación entre estas dos variantes genéticas y el riesgo de FA analizando si hay heterogeneidad entre estudios y sus posibles causas.

MÉTODOS

Análisis de asociación entre las variantes rs2200733 y rs7193343 y la fibrilación auricular en población española

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de casos y controles. Los casos se obtuvieron de pacientes con FA que habían donado muestras biológicas al Banco Nacional de ADN y en dos hospitales

participantes en el proyecto. Uno de los nodos del Banco Nacional de ADN recogió muestras de enfermedades cardiovasculares y, entre ellas, de FA. Se reclutó a los pacientes del Banco Nacional de ADN entre febrero de 2007 y diciembre de 2009, en cuatro hospitales. Además, se incluyó a pacientes con FA de dos hospitales que reclutaron los casos durante el año 2011. Los pacientes con FA tenían edades entre 18 y 70 años en el momento del diagnóstico, eran de origen caucásico y tenían FA documentada en al menos un registro electrocardiográfico. Se definió como FA aislada la que se presenta en pacientes < 60 años sin evidencias clínicas o ecocardiográficas de enfermedad cardiovascular. El reclutamiento de los casos se realizó prospectivamente incluyendo todos los casos de FA diagnosticados durante el periodo de estudio, y retrospectivamente contactando únicamente con los casos diagnosticados de FA aislada y solicitando su participación en el estudio.

Se seleccionó aleatoriamente a los controles de un estudio transversal de base poblacional realizado en España, que incluyó población de 19 a 75 años de origen caucásico entre 2000 y 2001⁹. La presencia de FA se descartó por la ausencia de síntomas de sospecha y un electrocardiograma normal.

Todos los casos y los controles firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sant Joan de Reus y el Comité Científico del Banco Nacional de ADN.

Genotipificación

El ADN se aisló de células mononucleares de sangre periférica mediante un método estandarizado de columnas descrito previamente¹⁰. Para la genotipificación de las dos variantes genéticas, se utilizó el método de discriminación alélica mediante pruebas TaqMan (Life Technologies Ltd.; Paisley, Reino Unido) en el equipo ABI 7900HT Real Time PCR System (Life Technologies Ltd.).

Otras variables

Se recogió información sobre los antecedentes de hipertensión y consumo de tabaco. La hipertensión se definió como una determinación de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg o la toma de medicación antihipertensiva. Se consideró fumador a la persona que había fumado ≥ 1 cigarrillo/día de promedio durante la última semana y también a los ex fumadores de < 1 año. Se midió el peso y la talla y se calculó el índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros).

De un subgrupo de los pacientes con FA, se disponía de los siguientes datos ecocardiográficos: diámetro telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, grosor del septo y la pared posterior del ventrículo izquierdo y diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda. La ecocardiografía se realizó e interpretó en los centros hospitalarios donde se reclutaron los casos de FA siguiendo protocolos internacionales estandarizados.

Análisis estadístico

Se realizó un control de calidad de los datos de genotipo analizando el equilibrio de Hardy-Weinberg. Se comprobó la normalidad de las variables continuas. Para la comparación entre grupos, se utilizó la prueba de la χ^2 para variables categóricas y la de la t de Student o análisis de varianza para variables continuas. Para el análisis multivariable, se utilizó la regresión logística. Se consideró que la asociación era estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$.

Revisión sistemática y metanálisis

Revisión de la bibliografía

Se realizó en la base de datos PubMed una búsqueda bibliográfica de los artículos previamente publicados sobre el tema de interés hasta el 31 de marzo de 2013. La estrategia de búsqueda se basó en los siguientes términos: (rs2200733 o rs7193343 o 4q25 o 16q22 o PITX2 o ZFX3) y («atrial fibrillation» o «supraventricular arrhythmias»)(«genetics» o «polymorphisms»). Se analizaron además las revisiones sobre: «Atrial fibrillation» y «genetics», y la bibliografía de los artículos finalmente seleccionados para identificar algún artículo no identificado en la búsqueda inicial.

En un primer paso, dos revisores independientes (AF y RE) analizaron el título y el resumen de los artículos identificados y seleccionaron los candidatos a revisión de todo el artículo. Los mismos revisores, de manera independiente, extrajeron la información necesaria para realizar el metanálisis y evaluar la calidad de la evidencia presentada. En caso de discordancia, se tomó una decisión consensuada entre los dos revisores.

En los artículos en que se incluía más de una población o estudio, se consideraron los resultados de los estudios individuales incluidos. En el caso de estudios que participaran en varias

publicaciones, se consideró únicamente el resultado del artículo que incluyera el mayor número de sujetos.

Evaluación cualitativa de la evidencia disponible

Se siguieron las recomendaciones STREGA para evaluar la calidad y la transparencia de la información disponible de los diferentes estudios¹¹. Esta guía define 22 ítems que se debe describir o comentar en los diferentes apartados de los manuscritos. Los dos revisores asignaron un 1 o un 0 atendiendo a la presencia o ausencia de una descripción adecuada de cada uno de esos ítems. Se discutieron las discordancias y se resolvieron por consenso. A mayor valor de este indicador, mayor la calidad de la información presentada en el artículo.

Evaluación cuantitativa de las asociaciones de interés: metanálisis

De cada estudio seleccionado, se obtuvieron los datos sobre: diseño del estudio (casos y controles; cohorte), tipo de FA (todas; aislada; recurrencia tras ablación), número de casos y controles incluidos, estimación del riesgo asociado a cada variante genética y su intervalo de confianza del 95% (IC95%), si la estimación del riesgo estaba ajustada por variables de confusión o no, la frecuencia alélica del alelo de riesgo en la población control, el origen étnico, la edad y el porcentaje de mujeres y de hipertensos.

Se realizó un metanálisis de los estudios seleccionados anteriormente y se incluyeron también los datos de nuestro estudio usando la función meta.DSL del paquete de R rmeta mediante el método de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird¹². Además, se realizó un análisis de sensibilidad repitiendo el metanálisis eliminando un estudio cada vez para detectar si alguno de los incluidos tenía un peso muy influyente en la magnitud de la asociación observada. Los análisis se estratificaron analizando la FA total y la aislada.

Tabla 1

Características sociodemográficas, antecedentes de factores de riesgo y frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes genéticas analizadas en el grupo de pacientes con fibrilación auricular y el grupo de controles

	Controles	Casos FA aislada	Casos FA totales	p ^a	p ^b
Pacientes (n)	379	123	257		
Edad (años)	42,56 ± 15,15	50,97 ± 8,83	60,64 ± 11,51	< 0,001	< 0,001
Mujeres (%)	49,2	34,8	42,3	0,090	0,007
Hipertensión (%)	11,90	45,54	51,22	< 0,001	< 0,001
Consumo de tabaco (%)	34,13	20,54	16,26	< 0,001	0,006
Índice de masa corporal	26,91 ± 5,11	28,45 ± 5,17	28,59 ± 4,48	< 0,001	0,007
rs2200733, genotipos ^c				< 0,001	< 0,001
CC (%)	71,42	53,15	55,84		
CT (%)	25,61	38,74	36,80		
TT (%)	2,96	8,11	7,36		
Frecuencia de alelo T (%)	15,77	27,48	25,76		
rs7193343, genotipos ^c				0,156	0,635
CC (%)	69,44	64,86	61,95		
CT (%)	27,88	31,53	34,07		
TT (%)	2,68	3,60	3,98		
Frecuencia de alelo T (%)	16,62	19,37	21,02		

C: citosina; FA: fibrilación auricular; T: timina.

Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar.

^a Comparación entre el grupo de todos los casos de fibrilación auricular y los controles.

^b Comparación entre el grupo de casos de fibrilación auricular de edad < 60 años y los controles.

^c CC: sujetos homocigotos para la variante genética más frecuente, portadores de dos alelos comunes (citosina); CT: sujetos heterocigotos portadores de un alelo no común (timina); TT: sujetos homocigotos para la variante genética menos frecuente, portadores de dos alelos no comunes (timina).

Tabla 2

Probabilidad de fibrilación auricular correspondiente a las diferentes variantes genéticas analizadas definiendo un modelo aditivo

	Fibrilación auricular, OR (IC95%)	Fibrilación auricular aislada, OR (IC95%)
rs2200733	1,87 (1,30-2,70)	2,06 (1,37-3,10)
rs7193343	1,18 (0,80-1,73)	1,03 (0,64-1,61)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Incremento de la probabilidad de fibrilación auricular por la presencia de cada alelo de riesgo (T).

Resultados ajustados por edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes de hipertensión y consumo de tabaco.

Análisis de la heterogeneidad y de sus causas: metarregresión

La presencia de heterogeneidad se analizó mediante el estadígrafo I^2 que describe el porcentaje de la variación entre estudios que se debe a heterogeneidad y no al azar¹³. Para analizar sus causas, se realizó un análisis de metarregresión bajo un modelo de efectos mixtos, y se analizó qué factores podían explicar la heterogeneidad entre estudios. Los potenciales factores analizados son: diseño del estudio (casos y controles frente a cohorte), número de casos incluidos ($n \geq 500$ frente a $n < 500$), ajuste por variables de confusión, origen étnico y STREGA (mediana de la puntuación STREGA, < 18 frente a ≥ 18). En caso de identificar alguna variable

Tabla 3

Diferencias en las características ecocardiográficas de los casos de fibrilación auricular según su genotipo

	CC*	CT*	TT*	p
rs2200733				
Sujetos (n)	89	49	10	
DTDVI (mm)	48,5 ± 5,3	49,3 ± 4,3	50,9 ± 2,0	0,307
DTDVli (mm/m ²)	26,1 ± 3,0	25,8 ± 2,8	25,2 ± 2,6	0,661
DTSVI (mm)	30,2 ± 5,4	29,6 ± 4,5	33,43 ± 3,0	0,170
DTSVli (mm/m ²)	16,2 ± 2,7	15,6 ± 2,5	16,9 ± 1,7	0,350
AI (mm)	40,2 ± 6,4	41,2 ± 5,8	46,1 ± 13,1	0,033
Ali (mm/m ²)	21,5 ± 3,5	21,6 ± 3,5	23,0 ± 6,0	0,497
FE (%)	67,8 ± 8,5	69,1 ± 8,9	68,3 ± 6,3	0,692
PP (mm)	9,5 ± 1,2	9,8 ± 1,5	9,0 ± 1,3	0,297
Septo (mm)	10,6 ± 1,5	10,6 ± 1,5	10,6 ± 0,7	0,999
rs7193343				
Sujetos (n)	94	43	7	
DTDVI (mm)	48,8 ± 5,1	49,5 ± 4,3	49,7 ± 3,8	0,664
DTDVli (mm/m ²)	25,9 ± 2,9	26,0 ± 2,8	26,7 ± 2,5	0,754
DTSVI (mm)	30,3 ± 5,4	30,8 ± 3,9	28,3 ± 5,0	0,455
DTSVli (mm/m ²)	16,2 ± 2,9	16,2 ± 1,9	15,2 ± 2,5	0,621
AI (mm)	40,6 ± 7,5	41,8 ± 6,1	41,1 ± 4,1	0,641
Ali (mm/m ²)	21,6 ± 4,0	21,9 ± 3,2	25,1 ± 2,4	0,878
FE (%)	67,8 ± 8,9	67,8 ± 7,5	75,7 ± 5,9	0,056
PP (mm)	9,6 ± 1,4	9,5 ± 1,3	9,5 ± 2,0	0,877
Septo (mm)	10,6 ± 1,5	10,6 ± 1,4	10,7 ± 1,9	0,974

AI: diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda; Ali: diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda indexado por superficie corporal; C: citosina; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTDVli: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo indexado por superficie corporal; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; DTSVli: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo indexado por superficie corporal; FE: fracción de eyección; PP: grosor de la pared posterior; Septo: grosor del septo; T: timina.

Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar.

* CC: sujetos homocigotos para la variante genética más frecuente, portadores de dos alelos comunes (citosina); CT: sujetos heterocigotos portadores de un alelo no común (timina); TT: sujetos homocigotos para la variante genética menos frecuente, portadores de dos alelos no comunes (timina).

que explicara la heterogeneidad, se repetía el metanálisis estratificando por esta variable.

RESULTADOS

Análisis de asociación entre las variantes rs2200733 y rs7193343 y la fibrilación auricular en población española

Las características sociodemográficas, los antecedentes de factores de riesgo y las frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes genéticas analizadas en el grupo de pacientes con FA (total y aislada) y el grupo de controles se presentan en la **tabla 1**. En la **tabla 2** se presentan los resultados de la asociación entre el rs2200733 y el rs7193343 y la presencia de FA (total y aislada); se observa una asociación estadísticamente significativa entre el rs2200733 y la FA, pero no entre el rs7193343 y la FA. Realizamos un análisis en una submuestra de casos ($n = 150$) y controles ($n = 150$) apareados por edad y sexo, y los resultados fueron similares a los observados en el total de la muestra.

En el subgrupo de pacientes con FA y datos ecocardiográficos de la aurícula izquierda ($n = 148$), se observó una asociación entre el rs2200733 y el diámetro anteroposterior, de modo que el alelo de riesgo de FA también se asoció con mayor tamaño de la aurícula izquierda (**tabla 3**). Esta asociación dejaba de ser estadísticamente significativa cuando el diámetro auricular se indexaba por superficie corporal. No se observó asociación entre el rs7193343 y las variables ecocardiográficas recogidas.

Revisión sistemática, metanálisis y metarregresión

Con los criterios de búsqueda bibliográfica utilizados se identificaron inicialmente 41 artículos, de los cuales se seleccionaron finalmente 14. En la **figura 1** se presenta el diagrama de flujo del resultado de la búsqueda bibliográfica y la selección de artículos realizada para este estudio. De los 14 artículos seleccionados, 10 analizaban la asociación entre el riesgo de FA y el rs2200733¹⁴⁻²³ y 4 analizaban el riesgo de FA asociado al rs7193343^{6,24-26}. Estos 14 artículos incluían un total de 27 estudios diferentes, 19 que analizan el rs2200733 y 8, el rs7193343. Por otra parte, 22 estudios utilizaron un diseño de casos y controles y 5, un diseño de cohortes.

El intervalo de valores en la evaluación cualitativa de los estudios según la adecuación a las guías STREGA fue de 15-21, y los valores obtenidos por cada estudio se presentan en las **figuras 2 y 3**.

En la **figura 2** se presenta el resultado del metanálisis para la asociación entre el rs2200733 y la FA, y se observa una asociación estadísticamente significativa (*odds ratio* [OR] = 1,71; IC95%, 1,54-1,90). En el análisis de sensibilidad realizado eliminando un estudio cada vez, los resultados concordaron, con OR entre 1,62 y 1,75. Cuando analizamos la FA aislada, se incluyeron 6 estudios, y la

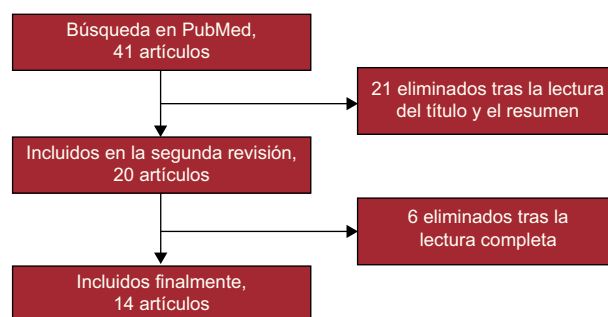


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática realizada y selección final de los artículos incluidos en el metanálisis.

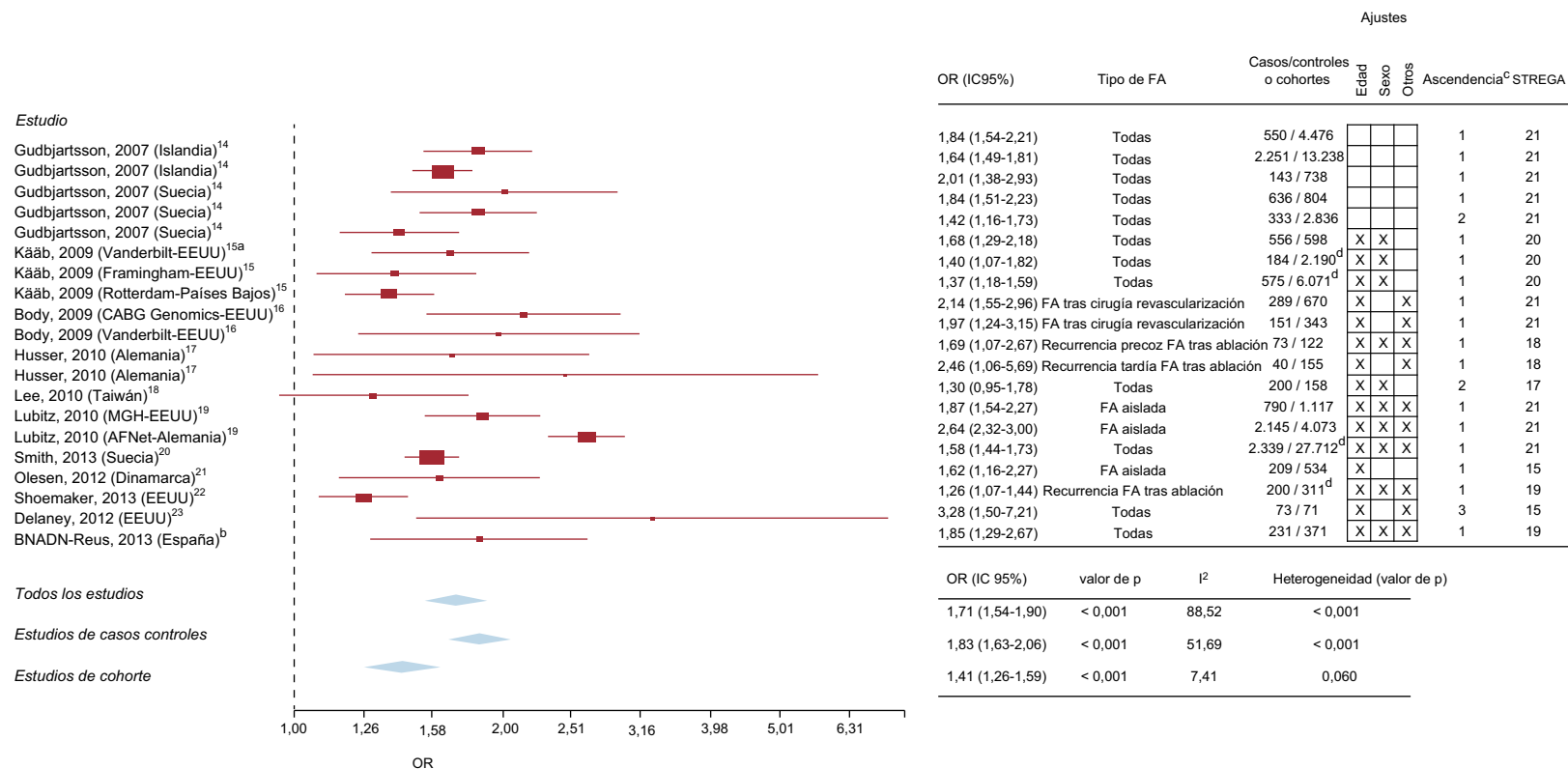


Figura 2. Representación gráfica del resultado del metanálisis de la asociación entre el rs2200733 y la fibrilación auricular (*forest plot*), se incluye la magnitud de la asociación observada en los estudios individuales, su tamaño muestral, las variables de ajuste utilizadas y el resultado de la evaluación de los criterios STREGA. También se presentan los resultados del análisis de heterogeneidad (I²), el estimador de la asociación combinado en todos los estudios y estratificando según el diseño de casos y controles o de cohorte. BNADN: Banco Nacional de ADN; FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

^aEdad < 60 años.

^bResultados del estudio presentado en este artículo.

^c1: europea; 2: asiática.

^dEstudio de cohorte.

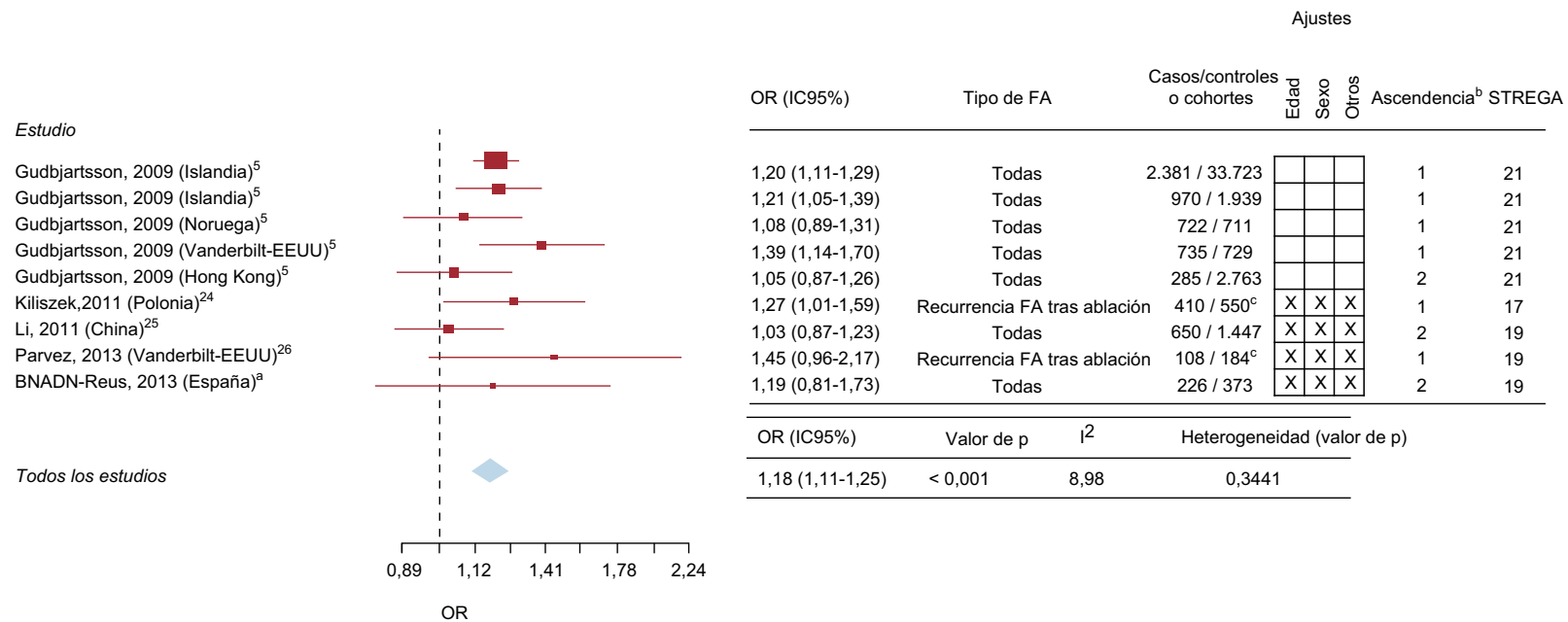


Figura 3. Representación gráfica del resultado del metanálisis de la asociación entre el rs7193343 y la fibrilación auricular (*forest plot*), se incluye la magnitud de la asociación observada en los estudios individuales, su tamaño muestral, las variables de ajuste utilizadas y el resultado de la evaluación de los criterios STREGA. También se presentan los resultados del análisis de heterogeneidad (i^2) y el estimador de la asociación combinado en todos los estudios. BNADN: Banco Nacional de ADN; FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

^aResultados del estudio presentado en este artículo.

^b1: europea; 2: asiática.

^cEstudio de cohorte.

magnitud de la asociación fue mayor (OR = 2,16; IC95%, 1,85-2,51). En el análisis de sensibilidad, al eliminar un estudio cada vez, las OR oscilaron entre 2,03 y 2,25.

Detectamos heterogeneidad en el metanálisis del polimorfismo de un solo nucleótido rs220733 (FA total, $I^2 = 88,52$; FA aislada, $I^2 = 13,59$). El análisis de metarregresión indicó que una de las variables que explica parcialmente esta heterogeneidad es el tipo de diseño estudio: casos y controles o cohorte. Al realizar el metanálisis estratificando por diseño del estudio, observamos que en los estudios de casos y controles continuaba habiendo heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 51,69$) y que la magnitud de la asociación era superior a la de los estudios de cohorte (OR = 1,83; IC95%, 1,63-2,06 frente a OR = 1,41; IC95%, 1,26-1,59), y además estos últimos no presentaban heterogeneidad entre ellos (figura 2).

El rs7193343 se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de FA total (OR = 1,18; IC95%, 1,11-1,25) (figura 3). En el análisis de sensibilidad al eliminar un estudio cada vez, las OR oscilaron entre 1,17 y 1,20. No se observó heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 8,98$; $p = 0,34$). Cuando analizamos la FA aislada, se incluyeron únicamente dos estudios y la magnitud de la asociación fue similar (OR = 1,11; IC95%, 0,89-1,39).

Estimamos también el riesgo poblacional atribuible a estas dos variantes genéticas utilizando las OR del metanálisis y la prevalencia de los genotipos de nuestra población mediante la fórmula: riesgo atribuible poblacional = prevalencia de genotipo de riesgo $\times [(OR - 1) / OR]$. El riesgo poblacional atribuible al polimorfismo rs220733 fue del 13,77% y el del rs7193343, el 4,99%.

DISCUSIÓN

En este estudio hemos observado que existe una asociación entre el rs220733 y el riesgo de FA en población española. Sin embargo, la asociación entre el rs7193343 y la presencia de FA no llega a la significación estadística. Al realizar una revisión sistemática y un metanálisis de la evidencia disponible, se observa que existe asociación entre las dos variantes genéticas analizadas y el riesgo de FA, pero la magnitud de la asociación es mayor en el caso del rs220733. Además, hemos observado que existe heterogeneidad entre los estudios que analizan la asociación entre el rs220733 y el riesgo de FA, y que esta heterogeneidad se explica parcialmente por el diseño del estudio.

Recientemente se han identificado hasta nueve variantes genéticas asociadas con el riesgo de FA⁸. En nuestro estudio se ha analizado únicamente dos de estas variantes (rs220733 y rs7193343) porque son las que más se han identificado en los estudios de asociación de genoma completo como asociadas con FA y las que presentan mayor magnitud de asociación.

El rs220733 está en la región 4q25, en la que se encuentra el gen *PITX2*. Este gen es un factor de transcripción que tiene un papel clave en el desarrollo fetal del corazón²⁷, y también se expresa en el corazón adulto regulando la expresión de genes relacionados con los canales iónicos²⁸. Se ha observado que pacientes con FA presentan menor expresión de este gen en el tejido auricular miocárdico, lo que se traduce en un remodelado auricular eléctrico y estructural que favorece la arritmogénesis²⁹. Los resultados que hemos observado en la población española analizada concuerdan mucho con los resultados del metanálisis e indican asociación entre la presencia de la variante rara y mayor probabilidad de presentar FA.

Por otra parte, algunos estudios en modelos murinos han observado que los portadores del alelo de riesgo del polimorfismo rs220733 presentan remodelado auricular²⁹. En nuestro estudio, el grupo de homocigotos para el alelo de riesgo de esta variante tenían mayor tamaño auricular, aunque esta asociación desaparecía cuando se corregía por superficie corporal. Hay que destacar

que los datos ecocardiográficos de las medidas de la aurícula izquierda disponibles eran de un subgrupo de pacientes y que la metodología utilizada en su medición no estaba diseñada específicamente para valorar esta asociación, al no tratarse de uno de los objetivos definidos del estudio. Se requieren estudios adecuadamente diseñados para confirmar la asociación entre el rs220733 y el remodelado auricular.

El rs7193343 se encuentra en la región 16q22 en la que se encuentra el gen *ZFHX3*. El gen *ZFHX3* regula la diferenciación neuronal y muscular, y es un gen supresor tumoral en varios tipos de cáncer. Aunque se expresa en el corazón de ratones³⁰ su función en el tejido cardíaco no se conoce. Esta variante se asocia con FA en el metanálisis, pero no de manera significativa en la población española, probablemente debido al reducido tamaño de la muestra de nuestro estudio y a que la magnitud de la asociación observada es menor. Con el tamaño de muestra de nuestro estudio (257 casos y 379 controles), únicamente podríamos detectar como estadísticamente significativas asociaciones con $OR \geq 1,63$. Existe otra variante en esta región, el rs2106261, que está en desequilibrio de ligamiento con el rs7193343 ($R^2 = 0,77$ en población caucásica del estudio HapMap), que también se ha analizado en algunos estudios y en dos metanálisis^{7,8} y presenta una magnitud de asociación similar a la observada en nuestro estudio (OR = 1,24 y OR = 1,22 respectivamente). Por lo tanto, los datos indican que las dos variantes proporcionan una información similar.

Nuestro estudio tiene dos características diferenciales. Por una parte, se ha analizado de manera independiente el fenotipo de FA aislada, y se ha observado que, en el caso del rs220733, la magnitud de la asociación es superior a la observada para todas las FA.

Por otra parte, se ha analizado la presencia de heterogeneidad entre estudios y sus causas. Hemos observado que el tipo de diseño del estudio explica parte de la heterogeneidad observada en la asociación entre el rs220733 y la FA, de modo que los estudios de casos y controles presentan mayor magnitud de la asociación que los estudios de cohortes, y además entre los casos y los controles continúa habiendo heterogeneidad. La heterogeneidad entre los estudios de casos y controles probablemente está relacionada con la variada calidad de esos estudios³¹ y la magnitud observada en los estudios de casos y controles, probablemente mayor que la de los estudios de cohorte, también es un fenómeno conocido³¹.

El conocimiento de las bases genéticas de la FA puede contribuir a identificar nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos. Desde el punto de vista clínico, también puede contribuir a mejorar la capacidad de predicción de la aparición de FA en el futuro. Recientemente, un estudio realizado con datos del *Women's Health Study* ha observado que la inclusión de información genética en la función predictiva mejora la capacidad de discriminación y la reclasificación del riesgo de FA³². Otra aplicación clínica pendiente de exploración y validación es la capacidad para identificar a los pacientes que sufrirán una recurrencia de la FA después de una ablación por radiofrecuencia.

Limitaciones

Entre las limitaciones de nuestro estudio, hay que señalar que el tamaño de la muestra de la población española es pequeño, aunque los resultados observados concuerdan con los del metanálisis realizado. La distribución de edades y sexos en los controles poblacionales era diferente que la de los casos; esta diferencia podría influir en los resultados. De todos modos, en los análisis ajustados y apareados por edad y sexo, se observan resultados muy similares y consistentes. La asociación entre las variantes genéticas de interés y el remodelado auricular tiene las limitaciones ya comentadas, y hay que confirmar los hallazgos en estudios específicamente diseñados para evaluar esa hipótesis.

CONCLUSIONES

Las variantes genéticas rs2200733 y rs7193343 se asocian con mayor riesgo de FA. Estas variantes podrían tener utilidad clínica en la estimación del riesgo de FA. Por otra parte, los estudios de casos y controles tienden a sobrestimar la magnitud de la asociación entre estas variantes genéticas y la presencia de FA.

AGRADECIMIENTOS

Al Banco Nacional de ADN.

FINANCIACIÓN

Financiado por una beca de investigación clínica de la Sociedad Española de Cardiología, el Instituto de Salud Carlos III-Fondo Europeo del Desarrollo Regional (Red de Investigación Cardiovascular RD12/0042; PI09/90506), AGAUR (2009 SGR 1195).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Villacastín J, Pérez-Castellano N, Moreno-Planas J. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:561–5.
- Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:545–52.
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2007;28:2803–17.
- Andalib A, Brugada R, Nattel S. Atrial fibrillation: evidence for genetically determined disease. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:176–83.
- Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgerirsson G, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009;41:876–8.
- Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012;44:670–5.
- Mohanty S, Santangeli P, Bai R, Di Biase L, Mohanty P, Pump A, et al. Variant rs2200733 on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:155–61.
- Smith JG, Almgren P, Engström G, Hedblad B, Platonov PG, Newton-Cheh C, et al. Genetic polymorphisms for estimating risk of atrial fibrillation: a literature-based meta-analysis. *J Intern Med*. 2012;272:573–82.
- Ferré N, Camps J, Fernández-Ballart J, Arija V, Murphy MM, Ceruelo S, et al. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin Chem*. 2003;49:1491–7.
- Alegret JM, Aragones G, Elosua R, Beltrán-Debón R, Hernández-Aguilera A, Romero-Menor C, et al. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:324–31.
- Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, Moher D, Gagnon F, Von Elm E, et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. *PLoS Med*. 2009;6:e22.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–88.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
- Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448:353–7.
- Kääb S, Darbar D, Van Noord C, Dupuis J, Pfeufer A, Newton-Cheh C, et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2009;30:813–9.
- Body SC, Collard CD, Shernan SK, Fox AA, Liu KY, Ritchie MD, et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:499–506.
- Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G, Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:747–53.
- Lee KT, Yeh HY, Tung CP, Chu CS, Cheng KH, Tsai WC, et al. Association of rs2200733 but not rs10033464 on 4q25 with atrial fibrillation based on the recessive model in a Taiwanese population. *Cardiology*. 2010;116:151–6.
- Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL, Makino S, Pfeufer A, Rahman R, et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation*. 2010;122:976–84.
- Smith JG, Melander O, Sjögren M, Hedblad B, Engström G, Newton-Cheh C, et al. Genetic polymorphisms confer risk of atrial fibrillation in patients with heart failure: a population-based study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:250–7.
- Olesen MS, Holst AG, Jabbari J, Nielsen JB, Christophersen IE, Sajadieh A, et al. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Can J Cardiol*. 2012;28:191–5.
- Shoemaker BM, Muhammad R, Parvez B, White BW, Streur M, Song Y, et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2013;10:394–400.
- Delaney JT, Jeff JM, Brown NJ, Pretorius M, Okafor HE, Darbar D, et al. Characterization of genome-wide association-identified variants for atrial fibrillation in African Americans. *PLoS One*. 2012;7:e32338.
- Kiliszek M, Franaszczyk M, Kozluk E, Lodzinski P, Piatkowska A, Broda G, et al. Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population. *PLoS One*. 2011;6:e21790.
- Li C, Wang F, Yang Y, Fu F, Xu C, Shi L, et al. Significant association of SNP rs2106261 in the ZFX3 gene with atrial fibrillation in a Chinese Han GenEd population. *Hum Genet*. 2011;129:239–46.
- Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Richardson R, Jiang L, Blair MA, et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm*. 2013;10:849–55.
- Tessari A, Pietrobbon M, Notte A, Cifelli G, Gage PJ, Schneider MD, et al. Myocardial Pitx2 differentially regulates the left atrial identity and ventricular asymmetric remodeling programs. *Circ Res*. 2008;102:813–22.
- Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, et al. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:123–33.
- Chinchilla A, Daimi H, Lozano-Velasco E, Dominguez JN, Caballero R, Delpón E, et al. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:269–79.
- Ido A, Miura Y, Watanabe M, Sakai M, Inoue Y, Miki T, et al. Cloning of the cDNA encoding the mouse ATBF1 transcription factor. *Gene*. 1996;168:227–31.
- Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1073–81.
- Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *Eur Heart J*. 2013;34:2243–51.