

Índice predictivo clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico de las recurrencias de la fibrilación auricular paroxística

Dr. Pedro M. Collazo Rodríguez¹✉, Dr.C. Delfín Rodríguez Leyva¹, Dr.C. Oliver Pérez Martín², Dra. Marlene Cruz Cardentey³, Dra. Ana Mengana Betancourt³, Dr. Juan Prohías Martínez⁴ y Lic. Raquel Cruz Betancourt⁵

¹ Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín, Cuba.

² Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

³ Servicio de Arritmia y Marcapasos. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

⁴ Centro de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

⁵ Universidad de Holguín Oscar Lucero Moya. Holguín, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 19 de octubre de 2016

Modificado: 19 de mayo de 2017

Aceptado: 22 de junio de 2017

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular

BIA: bloqueo interauricular

DP: dispersión de la onda P

FA: fibrilación auricular

FAP: fibrilación auricular paroxística

HTA: hipertensión arterial

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ PM Collazo Rodríguez

Calle 26 N° 4

e/Ave. Lenin y Mariana de la Torre

Rpto. Libertad. Holguín, Cuba.

Correo electrónico:

pmanuelcr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La fibrilación auricular se ha definido como la taquiarritmia supra-ventricular más frecuente en la práctica clínica. Su prevalencia actual en el mundo desarrollado es de aproximadamente un 1,5-2,0% de la población general, y la media de edad ha ido en aumento, de tal forma que actualmente se sitúa entre los 75 y 85 años. Con respecto a la prevalencia, las previsiones indican que por lo menos se doblará en los próximos 50 años. Las estadísticas vigentes muestran que esta arritmia está asociada a un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebrovascular, una incidencia 3 veces mayor de insuficiencia cardíaca congestiva y mayor mortalidad. En este tópico las recurrencias juegan un importante papel.

Objetivo: Diseñar y validar un índice predictivo, con la integración de factores pronósticos, con vistas a evaluar el riesgo de recurrencia de los pacientes con fibrilación auricular paroxística.

Método: La construcción de este índice incluyó: la selección de variables y la búsqueda de ponderaciones, en esta etapa se estudiaron 145 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular paroxística. La validación estadística incluyó elementos de validez que fueron satisfactorios.

Resultados: Como resultado se obtuvo un índice con dos alternativas, una cualitativa y otra cuantitativa ordinal, con tres niveles de riesgo de recurrencias para la fibrilación atrial paroxística: bajo, moderado y alto.

Conclusiones: El índice obtenido, por tanto, se consideró adecuado para aplicar en el contexto de actuación y reducir la recurrencia de la fibrilación auricular paroxística.

Palabras clave: Fibrilación atrial paroxística, Recurrencia, Índice predictivo, Estudios de validación

Clinical, electrocardiographic and echocardiographic predictive index of paroxysmal atrial fibrillation recurrences

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation has been defined as the most frequent supraventricular tachyarrhythmia in clinical practice. Its current prevalence in developed countries is approximately 1.5-2.0% of their general population and the average age has been gradually increasing, so nowadays it stands between 75 and 85 years. Regarding prevalence, predictions indicate that it is likely to double within the next 50 years. According to current statistics this arrhythmia is associated to a 5 times higher risk of ictus, a 3 times higher incidence of congestive heart failure, and higher mortality. Recurrence plays an important role therein.

Objective: To design and validate a predictive index, integrating prognosis factors in order to evaluate the recurrence risk in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

Method: The index design included: selecting variables and searching for considerations. In this phase 145 patients diagnosed with paroxysmal atrial fibrillation were studied. The statistic validation included satisfactory validation aspects.

Results: An index with two alternatives was obtained, a qualitative and a quantitative ordinal one respectively with three levels of recurrence risk for paroxysmal atrial fibrillation.

Conclusions: The obtained index was considered appropriate to be performed in the setting and to reduce the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation.

Key words: Paroxysmal atrial fibrillation, Recurrence, Predictive index, Validation studies

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) se ha definido como la taquiarritmia supraventricular más frecuente en la práctica clínica¹. Actualmente su prevalencia en el mundo desarrollado es de aproximadamente un 1,5-2% de la población general, y la media de edad de los pacientes que la sufren ha aumentado paulatinamente, situándose entre 75 y 85 años^{2,3}. Los informes prevén que para los próximos 50 años esta prevalencia se duplique^{3,4}. En los Estados Unidos aproximadamente 2,3 millones de adultos la padecen, y las previsiones indican un incremento de 5,6 a 15,9 millones para el 2050⁵.

La FA presenta un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebrovascular (ACV), una incidencia 3 veces mayor de insuficiencia cardíaca congestiva y mayor mortalidad⁶. La proporción de ACV asociado con FA, muestra un incremento del 1,5% entre los 50 y 59 años, pudiendo llegar hasta el 23,5% entre los 80 y 89 años⁷. En este último grupo etario, la FA es un predictor independiente para ACV, al igual que la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardíaca, pues en los pacientes que padecen esta última la incidencia aumenta entre 8 y 20 veces⁸.

En los países desarrollados, los ACV ocupan el tercer lugar como causa de muerte, y el primero como causa de discapacidad permanente en pacientes adultos⁶. Se estima que entre 6-34% de los infartos

cerebrales, son de origen cardioembólico, y la FA no valvular es su causa más frecuente, responsable de aproximadamente un 45%. Otros autores afirman que, probablemente, el 75% de los ACV isquémicos asociados a la FA se deben a embolia de origen cardíaco⁶.

La fibrilación auricular paroxística (FAP), está definida como el patrón clínico de FA que termina espontáneamente o con intervención dentro de los primeros siete días desde su inicio; además, sus episodios pueden recurrir con frecuencia variable¹. Estas nuevas recurrencias son capaces de aumentar la frecuencia y duración de los paroxismos, lo que favorece la persistencia de la actividad eléctrica no homogéneas de las aurículas; de esta forma, la FA progresa en sí misma y aumenta el riesgo de sus complicaciones y su progresión a otros patrones de presentación.

Estos resultados demuestran que la FA es un factor de riesgo independiente e importante para el desarrollo de ACV cardioembólicos, y su incidencia se incrementa con la edad, por lo que se formula el siguiente problema científico: ¿Cómo establecer el riesgo de recurrencia en pacientes con FAP?

Esta investigación se realizó con el objetivo de crear un índice predictivo que permita estratificar el riesgo de recurrencias de los pacientes con antecedentes de FAP, para controlar la aparición de nuevos episodios, su progresión a patrones persistente

o permanente y así, disminuir o evitar las complicaciones explicadas anteriormente.

MÉTODO

Clasificación de la investigación

Estudio longitudinal prospectivo de cohorte.

Población en estudio y muestra

Se estudiaron 145 pacientes con diagnóstico de FAP, que asistieron a las consultas de arritmia del Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin de Holguín, y el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba; en el período comprendido entre el 1 de julio de 2013 y el 31 de diciembre de 2014.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes con edad mayor o igual a 18 años, de ambos sexos, con el diagnóstico clínico y electrocardiográfico de FAP, independientemente al tipo de respuesta ventricular y a que fuera su primer episodio o una recurrencia; además, que no estuvieran bajo tratamiento antiarrítmico.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los pacientes con episodios de FAP relacionados con intervenciones quirúrgicas, embarazo, marcapasos u otro dispositivo de estimulación cardíaca; en las formas de FA persistente, permanente, bloqueada y con respuesta ventricular lenta. Además, las causadas por ingestión de alcohol, intoxicación digitalica, trastornos hidroelectrolíticos, hipertiroidismo, miocardiopatías, insuficiencia cardíaca, valvulopatías, prótesis valvulares, pericarditis y en el curso de un síndrome coronario agudo.

Variables

- Clínicas: edad e hipertensión arterial.
- Electrocardiográficas:
 - Dispersión de la onda P (DP): definida como la diferencia entre la onda P de máxima y mínima amplitud en un electrocardiograma de 12 derivaciones.
 - Amplitud máxima de la onda P: es la onda P de mayor duración dentro del electrocardiograma de 12 derivaciones.
 - Bloqueo interauricular (BIA): trastorno de la conducción interauricular, manifestado en el electrocardiograma de superficie por una onda

$P \geq 120$ mseg, que puede estar asociada a una morfología positiva/negativa en las derivaciones inferiores.

- Fuerza terminal de la onda P en V_1 : es la multiplicación de la duración en milisegundos de la deflexión negativa de la onda P en V_1 , por su profundidad en milímetros.
- Ecocardiográfica: diámetro de la aurícula izquierda. Es la dimensión de dicha cámara cardíaca, obtenida en vista paraesternal izquierda en su eje largo, durante la telediástole.

Los registros electrocardiográficos de 12 derivaciones, se realizaron a una velocidad de barrido de 25 mm/seg, previa estandarización. Las ondas P fueron mensuradas mediante una regla milimetrada, en la cual 1 mm representó 40 mseg; por lo que 5 mm correspondieron a 200 mseg. Las ondas P distorsionadas por artefactos en la línea isoeletrica o en su tamaño (excesivamente planas $\leq 0,1$ mV), se desecharon para su medición, por imposibilitar la identificación de su inicio y final; también fueron excluidos aquellos registros electrocardiográficos que presentaron menos de 10 derivaciones medibles.

Análisis estadístico

Para la muestra de la estimación (145 pacientes), se realizó un análisis univariado con las variables que se consideraron que formarían parte del índice para identificar el riesgo a desarrollar recurrencias de la FAP. Estas fueron: edad, HTA, amplitud máxima de la onda P, DP, fuerza terminal de la onda P en V_1 , BIA y diámetro de la aurícula izquierda.

Para la comparación de las medias de la edad se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, debido a la diferencia de tamaño de las muestras de pacientes con (n=118) y sin (n=27) recurrencias. La comparación de proporciones se realizó con las pruebas chi cuadrado (χ^2) con corrección, y en el caso de 25,0% de frecuencias esperadas menores que 5, la prueba exacta de Fisher.

Luego de haber realizado el análisis univariado y previa evaluación de la existencia de colinealidad (correlación muy fuerte por encima de 0,8) entre las diferentes variables, se decidió realizar el multivariado con aquellas que estuvieron asociadas de manera significativas a la recurrencias de la FAP, y otras que –a pesar de que no fueron significativas– se consideraron importantes para la construcción del índice propuesto. Se decidió no incluir la variable diámetro de la aurícula izquierda, debido a que

solo tres pacientes presentaron una dimensión mayor de 40 mm (debido a la exclusión de pacientes con afecciones cardíacas que cursan con aumento de este diámetro); además, no estuvo asociada de manera significativa al riesgo de recurrencias de la FAP. No obstante, es importante señalar que esta variable sigue siendo crucial en la evaluación de este tipo de pacientes, pues siempre que su valor supere los 40 mm, existirá mayor probabilidad de que ocurran recurrencias de la FAP.

Se estimó una función de regresión logística multivariada con respuesta dicotómica, cuya variable dependiente fue la recurrencia, y las independientes fueron la edad, la HTA, la amplitud máxima de la onda P, la DP, fuerza terminal de la onda P en V₁ y los BIA. Se estimaron los cocientes de probabilidad, chance u oportunidad (*odds ratio* [OR]) puntuales y por intervalos de confianza de 95%. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

Todos los análisis se desarrollaron mediante una hoja de cálculo electrónica, del procesador estadístico SPSS versión 20 para Windows 10.

Construcción del índice predictivo

A partir de los resultados de la regresión logística, se tomaron como pesos o ponderaciones para cada variable, los OR redondeados a una sola cifra; de esta forma, la escala resultante quedó compuesta por un índice global en forma de una combinación lineal:

$I = x_1w_1 + x_2w_2 + \dots + x_kw_k$, donde I constituye el índice propuesto; k, el número de variables, x_k es la variable predictiva; y w_k , el peso escogido para dicha variable en el índice.

$$I = x_1w_1 + x_2w_2 + \dots + x_kw_k = \sum_{i=1}^k x_iw_i$$

Estratificación del riesgo

Se calculó el valor del índice para cada paciente, y con el propósito de buscar estratos de riesgos diferentes, se procedió a determinar los percentiles 25 y 50 de la distribución empírica de los valores del índice los cuales fueron 57,5 y 71,0 respectivamente^{9,10}; de esta forma, quedaron conformadas tres categorías (**Recuadro 1**):

- Riesgo bajo o leve < 57,5
- Riesgo moderado entre 57,5 y 71,0
- Riesgo alto > 71

Recuadro 1. Índice predictivo confeccionado.

Variable	Puntuación
Edad	1
Hipertensión arterial	0
Bloqueo interauricular	2
Amplitud máxima de la onda P > 120 mseg	2
Dispersión de la onda P ≥ 45 mseg	5
Fuerza terminal de la onda P en V ₁ > 40 mm/mseg	0

Puntuación final	Riesgo de recurrencias
< 57,5	Bajo
57,5 – 71,0	Moderado
> 71	Alto

Validación del índice predictivo

La validación consistió en la determinación inicial del nivel de riesgo en una nueva muestra, según el índice predictivo. Luego de su estratificación, los pacientes fueron seguidos durante un año mediante un protocolo de seguimiento. Una vez cumplido este tiempo, se reevaluó el nivel de riesgo por medio del mencionado índice; así se logró una comparación entre ambos resultados. Para una mejor organización del proceso de validación se decidió dividirlo en dos etapas de estimación del riesgo de recurrencia.

Primera estimación

Consistió en una primera estimación del riesgo de recurrencia, determinada por el índice predictivo, en la nueva muestra formada por los primeros 66 pacientes que acudieron consecutivamente a las consultas de referencias con diagnóstico de FAP, y que además cumplieron con los mismos criterios empleados en la primera muestra. Luego se calculó el valor del índice predictivo para cada paciente y se estratificó su riesgo. Se procedió a evaluar la relación entre la presencia de recurrencia y el índice propuesto. Finalmente se dio paso a la aplicación del protocolo de seguimiento (**Recuadro 2**). Esto se realizó desde el 1º de enero de 2015, hasta el 31 de marzo de 2016. La distribución de los pacientes por grupo de edades y sexo, se reflejan en la **tabla 1**.

Con la prueba chi cuadrado (χ^2) se examinó la asociación de manera general entre el índice y la

Recuadro 2. Protocolo de asistencia para el seguimiento de los pacientes durante la segunda etapa.

Puntuación	Riesgo	Seguimiento
< 57,5	Bajo	- A los 30 días. - Si no existen nuevas recurrencias y mantiene riesgo bajo: Seguimiento cada 3 meses durante los primeros 6 meses. - Si no existen nuevas recurrencias y mantiene riesgo bajo: Seguimiento cada 6 meses.
57,5 – 71,0	Moderado	- Cada 15 días durante el primer mes. - Si no existen nuevas recurrencias y mantiene riesgo moderado: Seguimiento cada 2 meses durante los primeros 6 meses. - Si no existen nuevas recurrencias y mantiene riesgo moderado: Seguimiento cada 6 meses.
> 71	Alto	- Semanal durante el primer mes. - Si no existen nuevas recurrencias y mantiene riesgo alto: Seguimiento mensual durante los primeros 3 meses. - Si no existen nuevas recurrencias y mantiene riesgo alto: Seguimiento cada 3 meses.

Siempre que existan nuevas recurrencias se citará a la semana, y su seguimiento dependerá del nivel de riesgo determinado.

Al año de seguimiento se realizará nuevamente la estratificación, y su seguimiento dependerá del nuevo nivel de riesgo determinado.

recurrencia; además, la fuerza de la asociación se exploró con el coeficiente Tau-c de Kendall, debido a que el índice propuesto por estratos es una variable ordinal.

Segunda estimación

Se basó en una segunda estimación del riesgo de recurrencia determinada por el índice predictivo, aplicada a la misma muestra utilizada durante la primera estimación, al finalizar la implementación del protocolo de seguimiento. Los resultados obtenidos fueron confrontados con los de la primera estimación, con el objetivo de evaluar la eficacia del índice propuesto.

Otra herramienta empleada para validar dicho índice, fue el método de Kaplan Meier, el cual permitió la determinación del período libre de recurrencias.

Como otro paso importante en el proceso de validación se determinaron los principales indicadores analizados durante el protocolo de seguimiento (**tabla 2**).

RESULTADOS.

La **tabla 3** muestra que en el análisis univariado, solo se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para la presencia de BIA (56,8% vs. 25,9%; $p=0,007$) y la DP (78,0% vs. 40,7%; $p=0,001$). Esta tabla también incluye las pruebas estadísticas rea-

Tabla 1. Distribución de los pacientes por grupo de edades y sexo. Muestra perteneciente al diseño del Índice predictivo.

Grupos de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
≥18 – 29	0	0,0	0	0,0	0	0,0
30 – 39	0	0,0	1	1,5	1	1,5
40 – 49	3	4,5	4	6,0	7	10,6
50 – 59	17	25,8	6	9,0	23	34,8
60 – 69	9	13,6	11	16,7	20	30,3
70 – 79	5	7,6	9	13,6	14	21,2
89 – 89	0	0,0	1	1,5	1	1,5
≥90	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	34	51,5	32	48,5	66	100

Tabla 2. Validez en la aplicación del protocolo de seguimiento en las consultas de referencia (n=66).

Indicadores	Resultados
Incidencia de recurrencias antes de la protocolización (I_{ap})	56/65
Incidencia de recurrencias después de la protocolización (I_{dp})	26/65
Riesgo absoluto antes de la protocolización (RA_{ap})	0,61
Riesgo absoluto después de la protocolización (RA_{dp})	0,13
Riesgo relativo (RR) = (RA_{dp}) / (RA_{ap})	0,21
Reducción del riesgo relativo (RRR) = $1 - RR \times 100$	79%
Reducción del riesgo absoluto (RRA) = (RA_{ap}) - (RA_{dp}) $\times 100$	48%
Número de pacientes necesario para tratar (NNT) = $1 / RRA \times 100$	2,80

Tabla 3. Resultados del analisis univariado.

Variables	Recurrencia		p
	Sí (n=118)	No (n=27)	
Edad (años)	62,7 ± 13,2	58,0 ± 15,9	0,286 ^a
Hipertensión arterial	80 (67,8)	19 (70,4)	0,976 ^b
Bloqueo interauricular	67 (56,8)	7 (25,9)	0,007^b
Amplitud máxima de la onda P > 120 mseg	36 (30,5)	3 (11,1)	0,070 ^b
Dispersión de la onda P ≥ 45 mseg	92 (78,0)	11 (40,7)	<0,001^b
FT de la onda P en V_1 > 40mm/mseg	55 (46,6)	16 (59,3)	0,331 ^b
Diámetro de la AI > 40mm	1 (0,8)	2 (7,4)	0,089 ^c

AI, aurícula izquierda; FT, fuerza terminal.

^a Prueba U de Mann-Whitney, ^b Prueba chi cuadrado (χ^2) con corrección, ^c Prueba exacta de Fisher.

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

lizadas para cada caso.

Las variables asociadas de manera independiente a la recurrencia (cuando el resto de ellas se mantienen constantes) fueron (**Tabla 4**): la edad (p=0,023), el antecedente de HTA (p=0,044), la DP (p=0,005) y la fuerza terminal de la onda P en V_1 (p=0,028). La edad constituye un factor de riesgo, ya que su OR de tener recurrencia aumenta a medida que se esta se incrementa, y el OR de recurrencia es aproximadamente 5 veces mayor en los que tienen una DP ≥ 45 mseg con respecto a aquellos que lo tienen menor de ese valor. La HTA y la fuerza terminal de la onda P en V_1 fueron factores protectores, pues sus OR son inferiores a 1. Este resultado es congruente con lo ya descrito en el análisis univariado, pues se observó un discreto predominio de pacientes hipertensos y con fuerza terminal de la onda P en V_1 > 40mm/seg en quienes no se presentaron recurrencias, aunque no fueron significa-

Tabla 4. Resultados de la regresión logística.

Variables	OR	IC de 95%	OR estandarizado	p
Edad	1,047	1,006-1,090	1,889	0,023
Hipertensión arterial	0,284	0,083-0,968	0,555	0,044
Bloqueo interauricular	2,277	0,707-7,329	1,511	0,168
Amplitud máxima de la onda P > 120 mseg	1,585	0,343-7,331	1,227	0,556
Dispersión de la onda P ≥ 45 mseg	4,713	1,590-13,974	2,025	0,005
FT de la onda P en V_1 > 40 mm/mseg	0,322	0,117-0,883	0,566	0,028

FT, fuerza terminal; OR, odds ratio

tivamente diferentes.

Según los resultados de la regresión logística ajustando los OR con las variables estandarizadas, quedaron en orden de importancia la DP (OR=2,025) y la edad (OR=1,889).

Como resultado final de esta parte de la investigación, quedó formado el índice predictivo, para el cual se utilizó un índice global en forma de una combinación lineal (ver construcción del índice predictivo). A continuación se muestra la ecuación:

$$I = \text{edad} * 1 + \text{HTA} * 0 + \text{BIA} * 2 + \text{AMP} * 2 + \text{DP} * 5 + \text{FTOPV}_1 * 0$$

Para un mejor entendimiento de este análisis, se decidió describir un paciente con las siguientes variables: edad = 65, con antecedentes de HTA, BIA, AMP < 120 mseg, DP ≥ 45 mseg y una fuerza terminal de la onda P en V1 ≤ 40. Para este caso su valor sería:

$$I = 65 * 1 + 1 * 0 + 1 * 2 + 0 * 2 + 1 * 5 + 0 * 0 = 72$$

Los pesos o ponderaciones del índice predictivo diseñado se muestran en el **re-cuadro 1**, y para un valor de 72, la estratificación es de alto riesgo para el desarrollo de recurrencias de FAP.

Resultados de la validación

La muestra de pacientes utilizada para validar el índice predictivo estuvo integrada, en su mayoría, por pacientes de 55 años o más (69,6%) y el 86,3% eran hipertensos.

Los cambios obtenidos en el nivel de riesgo de recurrencia, antes y después de la aplicación del protocolo de seguimiento, demostraron la eficacia del índice predictivo; pues en la primera estimación del riesgo (**Tabla 5**), el 84,5 % de los pacientes con recurrencia tuvieron un riesgo entre moderado (51,7%) y alto (32,8%). Es válido aclarar que no se realizó ninguna prueba de hipótesis, debido a que la prueba estadística no es válida por el pequeño número de pacientes que no presentaron recurrencias. Después de la aplicación del protocolo, en la segunda estimación del riesgo (**Tabla 6**), se observó que de 8 pacientes que no tuvieron recurrencia tras la primera estimación, se alcanzaron 39 en la segunda,

Tabla 5. Distribución de pacientes según recurrencia y riesgo, obtenida en la primera estimación del riesgo de recurrencias.

Riesgo	Recurrencia				Total	
	Sí		No		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Bajo	9	15,5	2	25,0	11	16,7
Moderado	30	51,7	2	25,0	32	48,5
Alto	19	32,8	4	50,0	23	34,8
Total	58	100	8	100	66	100

Tabla 6. Distribución de pacientes según recurrencia y riesgo, obtenida en la segunda estimación del riesgo de recurrencias.

Riesgo	Recurrencia				Total	
	Sí		No		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Bajo	12	44,4	3	7,7	15	22,7
Moderado	8	29,6	22	56,7	30	45,5
Alto	7	25,9	14	35,9	21	31,8
Total	27	100	39	100	66	100

Prueba chi cuadrado (χ^2): p=0,002

Tau-c de Kendall=0,317; p=0,016

y un gran porcentaje de ellos se situó entre las categorías de riesgo bajo y moderado, lo cual fue significativo de forma general (p=0,002) y, según el valor del coeficiente Tau-c de Kendall (0,317), existió una fuerte asociación entre el valor del índice por categorías y la presencia de recurrencia.

Con el método de Kaplan Meier (**Tabla 7**), se estimó un período libre de recurrencias de 12 meses para los casos con riesgo bajo; 11,647 meses para el riesgo moderado y 11,379 meses para el riesgo alto. El promedio global fue de 11,631 meses sin recurrencias, esto sugirió que en la medida que aumenta el riesgo de recurrencia, disminuye el período libre de recidiva. De este modo, se logró extender el período libre de recurrencias, para evitar sus complicaciones, y su evolución al patrón persistente o al permanente.

Por otra parte, la incidencia de pacientes con recurrencias antes de aplicar el protocolo era de 0,61 y luego de su aplicación se alcanzó un valor de 0,13 (**Tabla 2**). El riesgo relativo (RR) fue menor que uno (0,21). Esto afirmó, que por cada paciente con recurrencia antes de implementar el protocolo, se registraron 0,21 luego de aplicarlo. En conclusión,

Tabla 7. Función de supervivencia por estratos de categorías de riesgo de recurrencia (método de Kaplan Meier).

Niveles	Nº Total	Nº de Eventos	Censurados		TS (meses)	Estadígrafo
			Nº	%		
Bajo	27	0	18	94,7	12,000	
Moderado	35	2	16	94,1	11,647	Log-Rank (8,37) p<0,05
Alto	4	7	22	75,9	11,379	
Global	66	9	56	86,2	11,631	

TS, tiempo de supervivencia

por cada 100 recurrencias antes de aplicar el protocolo, posteriormente se registraron 21.

Los resultados alcanzados demuestran que el índice predictivo se puede aplicar a otra población con el mismo objeto de estudio. En este sentido, otros autores mencionan los beneficios de la implementación de estudios, basados en resultados clínicos respaldados por su significación estadística^{11,12}.

DISCUSIÓN

Diferentes informes han indicado que la FA es más frecuente después de los 55 años, con una prevalencia entre un 0,6-1% de la población, y aumenta con la edad hasta un 8% en los pacientes mayores de 80 años. Las estimaciones indican que alrededor de 2,3 millones de personas en Norteamérica y 4,5 millones en la Unión Europea, padecen FAP o persistente¹³. Otras publicaciones definieron la edad como el factor predictivo más importante y a su vez, no corregible¹⁴. El envejecimiento afecta las propiedades estructurales de las aurículas, lo que produce fibrosis, distrofia miocítica, miolisis, desdiferenciación, apoptosis, hipertrofia celular y desorganización de las uniones tipo *gap*. Estas condiciones generan un acortamiento del potencial de acción y del período refractario, lo que favorece la persistencia de la FA^{14,15}. Estos informes respaldan la significación estadística encontrada en nuestra investigación, entre la edad y las recurrencias.

Es conocido que la HTA afecta al 26,4% de la población por encima de los 19 años y su riesgo de morbilidad y mortalidad se agrava al asociarse con arritmias cardíacas¹. Su prevalencia es del doble en los pacientes que han padecido FA y se ha identificado a la HTA como el principal factor de riesgo para desarrollarla, lo cual duplica el riesgo de mortalidad y quintuplica el de ictus¹⁶. Otros autores han

encontrado que la probabilidad de desarrollar FA era 1,8 veces más frecuente en los hipertensos, que en el resto de la población no hipertensa^{17,18}; sin embargo, al realizar la estimación se encontró que la HTA era un factor protector. Este hallazgo puede deberse a que la muestra seleccionada estuvo formada por un mayor número de pacientes hipertensos que no presentaron recurrencia, que por aquellos que sí recurrieron y no eran hipertensos. Es cierto que la HTA presenta un papel determinante en la génesis de la FAP, pero su estimación en la población estudiada, no guardó esta relación. Esto pudo estar condicionado por la exclusión un gran número de afecciones cardíacas, además de estar constituida la muestra por un número considerable de pacientes jóvenes que hacían recurrencias y no eran hipertensos.

En respaldo a este resultado, la *American Heart Association*, publicó los resultados de un estudio observacional dentro del Framingham, para determinar las asociaciones entre las recurrencias de la FA y su morbilidad a largo plazo, según el primer episodio ocurriera o no después de un precipitante secundario. Finalmente concluyeron, que la FA presenta recurrencias en la mayoría de las personas, independientemente de haber presentado o no, algún precipitante¹⁹.

Gunduz *et al.*²⁰, demostraron que la DP es un marcador incruento para determinar el riesgo de recurrencias de la FA; esto responde a que dicha dispersión está muy relacionada con una interrupción del impulso interauricular, unido a una mayor heterogeneidad de la actividad eléctrica auricular. Dilaveris y Stefanadis²¹, al evaluar esta variable, encontraron retardos en la conducción intra e interauricular, en pacientes que habían presentado recurrencias de FAP. De igual forma se evaluó la amplitud máxima de la onda P, al estar incluida dentro del cálculo de la DP, y responder al mismo fenómeno.

no. Los resultados alcanzados en nuestro trabajo demostraron la utilidad de la DP y la amplitud máxima de la onda P, como marcadores predictores del riesgo de recurrencias de FAP.

En un estudio realizado por Agarwal *et al.*²², encontraron una prevalencia de BIA de 52% en el grupo que tuvo episodios de FA, frente a un 18% en el grupo que se mantuvo en ritmo sinusal ($p < 0,001$), por lo que identificaron a los BIA como predictores de FAP. Otros autores²³ han demostrado que estos bloqueos producen remodelado eléctrico de las aurículas, que favorece la prolongación de los tiempos de conducción auricular y, en consecuencia, la instauración de arritmias como la FA. En consideración con estos informes, nuestra investigación demostró relación este trastorno del ritmo y las recurrencias de la FAP.

Diferentes publicaciones han sugerido que el sustrato arritmogénico de la fuerza terminal de la onda P en V_1 podría ser un remodelado eléctrico, estructural o de ambos tipos, en la aurícula izquierda. Estas alteraciones conducen a la falta de homogeneidad, retraso en la conducción y desacoplamiento eléctrico en el tejido excitable auricular, lo que facilita el desarrollo de FA²⁴⁻²⁸. Martín *et al.*²⁹, aportaron como nueva evidencia, que esta variable es un predictor de recurrencias, independientemente del tamaño de la aurícula izquierda; por otro lado, se han encontrado diferencias significativas en los valores de la fuerza terminal de la onda P en V_1 , entre los pacientes con FA aislada y los del grupo de control³⁰. No obstante, no encontramos correspondencia entre estos planteamientos y los nuestros. En nuestra opinión, se necesitan más estudios que analicen su comportamiento, como marcador predictivo de recurrencias de la FAP.

En relación con los modelos de predicción, Jahangir y Murarka³¹, mediante un análisis multivariado, identificaron como factores predictivos en la progresión del patrón clínico paroxístico al persistente, las siguientes variables: HTA, edades mayores a 75 años, antecedentes de isquemia cerebral transitoria e ictus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca; a este modelo, le denominaron Índice de HATCH. Al compararlo con nuestro índice, encontramos que constituye una importante herramienta para predecir la conversión de la FA de su patrón paroxístico al persistente; sin embargo, no permite determinar el riesgo de recurrencias para nuevos episodios.

Llic y Goldenberg³² plantearon que, independientemente a que el índice CHADS predice el nivel de

riesgo de ACV en todas las formas de FA, también presenta una relación directa con el período libre de la FA; pues encontraron, relacionado con este índice, un período libre de FA de 37,7 meses. En conclusión, este modelo no constituye una herramienta específica para predecir el riesgo de recurrencias de la FAP. Estas razones explican la importancia que representa nuestro índice propuesto, al establecer con claridad la estratificación de los niveles de riesgo, para desarrollar recurrencia.

Otra muestra de la significación alcanzada resultó al comparar estos resultados con los de otros estudios, como son el *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF)*, que mostró un 90% de recurrencias durante un año de seguimiento, y el *Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF)*, que informó un 89% al año y medio de seguimiento, enunciados por el Consenso Americano-Europeo³³.

CONCLUSIONES

El índice predictivo diseñado es una novedosa herramienta que, basada en la integración de variables predictoras, permite de una manera factible y precisa la identificación del nivel de riesgo que tienen los pacientes con fibrilación auricular paroxística para desarrollar recurrencias; de esta forma, también permite controlar la aparición de nuevas recurrencias, su progresión a patrones persistente o permanente y, así, disminuir o evitar sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-76.
2. Mont L, Pérez-Villacastin J. Fibrilación y flutter auricular: avances en fisiopatología y tratamiento. Barcelona: Marge Books; 2007.
3. Camm J, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, *et al.* Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:54.e1-24.
4. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Ro-

- dríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, *et al*. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
5. Mendes F, Atié J, Gracia MI, Almeida Gripp E, Sousa AS, Feijó LA, *et al*. Atrial fibrillation in decompensated heart failure: associated factors and In-Hospital Outcome. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:315-22.
 6. Puentes Madera IC. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares de origen extracranial. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* [Internet]. 2014 [citado 10 Oct 2016];15. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15_2_14/ang02214.htm
 7. Jiménez Cotes E, Meyer Martínez W. ¿Es el fin de la anticoagulación con la oclusión percutánea de la orejuela izquierda en fibrilación auricular? *Méd UIS*. 2014;27:69-76.
 8. Gudiño AF, Chediak C. Epidemiología, patogénesis y genética de la fibrilación auricular. *Medwave* [Internet]. 2012 [citado 12 Oct 2016];12: e5337. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/5337>
 9. Martínez Ortega RM, Tuya Pendás LC, Martínez Ortega M, Pérez Abreu A, Cánovas AM. El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman. *Rev Haban Cienc Méd* [Internet]. 2009 [citado 12 Oct 2016];8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200017&lng=es
 10. Jiménez Paneque RE, Vázquez García J, Fariñas Seijas H. Construcción y validación de un índice de gravedad para pacientes hospitalizados en áreas clínicas. *Gac Sanit*. 1997;11:122-30.
 11. Ochoa Sangrador C. Evaluación de la importancia de los resultados de estudios clínicos. Importancia clínica frente a significación estadística. *Evid Pediatr* [Internet]. 2010 [citado 15 Oct 2016];6:40. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3245643.pdf>
 12. Ledesma R, Molina Ibáñez G, Valero Mora P. Análisis de consistencia interna mediante Alfa de Cronbach: un programa basado en gráficos dinámicos. *Psico-USF*. 2002;7:143-152.
 13. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, *et al*. ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1329.e1-64.
 14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
 15. Urrutia de Diego A. Fibrilación auricular en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:106-12.
 16. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci E. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
 17. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Martí-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, *et al*. Investigators of the PREV-ICTUS study. Blood pressure and estimated risk of stroke in the elderly population of Spain: the PREV-ICTUS study. *Stroke*. 2007;38:1167-73.
 18. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, *et al*. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2006;108:332-7.
 19. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkley AJ, Magnani JW, *et al*. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2015;131:1648-55.
 20. Gunduz H, Binak E, Arinc H, Akdemir R, Ozhan H, Tamer A, *et al*. The relationship between P wave dispersion and diastolic dysfunction. *Tex Heart Inst J*. 2005;32:163-7.
 21. Dilaveris P, Stefanadis C. P wave dispersion: A valuable non-invasive marker of vulnerability to atrial fibrillation [Internet]. Proceedings of the 2nd ISHNE Atrial Fibrillation Worldwide Internet Symposium; 2007 April 1-30. London: St. Jude Medical; 2007. Disponible en: http://af-symposium.grupoakros.com.ar/2007/lectures/ing_dilaveris_polychronis.pdf
 22. Agarwal YK, Aronow WS, Levy JA. Association of interatrial block with development of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;91:882.
 23. Köse S, Kiliç A, Iyisoy A, Kurşaklıoğlu H, Lenk MK. P wave duration and P dispersion in healthy children. *Turk J Pediatr*. 2003;45:133-5.
 24. Tsao HM, Yu WC, Cheng HC, Wu MH, Tai CT, Lin WS, *et al*. Pulmonary vein dilatation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:809-13.
 25. Farré J, Wellens HJ. Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology. *Europace*. 2004;6:464-5.
 26. Aldhoon B, Melenovský V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation.

- Physiol Res. 2010;59:1-12.
27. Weinsaft JW, Kochav JD, Kim J, Gurevich S, Volo SC, Afroz A, et al. P wave area for quantitative electrocardiographic assessment of left atrial remodeling. PLoS One [Internet]. 2014 [citado 15 Oct 2016];9:e99178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24901435/>
 28. Van Beeumen K, Houben R, Tavernier R, Ketels S, Duytschaever M. Changes in P-wave area and P-wave duration after circumferential pulmonary vein isolation. *Europace*. 2010;12:798-804.
 29. Martín García A, Jiménez-Candil J, Hernández J, Martín García A, Martín Herrero F, Martín Luengo C. Morfología de la onda P y recurrencia tras cardioversión de fibrilación auricular aislada. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:289-90.
 30. Robitaille GA, Phillips JH. An analysis of the P wave in patients with transient benign atrial fibrillation. *Dis Chest*. 1967;52:806-12.
 31. Jahangir A, Murarka S. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: Factors promoting the HATCH Score. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:732-4.
 32. Llic LM, Goldenberg EM. CHADS2 score predicts time interval free of atrial fibrillation in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;145:576-7.
 33. Pérez-Ortega I, Moniche-Álvarez F, Jiménez-Hernández MD, González-Marcos JR. Ictus cardioembólico por fibrilación auricular y nuevos criterios de anticoagulación: un reto terapéutico. *Rev Neurol*. 2012;55:74-80.

Clinical, electrocardiographic and echocardiographic predictive index of paroxysmal atrial fibrillation recurrences

Pedro M. Collazo Rodríguez¹✉, MD; Delfín Rodríguez Leyva¹, PhD; Oliver Pérez Martín², PhD; Marlene Cruz Cardentey³, MD; Ana Mengana Betancourt³, MD; Juan Prohías Martínez⁴, MD; and Raquel Cruz Betancourt⁵, BS

¹ Department of Cardiology. Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín, Cuba.

² Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

³ Department of Arrhythmia and Pacemaker. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

⁴ Center for Cardiology and Cardiovascular Surgery. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

⁵ Universidad de Holguín Oscar Lucero Moya. Holguín, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: October 19, 2016

Modified: May 19, 2017

Accepted: June 22, 2017

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

AF: atrial fibrillation

HBP: high blood pressure

IAB: interatrial block

PAF: paroxysmal atrial fibrillation

Pd: P-wave dispersion

On-Line Versions:

Spanish - English

✉ PM Collazo Rodríguez

Calle 26 N° 4

e/Ave. Lenin y Mariana de la Torre
Rpto. Libertad. Holguín, Cuba.

E-mail address:

pmanuelcr@infomed.sld.cu

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation has been defined as the most frequent supraventricular tachyarrhythmia in clinical practice. Its current prevalence in developed countries is approximately 1.5-2.0% of their general population and the average age has been gradually increasing, so nowadays it stands between 75 and 85 years. Regarding prevalence, predictions indicate that it is likely to double within the next 50 years. According to current statistics this arrhythmia is associated to a 5 times higher risk of ictus, a 3 times higher incidence of congestive heart failure, and higher mortality. Recurrence plays an important role therein.

Objective: To design and validate a predictive index, integrating prognosis factors in order to evaluate the recurrence risk in patients with paroxysmal atrial fibrillation.

Method: The index design included: selecting variables and searching for considerations. In this phase 145 patients diagnosed with paroxysmal atrial fibrillation were studied. The statistic validation included satisfactory validation aspects.

Results: An index with two alternatives was obtained, a qualitative and a quantitative ordinal one respectively with three levels of recurrence risk for paroxysmal atrial fibrillation.

Conclusions: The obtained index was considered appropriate to be performed in the setting and to reduce the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation.

Key words: Paroxysmal atrial fibrillation, Recurrence, Predictive index, Validation studies

Índice predictivo clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico de las recurrencias de la fibrilación auricular paroxística

RESUMEN

Introducción: La fibrilación auricular se ha definido como la taquiarritmia supraventricular más frecuente en la práctica clínica. Su prevalencia actual en el mundo desarrollado es de aproximadamente un 1,5-2,0% de la población general, y la

media de edad ha ido en aumento, de tal forma que actualmente se sitúa entre los 75 y 85 años. Con respecto a la prevalencia, las previsiones indican que por lo menos se doblará en los próximos 50 años. Las estadísticas vigentes muestran que esta arritmia está asociada a un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebrovascular, una incidencia 3 veces mayor de insuficiencia cardíaca congestiva y mayor mortalidad. En este tópico las recurrencias juegan un importante papel.

Objetivo: Diseñar y validar un índice predictivo, con la integración de factores pronósticos, con vistas a evaluar el riesgo de recurrencia de los pacientes con fibrilación auricular paroxística.

Método: La construcción de este índice incluyó: la selección de variables y la búsqueda de ponderaciones, en esta etapa se estudiaron 145 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular paroxística. La validación estadística incluyó elementos de validez que fueron satisfactorios.

Resultados: Como resultado se obtuvo un índice con dos alternativas, una cualitativa y otra cuantitativa ordinal, con tres niveles de riesgo de recurrencias para la fibrilación atrial paroxística: bajo, moderado y alto.

Conclusiones: El índice obtenido, por tanto, se consideró adecuado para aplicar en el contexto de actuación y reducir la recurrencia de la fibrilación auricular paroxística.

Palabras clave: Fibrilación atrial paroxística, Recurrencia, Índice predictivo, Estudios de validación

INTRODUCCIÓN

Atrial fibrillation (AF) has been defined as the most frequent supraventricular tachyarrhythmia in clinical practice¹. Currently, its prevalence in the developed world is approximately 1.5-2% of the general population, and mean age of affected patients has gradually increased, taking up between 75 and 85 years^{2,3}. Reports predict this prevalence will double over the next 50 years^{3,4}. It affects approximately 2.3 million adults in the United States and is projected to increase from 5.6 to 15.9 million by 2050⁵.

AF has a 5-fold increased risk of stroke, a 3-fold increased incidence of congestive heart failure and increased mortality⁶. The proportion of stroke associated with AF shows an increase of 1.5% between 50 and 59 years of age, and may reach 23.5% between 80 and 89 years⁷. In the latter age group, AF is an independent predictor of stroke, as is high blood pressure (HBP) and heart failure, because in patients with heart failure, the incidence increases by 8 to 20 times⁸.

In developed countries, stroke is the third cause of death, and the first cause of permanent disability in adult patients⁶. It is estimated that between 6-34% of ischemic strokes are due to cardioembolic origin, and non-valvular AF is the most frequent cause, responsible for approximately 45%. Other authors report that, probably, 75% of AF-associated ischemic

strokes are due to cardiac origin embolism⁶.

Paroxysmal atrial fibrillation (PAF) is defined as the clinical presentation of atrial fibrillation that terminates spontaneously or with intervention within the first seven days of onset. Its episodes may recur with variable frequency¹. These new recurrences can increase the frequency and duration of paroxysms, favoring nonhomogeneous local atrial electrical activity persistence; this way, AF develops and increases its risk complications and progression to other clinical presentation patterns.

These results prove AF to be an independent and important risk factor associated with the development of cardioembolic stroke, which incidence increases with age, so the following scientific problem is formulated: How to establish the risk of recurrence in patients with PAF?

This research was carried out to create a predictive index which would allow to stratify the recurrence risk in patients with a history of PAF; controlling the appearance of new episodes, their progression to persistent or permanent patterns and thus, decreasing or avoiding the aforementioned complications.

METHOD

Research classification

Prospective longitudinal cohort study.

Population of study and sample

One hundred and forty five patients with a diagnosis of PAF, attending arrhythmia consultations at the *Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin* from Holguín, and the *Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras* from La Habana, Cuba, were studied from 1 July 2013 to 31 December 2014.

Inclusion criteria

All patients aged 18 years or older, from both sexes, with clinical and electrocardiographic diagnosis of PAF were included, despite the type of ventricular response or whether it was their first episode or a recurrence, and without antiarrhythmic treatment.

Exclusion criteria

All patients with episodes of PAF related to surgical interventions, pregnancy, pacemakers or other cardiac pacing device were excluded; in AF forms of persistent, permanent, blocked, and with slow ventricular response. Those caused by alcohol ingestion, digitalis intoxication, hydroelectrolytic disorders, hyperthyroidism, cardiomyopathies, heart failure, valvular disease, valvular prosthesis, pericarditis, and in the course of an acute coronary syndrome were also excluded.

Variables

- Clinical: age and HBP.
- Electrocardiographic:
 - P-wave dispersion (Pd): defined as the difference between the maximum and the minimum P-wave duration in a 12-lead electrocardiogram.
 - Maximum P-wave amplitude: longest P-wave within the 12-lead electrocardiogram.
 - Interatrial block (IAB): interatrial conduction disturbance, manifested on the surface electrocardiogram by a P-wave \geq 120 msec, which may be associated with a positive/negative morphology in the inferior leads.
 - P-wave terminal force in V_1 : is the multiplication of the duration, in milliseconds, of the negative deflection of the P-wave in V_1 , by its depth in millimeters.

- Echocardiographic: Left atrial size. It is this cardiac chamber's size, obtained in its left parasternal long axis view, during diastole.

Twelve-lead electrocardiogram records were performed at a scanning speed of 25 mm/sec, after standardization. P waves were measured with a millimeter ruler, where 1 mm represented 40 msec; so that 5 mm corresponded to 200 msec. P waves distorted by artifacts in the isoelectric line or in their size (excessively flat \leq 0.1 mV), were discarded for measurement, as it made it impossible to identify their beginning and end; electrocardiographic records having less than 10 measurable leads were also excluded.

Statistical analysis

For the estimate sample (145 patients), a univariate analysis was performed with the variables considered to be part of the index to identify the risk of developing PAF recurrences. These were: age, HBP, maximum P-wave amplitude, Pd, P-wave terminal force in V_1 , IAB and left atrial size.

Mann-Whitney U-test was used to compare average ages, due to size differences in patient samples with (n=118) and without (n=27) recurrences. Comparison of proportions was performed through chi-square test (χ^2) with correction, and Fisher's exact test in the case of 25.0% of expected frequencies less than 5.

After performing the univariate analysis and previously evaluating collinearity (very strong correlation above 0.8) among the different variables, it was decided to perform the multivariate analysis with those which were significantly associated with PAF recurrences, and others that –although not significant– were considered important in order to develop the suggested index. It was decided not to include the “left atrial size” variable, because only three patients had a size greater than 40 mm (as patients with cardiac conditions that increase with this size were ruled out); besides, it was not significantly associated with the risk of PAF recurrences. However, it is important to note that this variable remains critical when evaluating this type of patients, since there will be a greater probability for PAF recurrences to happen whenever its value exceeds 40 mm.

We used a multivariate logistic regression function with a dichotomous response, which dependent

variable was recurrence and independent variables were age, HBP, maximum P-wave amplitude, Pd, P-wave terminal force in V₁ and IAB. Odds ratios were estimated exact and at 95% confidence intervals. Significance level of 0.05 was set in every hypothesis tests.

All of the analyzes were performed using an electronic spreadsheet, from the SPSS version 20 statistics software for Windows 10.

Predictive index design

From the logistic regression results, the ORs were rounded to a single figure as weights or estimates for each variable; this way, the resulting magnitude was composed of a global index having a linear combination:

$I = x_1w_1 + x_2w_2 + \dots + x_kw_k$, where I is the suggested in-dex; k, the number of variables, x_k is the predictive variable; and w_k , the weight chosen for such variable in the index.

$$I = x_1w_1 + x_2w_2 + \dots + x_kw_k = \sum_{i=1}^k x_iw_i$$

Risk stratification

The index value for each patient was calculated and (in order to search for different risk strata), percentiles 25 and 50 of the empirical distribution from the index values were determined, being 57.5 and 71.0, respectively^{9,10}; thus, three categories were formed (**Box 1**):

- Low or mild risk < 57.5
- Moderate risk between 57.5 and 71.0
- High risk > 71

Predictive index validation

Validation consisted on the initial determination of the risk level in a new sample, according to the predictive index. After its stratification, patients were observed for one-year follow-up protocol. Once this time was over, the risk level was reevaluated through the aforementioned index; thus a comparison between both results was obtained. The validation process was divided into two stages when estimating the risk of recurrence in order to achieve better organization.

Box 1. Predictive index obtained.

Variable	Score
Age	1
High blood pressure	0
Interatrial block	2
Maximum P-wave amplitude P > 120 mseg	2
P-wave dispersion P ≥ 45 mseg	5
P-wave terminal force in V ₁ > 40 mm/mseg	0

Final score	Risk of recurrences
< 57.5	Low
57.5 – 71.0	Moderate
> 71	High

First estimate

Consisted of a primary estimate on the recurrence risk, as determined by the predictive index in the new sample formed by the first 66 patients who presented successively to the reference consultations with a diagnosis of PAF, and who also met the same criteria used in the first sample. The predictive index value for each patient was then calculated and their risk stratified. The relationship between the presence of recurrence and the proposed index was evaluated. Finally, the follow-up protocol was implemented (**Box 2**). This was done from January 1, 2015, through March 31, 2016. The distribution of patients by age group and sex are shown in **table 1**.

The general association between index and recurrence was assessed through the chi-square test (χ^2) while the strength of the association was explored with Kendall's Tau-c coefficient, because the index proposed by strata is an ordinal variable.

Second estimate

It was based on a second estimate of the recurrence risk determined by the predictive index, applied to the same sample used during the first estimate when the follow-up protocol was over. The results obtained were compared with those in the first estimate in order to evaluate the effectiveness of the proposed index.

Box 2. Second stage-attendance protocol for the patients' follow-up.

Score	Risk	Follow-up
< 57.5	Low	- At 30 days. - Without new recurrences and keeping a low risk: Follow-up every 3 months during the first 6 months. - Without new recurrences and keeping a low risk: Follow-up every 6 months.
57.5 – 71.0	Moderate	- Every 15 days during the first month. - Without new recurrences and keeping a moderate risk: Follow-up every 2 months for the first 6 months. - Without new recurrences and keeping a moderate risk: Follow-up every 6 months.
> 71	High	- Weekly during the first month. - Without new recurrences and keeping a high risk: Monthly follow-up during the first 3 months. - Without new recurrences and keeping a high risk: Follow-up every 3 months.

Patients will be summoned after a week whenever there are new recurrences and follow-up will depend on the level of risk determined.

After a year follow-up, stratification will be performed again, and follow-up will depend on the new level of risk determined.

Another tool used to validate this index was the Kaplan Meier method, which allowed determining the recurrences-free period.

Another important step in the validation process was the main indicators analyzed during the follow-up protocol (**table 2**).

is a risk factor, since its OR recurrence increases as it grows older, and the OR recurrence is approximately 5 times greater in those with a Pd \geq 45 msec compared to those having lower values. HBP and P-wave terminal force in V₁ were protective factors, because their ORs are lower than 1. This result corresponds to what was already described in the univariate analysis, since a discrete predominance of

RESULTS

As shown in **table 3** univariate analysis revealed that significant differences were only found between the two groups for the presence of IAB (56.8% vs. 25.9%, $p=0.007$) and Pd (78.0% vs. 40.7%, $p=0.001$). This table also includes the statistical tests performed for each case.

The variables that were independently associated with recurrence (when the rest of them remain constant) were (**Table 4**): age ($p=0.023$), history of HBP ($p=0.044$), Pd ($p=0.005$) and P-wave terminal force in V₁ ($p=0.028$). Age

Table 1. Distribution of patients by age group and sex. Sample belonging to the predictive index design.

Age groups	Sex				Total	
	Female		Male		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
$\geq 18 - 29$	0	0.0	0	0.0	0	0.0
30 – 39	0	0.0	1	1.5	1	1.5
40 – 49	3	4.5	4	6.0	7	10.6
50 – 59	17	25.8	6	9.0	23	34.8
60 – 69	9	13.6	11	16.7	20	30.3
70 – 79	5	7.6	9	13.6	14	21.2
89 – 89	0	0.0	1	1.5	1	1.5
≥ 90	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	34	51.5	32	48.5	66	100

Table 2. Validity in the application of the follow-up protocol in the reference consultations (n=66).

Parameters	Results
Incidence of recurrences before protocolization (I_{ap})	56/65
Incidence of recurrences after protocolization (I_{dp})	26/65
Absolute risk before protocolization (RA_{ap})	0.61
Absolute risk after protocolization (RA_{dp})	0.13
Relative risk (RR) = (RA_{dp}) / (RA_{ap})	0.21
Relative risk reduction (RRR) = $1 - RR \times 100$	79%
Absolute Risk Reduction (RRA) = (RA_{ap}) - (RA_{dp}) $\times 100$	48%
Number of patients needed to treat (NNT) = $1 / RRR \times 100$	2.80

Table 3. Univariate analysis results.

Variables	Recurrencia		p
	Sí (n=118)	No (n=27)	
Age (years)	62.7 ± 13.2	58.0 ± 15.9	0.286 ^a
High blood pressure	80 (67.8)	19 (70.4)	0.976 ^b
Interatrial block	67 (56.8)	7 (25.9)	0.007^b
Maximum P-wave amplitude > 120 mseg	36 (30.5)	3 (11.1)	0.070 ^b
P-wave dispersion ≥ 45 mseg	92 (78.0)	11 (40.7)	<0.001^b
PTF-V ₁ > 40mm/mseg	55 (46.6)	16 (59.3)	0.331 ^b
LA size > 40mm	1 (0.8)	2 (7.4)	0.089 ^c

LA, left atrium; TF, terminal force.

^a Mann-Whitney U-Test, ^b Chi-square test (χ^2) with correction, ^c Fisher exact test. Data express n (%) or mean ± standard deviation.

HBP and with P-wave terminal force in $V_1 > 40$ mm/sec in whom did not present recurrences was observed, although they were not significantly different.

According to the logistic regression results, adjusting the ORs with the standardized variables, Pd (OR=2.025) and age (OR=1.889) stood in order of importance.

The predictive index (using a global index in the form of a linear combination) was obtained as a final result from this research level (see predictive index design). The equation is as follows:

$$I = \text{age} * 1 + \text{HBP} * 0 + \text{IAB} * 2 + \text{AMP} * 2 + \text{Pd} * 5 + \text{PTF-V}_1 * 0$$

It was decided to describe a patient with the following variables for a better understanding of the analysis: age = 65, with history of hypertension, IAB, AMP < 120 msec, Pd ≥ 45 msec and P-wave terminal force in $V_1 \leq 40$, this case, its value would be:

Table 4. Logistic regression results.

Variables	OR	CI of 95%	OR standardized	p
Age	1.047	1.006-1.090	1.889	0.023
High blood pressure	0.284	0.083-0.968	0.555	0.044
Interatrial block	2.277	0.707-7.329	1.511	0.168
Maximum P-wave amplitude > 120 mseg	1.585	0.343-7.331	1.227	0.556
P-wave dispersion ≥ 45 mseg	4.713	1.590-13.974	2.025	0.005
PTF-V ₁ > 40 mm/mseg	0.322	0.117-0.883	0.566	0.028

TF, terminal force; OR, odds ratio

$$I = 65*1 + 1*0 + 1*2 + 0*2 + 1*5 + 0*0 = 72$$

The weights or estimates of the designed predictive index are shown in **box 1**, where 72 indicates stratification involves a high risk for the development of PAF recurrences.

Validation results

The patients' sample used to validate the predictive index was mostly composed by patients 55 years of age or older (69.6%) where 86.3% were hypertensive.

Changes in the risk of recurrence, before and after applying the follow-up protocol demonstrated the predictive index efficacy; as in the first risk estimate (**Table 5**), 84.5% of patients with recurrence showed risks between mean (51.7%) and high (32.8%). It is important to clarify that no hypothesis test was performed, because the statistical test is not valid for the small number of patients who did not present recurrences. After the protocol application, in the second risk estimate (**Table 6**), it was observed that out of 8 patients who did not have recurrence after the first estimate, 39 were reached in the second, and a large percentage of them were between low and moderate risk categories, which was generally significant ($p=0.002$) and, according to the Kendall Tau-c coefficient (0.317), there was a strong association between the index value by categories and the presence of recurrence.

With the Kaplan Meier method (**Table 7**), a 12-month recurrence-free period was estimated for low-risk cases; 11.647 months for moderate risk and 11.379 months for high risk. The overall mean was 11.631 months without recurrences, suggesting that as the recurrence risk increases, the relapse-free period decreases. In this way, it was possible to extend the recurrences-free period, to avoid its complications, and its evolution to either persistent or permanent pattern.

On the other hand, the incidence of patients with recurrences before applying the protocol was 0.61, and a value of 0.13 was reached after its application

Table 5. Distribution of patients according to recurrence and risk, obtained in the first estimate on risk of recurrences.

Risk	Recurrence				Total	
	Yes		No		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Low	9	15.5	2	25.0	11	16.7
Moderate	30	51.7	2	25.0	32	48.5
High	19	32.8	4	50.0	23	34.8
Total	58	100	8	100	66	100

Table 6. Distribution of patients according to recurrence and risk, obtained in the second estimate on risk of recurrences.

Risk	Recurrence				Total	
	Yes		No		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Low	12	44.4	3	7.7	15	22.7
Moderate	8	29.6	22	56.7	30	45.5
High	7	25.9	14	35.9	21	31.8
Total	27	100	39	100	66	100

Chi square test (χ^2): $p=0.002$
Kendall's Tau-c=0.317; $p=0.016$

(**Table 2**). The relative risk (RR) was lower than one (0.21). This showed that for each patient with recurrence before implementing the protocol, 0.21 were recorded after applying it. In conclusion, for every 100 recurrences before applying the protocol, 21 were subsequently recorded.

Results show that the predictive index can be applied to another population having the same object of study. In this sense, other authors mention the benefits from the implementation of studies, based on clinical results supported by their statistical significance^{11,12}.

DISCUSSION

Different reports have indicated that AF is more frequent after age 55, with a prevalence of 0.6-1% of the population, and increases with age up to 8% in patients over 80 years. Estimates indicate that about 2.3 million people in North America and 4.5 million in the European Union suffer from paroxysmal or persistent atrial fibrillation¹³. Other publications de-

Table 7. Survival function by strata of recurrence-risk categories (Kaplan Meier method).

Levels	Nº Total	Nº of Events	Measured		ST (months)	Statistics
			Nº	%		
Low	27	0	18	94.7	12.000	Log-Rank (8.37) p<0.05
Moderate	35	2	16	94.1	11.647	
High	4	7	22	75.9	11.379	
Global	66	9	56	86.2	11.631	

TS, survival time

aged age as the most important predictor and, in turn, uncorrectable. Aging affects the structural properties of the atria, leading to fibrosis, myocytic dystrophy, myolysis, dedifferentiation, apoptosis, cell hypertrophy, and disorganization of gap junctions. These conditions generate a shortening in the action potential and the refractory period, which favors the persistence of AF^{14,15}. These reports support the statistical significance found in our research, between age and recurrences.

It is known that HBP affects 26.4% of the population over the age of 19 and its risk of morbidity and mortality is exacerbated by association with cardiac arrhythmias¹. Its prevalence is double in patients who have suffered AF, and HBP has been identified as the main risk factor for developing it, which doubles the risk of mortality and five-fold increases that of stroke¹⁶. Other authors have found that the probability of developing AF was 1.8 times more frequent in hypertensive patients than in the rest of the non-hypertensive population^{17,18}; however, it was found that HBP was a protective factor when making the estimation. This finding may be due to the fact that the selected sample consisted of a greater number of hypertensive patients who did not present recurrence, than those who did recur and were not hypertensive. It is true that HBP plays a determining role in the genesis of PAF, but its estimate in the studied population did not keep this relation. This could be conditioned by the exclusion of a large number of cardiac conditions, besides the sample was formed by a considerable number of young patients who had recurrences and were not hypertensive.

In behalf of this result, the American Heart Association published the results of an observational study within Framingham to determine the associations between AF recurrences and its long-term

morbidity, depending on whether the first episode occurred after a secondary precipitant. Finally, they concluded that AF presents recurrences in most people, regardless of whether or not they presented a precipitant¹⁹.

Gunduz *et al.*²⁰ demonstrated that Pd is a non-invasive marker to determine AF recurrence risk; This is because such dispersion is closely related to an interruption of the atrial impulse, coupled with a greater heterogeneity of the atrial electrical activity. Dilaveris and Stefanadis²¹, when evaluating this variable, found intra- and interatrial conduction delay in patients with recurrent PAF. Likewise, the maximum P-wave duration was evaluated, as it was included in the Pd calculation, and responded to the same phenomenon. The results obtained in our study proved the usefulness of Pd and maximum P-wave amplitude, as predictors of the risk of PAF recurrences.

In a study by Agarwal *et al.*²², they found a IAB prevalence of 52% in the group that had AF episodes, compared to 18% in the group that maintained a sinus rhythm (p<0.001), thus identifying IAB as predictors of PAF. Other authors²³ have shown that these blocks produce electrical remodeling of the atria, favoring atrial conduction time prolongation and, consequently, the onset of arrhythmias such as AF. Considering these reports, our research demonstrated the relationship between rhythm disorder and PAF recurrences.

Different publications have suggested that the arrhythmogenic substrate of the P-wave terminal force in V₁ could be an electrical or structural remodeling of both types in the left atrium. These alterations lead to lack of homogeneity, delayed conduction and electrical decoupling in the atrial excitable tissue, which facilitates the development of FA²⁴⁻²⁸. Martín *et al.*²⁹, provided as new evidence that this variable is a predictor of recurrences, regardless

of the left atrial size; on the other hand, significant differences have been found in the values of the P-wave terminal force in V_1 between patients with isolated AF and those from the control group³⁰. However, we find no correspondence between these approaches and ours. In our opinion, more studies are needed to analyze its behavior as a predictive marker of PAF recurrences.

Regarding the predictive models, Jahangir and Murarka³¹, using a multivariate analysis, identified the following variables as predictive factors for the progression of paroxysmal to persistent clinical pattern: HBP, age greater than 75 years, antecedents of transient cerebral ischemia and stroke, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure; they called this model HATCH Index. When compared to ours, we found that it constitutes an important tool to predict the conversion of AF from paroxysmal pattern to persistent; however, it does not allow to determine the risk of recurrences for new episodes.

Llic and Goldenberg³² stated that, regardless of whether the HATCH index predicts the stroke risk level in every form of AF, it also has a direct relationship with the AF-free period; because they found, related to this index, an AF-free period of 37.7 months. In conclusion, this model does not constitute a specific tool to predict the risk of PAF recurrences. These reasons explain the importance of our proposed index, by clearly establishing the stratification of risk levels to develop recurrence.

Another sign of the significance reached came up from comparing these results with those of other studies, such as the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF), which showed 90% recurrence during one-year follow-up, and the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF), which reported a 89% year and a half follow-up, as stated by the American-European Consensus³³

CONCLUSIONS

This predictive index is a new tool which integrating predictive variables feasibly and accurately allow to identify the risk level that patients with paroxysmal atrial fibrillation may have to develop recurrences; this way, it also permits to control the appearance of new recurrences, its progression to persistent or permanent patterns and, thus, to diminish or to

avoid its complications.

REFERENCES

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-76.
2. Mont L, Pérez-Villacastin J. Fibrilación y flutter auricular: avances en fisiopatología y tratamiento. Barcelona: Marge Books; 2007.
3. Camm J, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, *et al.* Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:54.e1-24.
4. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, *et al.* Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:259-69.
5. Mendes F, Atié J, Gracia MI, Almeida Gripp E, Sousa AS, Feijó LA, *et al.* Atrial fibrillation in decompensated heart failure: associated factors and In-Hospital Outcome. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103:315-22.
6. Puentes Madera IC. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares de origen extracranial. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet].* 2014 [citado 10 Oct 2016];15. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15_2_14/ang02214.htm
7. Jiménez Cotes E, Meyer Martínez W. ¿Es el fin de la anticoagulación con la oclusión percutánea de la orejuela izquierda en fibrilación auricular? *Méd UIS.* 2014;27:69-76.
8. Gudiño AF, Chediak C. Epidemiología, patogénesis y genética de la fibrilación auricular. *Medwave [Internet].* 2012 [citado 12 Oct 2016];12: e5337. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/5337>
9. Martínez Ortega RM, Tuya Pendás LC, Martínez Ortega M, Pérez Abreu A, Cánovas AM. El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman.

- Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2009 [citado 12 Oct 2016];8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200017&lng=es
10. Jiménez Paneque RE, Vázquez García J, Fariñas Seijas H. Construcción y validación de un índice de gravedad para pacientes hospitalizados en áreas clínicas. *Gac Sanit.* 1997;11:122-30.
 11. Ochoa Sangrador C. Evaluación de la importancia de los resultados de estudios clínicos. Importancia clínica frente a significación estadística. *Evid Pediatr* [Internet]. 2010 [citado 15 Oct 2016];6:40. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3245643.pdf>
 12. Ledesma R, Molina Ibáñez G, Valero Mora P. Análisis de consistencia interna mediante Alfa de Cronbach: un programa basado en gráficos dinámicos. *Psico-USF.* 2002;7:143-152.
 13. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, *et al.* ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1329.e1-64.
 14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
 15. Urrutia de Diego A. Fibrilación auricular en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2008;43:106-12.
 16. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci E. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
 17. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Martí-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, *et al.* Investigators of the PREV-ICTUS study. Blood pressure and estimated risk of stroke in the elderly population of Spain: the PREV-ICTUS study. *Stroke.* 2007;38:1167-73.
 18. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, *et al.* Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol.* 2006;108:332-7.
 19. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkley AJ, Magnani JW, *et al.* Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2015;131:1648-55.
 20. Gunduz H, Binak E, Arinc H, Akdemir R, Ozhan H, Tamer A, *et al.* The relationship between P wave dispersion and diastolic dysfunction. *Tex Heart Inst J.* 2005;32:163-7.
 21. Dilaveris P, Stefanadis C. P wave dispersion: A valuable non-invasive marker of vulnerability to atrial fibrillation [Internet]. Proceedings of the 2nd ISHNE Atrial Fibrillation Worldwide Internet Symposium; 2007 April 1-30. London: St. Jude Medical; 2007. Disponible en: http://af-symposium.grupoakros.com.ar/2007/lectures/ing_dilaveris_polychronis.pdf
 22. Agarwal YK, Aronow WS, Levy JA. Association of interatrial block with development of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;91:882.
 23. Köse S, Kiliç A, Iyisoy A, Kurşaklıoğlu H, Lenk MK. P wave duration and P dispersion in healthy children. *Turk J Pediatr.* 2003;45:133-5.
 24. Tsao HM, Yu WC, Cheng HC, Wu MH, Tai CT, Lin WS, *et al.* Pulmonary vein dilatation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:809-13.
 25. Farré J, Wellens HJ. Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology. *Europace.* 2004;6:464-5.
 26. Aldhoon B, Melenovský V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2010;59:1-12.
 27. Weinsaft JW, Kochav JD, Kim J, Gurevich S, Volo SC, Afroz A, *et al.* P wave area for quantitative electrocardiographic assessment of left atrial remodeling. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 15 Oct 2016];9:e99178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC424901435/>
 28. Van Beeumen K, Houben R, Tavernier R, Ketels S, Duytschaever M. Changes in P-wave area and P-wave duration after circumferential pulmonary vein isolation. *Europace.* 2010;12:798-804.
 29. Martín García A, Jiménez-Candil J, Hernández J, Martín García A, Martín Herrero F, Martín Luengo C. Morfología de la onda P y recurrencia tras cardioversión de fibrilación auricular aislada. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:289-90.
 30. Robitaille GA, Phillips JH. An analysis of the P wave in patients with transient benign atrial fibrillation. *Dis Chest.* 1967;52:806-12.
 31. Jahangir A, Murarka S. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: Factors promoting the HATCH Score. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:732-4.
 32. Llic LM, Goldenberg EM. CHADS2 score predicts time interval free of atrial fibrillation in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010;145:576-7.

33. Pérez-Ortega I, Moniche-Álvarez F, Jiménez-Hernández MD, González-Marcos JR. Ictus cardioembólico por fibrilación auricular y nuevos criterios

de anticoagulación: un reto terapéutico. *Rev Neurol.* 2012;55:74-80.