

Razão entre Duração Máxima e Mínima da Onda P (Pmax/Pmin): um Novo Preditor Eletrocardiográfico para Fibrilação Atrial em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST

Ratio between Maximum and Minimum P Wave Duration (MaxPWD/MinPWD Ratio): a New Electrocardiographic Predictor for Atrial Fibrillation in Patients with ST-Elevation Acute Myocardial Infarction

Yaniel Castro-Torres¹, Raimundo Carmona-Puerta², Elibet Chávez-González²

Hospital Universitario Celestino Hernández Robau¹ and Cardiocentro Ernesto Che Guevara², Santa Clara – Cuba

Resumo

Fundamento: Existem marcadores eletrocardiográficos para predição de fibrilação atrial (FA) na prática clínica, mas não há consenso sobre sua real utilidade. O desenvolvimento de novos marcadores pode ser uma alternativa para melhorar a predição de FA. Este estudo tem o objetivo de demonstrar a utilidade da razão entre a duração máxima e a mínima da onda P (Pmax/Pmin) na predição de FA em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCS).

Objetivo: Este estudo tem o objetivo de demonstrar a utilidade da razão entre a duração máxima e a mínima da onda P (Pmax/Pmin) na predição de FA em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCS).

Métodos: Nós estudamos retrospectivamente 108 pacientes com IAMCS admitidos no Hospital Celestino Hernández Robau entre janeiro de 2012 a julho de 2014. Foram calculadas a dispersão da onda P e a razão Pmax/Pmin em pacientes com FA. A sensibilidade e a especificidade da razão Pmax/Pmin para predição de AF foi determinada. A associação entre os valores de glicemia e a razão Pmax/Pmin foi avaliada por correlação linear de Pearson.

Resultados: A dispersão da onda P e razão Pmax / Pmin foram maiores nos pacientes com FA que em pacientes sem FA (46,2 ms ± 8,9 ms vs. 38,7 ms ± 9,8 ms; p = 0,019) e (1,89 ± 0,37 vs. 1,65 ± 0,24, p = 0,003). A área sob a curva ROC para o razão Pmax/Pmin foi 0,755; IC 95%: 0,633-0,876; p = 0,006. Existe uma correlação direta entre os valores de glicemia e a razão Pmax/Pmin em pacientes com FA (r = 0,765; p = 0,016), mas não em pacientes sem FA (R = 0,076; p = 0,474).

Conclusão: A razão Pmax/Pmin é útil para identificar pacientes em risco de FA durante IAMCS. Há uma associação entre os valores de glicemia e a razão Pmax/Pmin. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(5):370-377)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial/fisiopatologia, Eletrocardiografia, Infarto Miocárdio, Índice Glicêmico, Onda p.

Abstract

Background: There are electrocardiographic markers for prediction of atrial fibrillation (AF) in the clinical practice, but there is no consensus on their real utility. The development of new markers may be an alternative to improve AF prediction. This investigation has the aim to demonstrate the utility of MaxPWD/MinPWD ratio for AF prediction in patients with ST-elevation acute myocardial infarction (STEAMI).

Objective: The development of new markers may be an alternative to improve AF prediction. This investigation has the aim to demonstrate the utility of MaxPWD/MinPWD ratio for AF prediction in patients with ST-elevation acute myocardial infarction (STEAMI).

Methods: We retrospectively studied 108 patients with STEAMI admitted at Celestino Hernández Robau Hospital between January 2012 to July 2014. P wave dispersion and MaxPWD/MinPWD ratio in patients with AF were calculated. Sensibility and specificity of MaxPWD/MinPWD ratio for AF prediction was determined. Pearson linear correlation to determine the association between glycaemia values and MaxPWD/MinPWD ratio was explored.

Results: P wave dispersion and MaxPWD/MinPWD ratio were higher in patients with AF compared without AF (46.2 ms ± 8.9 ms vs. 38.7 ms ± 9.8 ms; p = 0.019) and (1.89 ± 0.37 vs. 1.65 ± 0.24, p = 0.003). The area under the ROC curve for the MaxPWD/MinPWD ratio was 0.755; 95% CI: 0.633 to 0.876; p = 0.006. There is a direct correlation between glycaemia values and MaxPWD/MinPWD ratio in patients with AF (r = 0.765; p = 0.016), but not in patients without AF (r = 0.076; p = 0.474).

Conclusion: MaxPWD/MinPWD ratio is useful to identify patients at risk for AF during STEAMI. There is association between the glycaemic values and MaxPWD/MinPWD ratio. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(5):370-377)

Keywords: Atrial Fibrillation/physiopathology; Electrocardiography; Myocardial Infarction; Glycemic Index; p Wave.

(Full texts in English - <http://www.onlinejcs.org>)

Correspondência: Dr. Yaniel Castro-Torres

Luz Caballero #161 entre Hospital y Alejandro Oms, Parroquia, Santa Clara. CEP: 50200, Villa Clara – Cuba

E-mail: yanielct@infomed.sld.cu; castrotorres@gmail.com

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum na prática clínica, e está associada com risco aumentado de embolia cerebral e periférica.^{1,2} A incidência da FA é de cerca de 1 a 2% na população geral e, apesar da ocorrência em corações saudáveis, sua incidência é maior no contexto clínico. A FA é comum em pacientes com infarto agudo do miocárdio, e está associada com desfechos clínicos adversos.³

Recentemente, pesquisadores propuseram marcadores eletrocardiográficos para a predição de FA. Esses marcadores foram explorados em muitas condições clínicas, na melhora da estratificação de risco e manejo dos pacientes. Alguns desses são a duração máxima da onda P (Pmax),⁴ a duração mínima da onda P (Pmin),⁵ a dispersão da onda P (DOP)⁶ e forças terminais da onda P na derivação V1.⁷ Apesar de avanços nessa área, ainda não existe um consenso internacional sobre a utilidade desses preditores. Os valores de sensibilidade e especificidade são muito variáveis e, em alguns casos, possuem um baixo valor preditivo para FA. A descoberta de novos marcadores pode representar um avanço na predição dessa condição em diferentes contextos clínicos. Este estudo tem como objetivo demonstrar a utilidade da razão Pmax/Pmin como um novo marcador eletrocardiográfico para a predição de FA em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCS).

Métodos

Este foi um estudo observacional transversal em pacientes com IAMCS admitido na unidade de terapia intensiva do Hospital Celestino Hernández Robau em Santa Clara, Cuba, entre janeiro de 2012 a julho de 2014. O diagnóstico de IAMCS foi realizado por critério clínico, diagnóstico e presença de biomarcadores.

Um total de 143 pacientes foi considerado elegível, e 108 pacientes foram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos. Excluímos pacientes com história de FA, síndromes febris, doenças infecciosas, em uso de corticosteroides, ou sem histórica clínica completa. O primeiro grupo foi constituído por pacientes que desenvolveram um ou mais episódios de FA durante hospitalização. A FA foi registrada a partir de eletrocardiograma (ECG) convencional ou monitoramento contínuo (n=11). O segundo grupo foi

constituído por pacientes que não desenvolveram FA durante hospitalização (n=97).

Variáveis clínicas, eletrocardiográficas e laboratoriais foram obtidas de cada paciente. As variáveis clínicas foram coletadas por entrevista direta com os pacientes, e dados laboratoriais, incluindo níveis de glicose, por exames convencionais realizados nas primeiras 24 horas de internação após um período de 8 horas de jejum.

As variáveis eletrocardiográficas foram obtidas por análise e interpretação do primeiro ECG realizado durante a internação. Os ECGs foram realizados com os pacientes na posição supina por um técnico especializado, utilizando o CARDIO BB, um aparelho de eletrocardiograma portátil desenvolvido em Cuba. Os resultados foram registrados à velocidade do papel de 25 mm/s e calibração de 1mV = 10 mm. Todos os ECGs foram digitalizados para análise posterior. As medidas foram feitas utilizando-se um caliper eletrônico por um único observador para evitar a variabilidade entre observadores. O início da onda P foi definido como a junção entre a linha isoeétrica e o início da onda, e o término da deflexão como o final da onda P e a junção com a linha isoeétrica. A onda P foi medida em todas as derivações, e somente ECGs com dez ou mais medidas de ondas P foram incluídos. A Pmax foi definida como a onda P mais longa, a Pmin como a onda P mais curta, e a DOP foi obtida pela diferença entre a Pmax e Pmin. A razão Pmax/Pmin foi calculada como a razão entre Pmax e Pmin. Todas as medidas eletrocardiográficas foram expressas em milissegundos (ms).

As variáveis qualitativas foram expressas em porcentagens, e as quantitativas em média \pm desvio padrão. O teste do qui-quadrado foi usado para determinar diferenças nas variáveis qualitativas e o teste t de Student nas variáveis quantitativas entre os dois grupos do estudo. A distribuição normal das variáveis quantitativas foi testada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. A curva ROC foi usada para determinar a capacidade preditiva da razão Pmax/Pmin e fazer uma análise comparativa entre esse parâmetro e a DOP. O índice de Youden, isto é, o valor máximo de (sensibilidade + especificidade - 1) foi usado para identificar o ponto de corte para os valores mais altos de sensibilidade e especificidade da razão Pmax/Pmin. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa SPSS 21.0 para Windows.

Resultados

A Tabela 1 apresenta as variáveis clínicas da população do estudo. A incidência de FA foi 10,2%. Pacientes do sexo masculino foram mais prevalentes em pacientes sem FA em comparação a pacientes com a arritmia (36,4% vs. 73,2%; $p = 0,012$).

Na Tabela 2, estão apresentados os marcadores eletrocardiográficos. A DOP e a razão Pmax/Pmin foram significativamente mais elevadas nos pacientes com FA que naqueles sem FA (46,2 ms \pm 8,9 ms vs. 38,7 ms \pm 9,8 ms; $p = 0,019$ e 1,89 \pm 0,37 vs. 1,65 \pm 0,24; $p = 0,003$, respectivamente). A Pmin foi significativamente mais baixa em pacientes com FA em comparação a pacientes sem FA (54,8 ms \pm 10,2 ms vs. 61,4 ms \pm 8,7 ms; $p = 0,021$).

Tabela 1
Variáveis clínicas e laboratoriais na população estudada

Variáveis	Com FA (n = 11)	Sem FA (n = 97)	Valor p
Idade (anos)	63 \pm 12	63 \pm 13	0,989
Homens (n; %)	4 (36,4)	71 (73,2)	0,012
Branco (n; %)	9 (81,8)	86 (88,7)	0,967
Peso (kg)	70,3 \pm 10,9	71,6 \pm 12,2	0,772
Altura (m)	1,65 \pm 0,09	1,68 \pm 0,09	0,563
IMC (kg/m ²)	23,4 \pm 2,0	25,9 \pm 4,0	0,378
PAS (mmHg)	129 \pm 21	131 \pm 25	0,819
PAD (mmHg)	85 \pm 20	81 \pm 15	0,392
MBP (mmHg)	101 \pm 22	97 \pm 18	0,566
PP (mmHg)	43 \pm 7	50 \pm 15	0,226
Frequência cardíaca (b/m)	72 \pm 14	72 \pm 14	0,989
Hipertensão (n; %)	6 (54,5)	59 (60,8)	0,687
CI (n; %)	5 (45,4)	29 (29,8)	0,292
Diabetes mellitus (n; %)	1 (9,0)	10 (10,3)	0,899
Fumantes (n; %)	2 (18,2)	42 (43,3)	0,108
IECA (n; %)	3 (27,3)	32 (32,9)	0,701
Diuréticos tiazídicos (n; %)	2 (18,2)	24 (24,7)	0,630
Betabloqueadores (n; %)	4 (36,4)	13 (13,4)	0,048
BCC (n; %)	2 (18,2)	7 (7,2)	0,212
AAS (n; %)	4 (36,4)	16 (16,5)	0,108
Glicemia (mmol/L)	7,6 \pm 3,5	6,8 \pm 2,7	0,387
Creatinina (mmol/L)	95,3 \pm 35,0	85,1 \pm 29,9	0,340
Ácido úrico (mmol/L)	346,3 \pm 102,9	346,1 \pm 146,7	0,997
Colesterol total (mmol/L)	4,7 \pm 1,7	4,8 \pm 1,1	0,822
TG (mmol/L)	1,4 \pm 0,6	1,8 \pm 0,9	0,253
Trombólise bem sucedida (n; %)	5/8 (62%)	39/59 (66%)	0,840

AAS: ácido acetilsalicílico; BCC: bloqueadores de canais de cálcio; CI: cardiopatia isquêmica; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PAS: pressão arterial sistólica; PP: pressão de pulso; TG: triglicérides.

Tabela 2
Parâmetros da onda P nos pacientes com fibrilação atrial (FA) e sem FA

Parâmetros de onda P	Com FA (n = 11)	Sem FA (n = 97)	p valor
Pmax (ms)	100,9 ± 9,3	100,1 ± 11,3	0,816
Pmin (ms)	54,8 ± 10,2	61,4 ± 8,7	0,021
DOP (ms)	46,2 ± 8,9	38,7 ± 9,8	0,019
Razão Pmax/ Pmin	1,89 ± 0,37	1,65 ± 0,24	0,003

Pmax: duração máxima da onda P; Pmin: duração mínima da onda P; DOP: dispersão da onda P; razão Pmax/Pmin: razão entre a duração máxima e a duração mínima da onda P.

O gráfico 1 apresenta a área sob a curva ROC da razão Pmax/Pmin e DOP. A área da razão Pmax/Pmin foi maior que a da DOP para predição de FA (0,755; IC 95%: 0,633 - 0,876; $p = 0,006$) vs. (0,718; IC 95%: 0,597 - 0,838; $p = 0,018$). Foi estabelecido um ponto de corte de 1,65 para a razão Pmax/Pmin, que mostrou uma sensibilidade de 90,9% e especificidade de 53,6% para o diagnóstico de FA.

O gráfico 2 mostra que, após correção pela história prévia de diabetes mellitus, há uma correlação direta significativa entre os níveis de glicose sanguínea na admissão e a razão Pmax/Pmin em pacientes com FA, mas não em pacientes sem FA ($r = 0,765$; $p = 0,016$ vs. $r = 0,076$; $p = 0,474$, respectivamente).

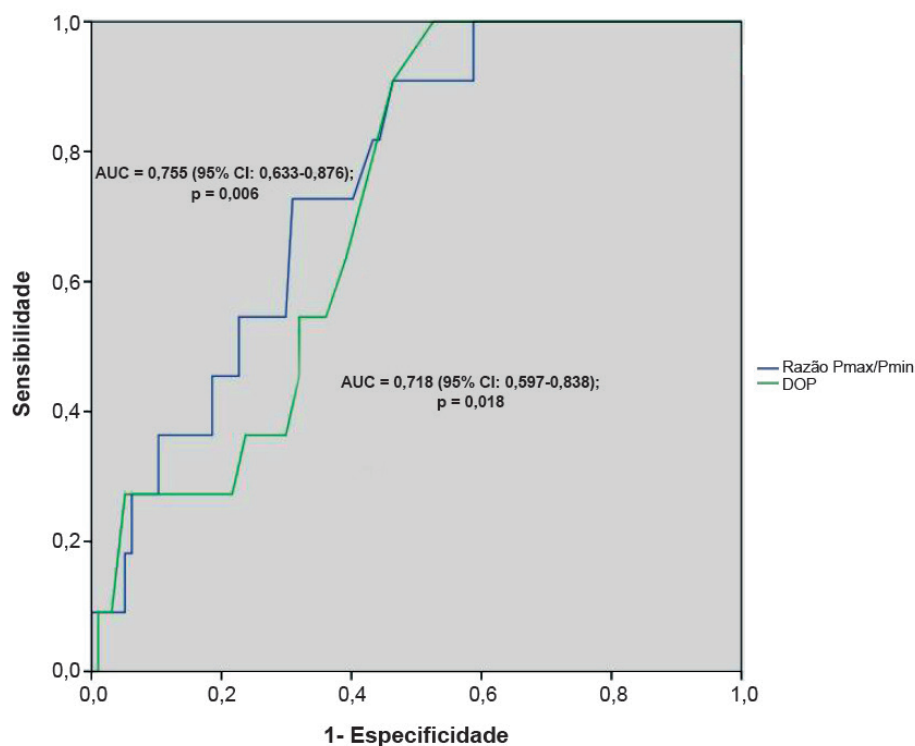
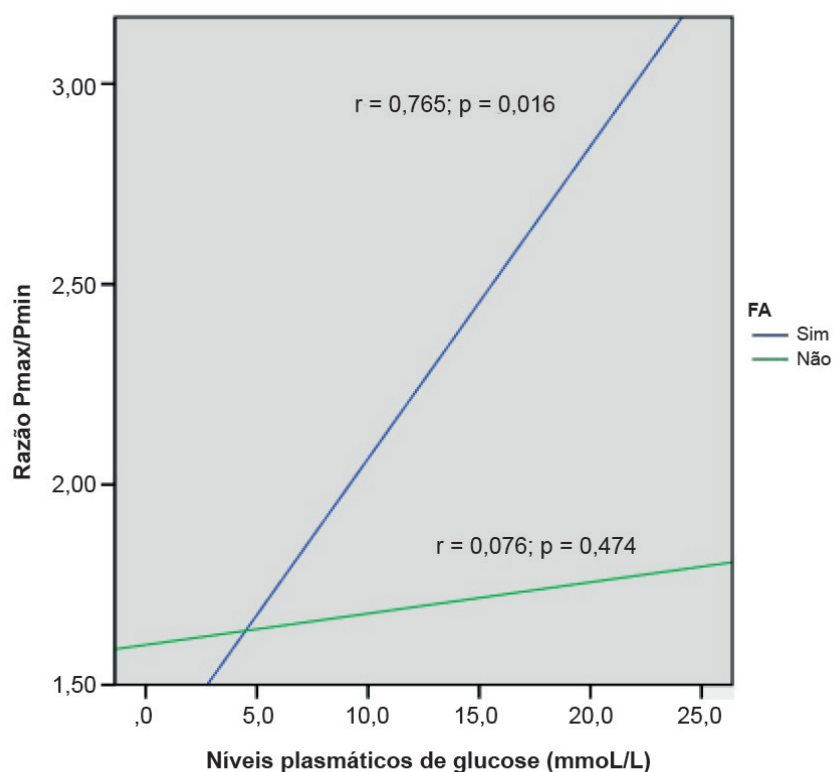


Gráfico 1

Curvas ROC da razão Pmax/Pmin e dispersão da onda P (DOP) para a predição de fibrilação atrial. AUC: área sob a curva ROC; DOP: dispersão da onda P.

**Gráfico 2**

Correlação linear de Pearson entre níveis plasmáticos de glicose e razão entre duração máxima da onda P/ duração mínima da onda P (Pmax/Pmin), ajustada por história prévia de diabetes mellitus.

FA: fibrilação atrial; DOP: dispersão da onda P.

Discussão

A ocorrência de FA é mais elevada na isquemia aguda do miocárdio, e foi comprovada como um fator de risco para desfechos clínicos adversos.^{8,9} A incidência de FA em nosso estudo atingiu 10,2%. Em uma revisão sistemática, Schmitt et al.¹⁰ encontraram uma incidência de 2,3% a 21% em pacientes com infarto agudo do miocárdio hospitalizados. Vários fatores podem explicar a heterogeneidade desses resultados, tais como o tamanho da amostra, comorbidades presentes nos pacientes, predisposição genética e medicamentos utilizados previamente à isquemia aguda do miocárdio. Entre os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de FA nesses pacientes estão a isquemia do miocárdio, hipocalemia, pressão atrial aumentada, e atividade do sistema nervoso simpático.^{11,12}

Em nosso estudo, a DOP foi mais alta nos pacientes que desenvolveram FA que nos pacientes que não a desenvolveram. Estudos prévios mostraram que a DOP

e a Pmax estão aumentadas durante isquemia aguda do miocárdio, e podem ser úteis na previsão de FA nesses pacientes.^{13,14} No entanto, em nosso estudo, a DOP foi dependente da Pmin, mas não houve uma influência clara da Pmax. Nossos resultados mostraram que a Pmin foi significativamente mais baixa em pacientes com FA, enquanto que não houve diferenças significativas na Pmax entre os grupos. Estudos anteriores mostraram a relação entre Pmin e o risco de se desenvolver FA. A Pmin é um preditor de FA paroxística,¹⁵ e Hashemi Jazi et al.¹⁶ encontraram uma associação entre Pmin e o desenvolvimento de FA em pacientes submetidos à ponte de artéria coronária. A atividade aumentada do sistema nervoso simpático foi associada com maior velocidade de condução cardíaca em indivíduos saudáveis.¹⁷ Valores baixos de Pmin podem ser observados em pacientes com infarto agudo do miocárdio em que haja estímulo adrenérgico do miocárdio aumentado. Esses achados refletem um aumento na heterogeneidade elétrica atrial, o que favorece a FA.¹⁸ Contudo, neste estudo, a Pmin não se mostrou útil para a predição de FA.

Com base nesses argumentos, nosso grupo propôs a criação da razão Pmax/Pmin, que determina a razão entre a duração máxima e a duração mínima da onda P em ECG de 12 derivações. Este estudo demonstrou que a razão Pmax/Pmin é maior em pacientes com FA comparados a pacientes sem FA. Ainda, sua área sob a curva ROC foi maior que a da DOP, o que lhe confere maior capacidade de identificar pacientes em risco de FA durante a fase aguda do infarto agudo do miocárdio.

Variações nesses parâmetros refletem distúrbios de condução e mudanças na pressão e tamanho dos átrios. Diferenças nas propriedades eletrofisiológicas entre tecidos afetados por isquemia e tecidos saudáveis predis põem à propagação não homogênea do impulso atrial, a qual predis põe à FA. Outro mecanismo envolvido no início da FA é a inflamação,^{19,20} o que ajuda a explicar a maior incidência dessa arritmia no infarto agudo do miocárdio. Estudos prévios mostraram níveis aumentados de proteína C-reativa,²¹ interleucina-6,²² e fator de necrose tumoral²³ em pacientes com FA. A inflamação induz mudanças estruturais nas células, estimulando necrose e fibrose do miocárdio. De fato, este processo produz mudanças em conexinas cardíacas do tecido atrial, e conseqüentemente alterações na condução do impulso cardíaco.²⁴ Durante a fase aguda do infarto agudo do miocárdio, há um aumento nos níveis sanguíneos de substâncias inflamatórias em resposta a danos causados por isquemia aguda aos cardiomiócitos. Essa resposta inflamatória é mais acentuada em pacientes com isquemia do miocárdio que em pacientes saudáveis. A inflamação durante o infarto do miocárdio, associada com outros mecanismos fisiopatológicos, causa um aumento nos valores de marcadores eletrocardiográficos tais como a DP e a razão Pmax/Pmin em pacientes com FA.

O presente estudo demonstrou que existe uma correlação direta e significativa entre os níveis sanguíneos de glicose na admissão e a razão Pmax/Pmin em pacientes com FA, mas não em pacientes que não desenvolveram essa arritmia. A análise da história prévia de diabetes mellitus foi ajustada, a fim de se evitar a influência dessa variável nos resultados. Esses achados nos permitem inferir que há uma associação entre o status metabólico do paciente na admissão hospitalar e risco de FA, independentemente da condição prévia. Em pacientes diabéticos, o risco de se desenvolver FA é maior que em pacientes não diabéticos.²⁵ Ainda, durante isquemia aguda do miocárdio, os níveis sanguíneos de glicose são preditores de um prognóstico ruim, independentemente de um diagnóstico prévio

de diabetes mellitus.²⁶ Níveis elevados de glicose em pacientes com infarto agudo do miocárdio podem ser um reflexo de um aumento na atividade do sistema nervoso simpático, o qual é um mecanismo fisiopatológico conhecido no desenvolvimento da FA. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio e hiperglicemia, foi demonstrado um aumento na ativação plaquetária e nos níveis de trombina, além de uma diminuição na fibrinólise.²⁷ A hiperglicemia também está associada à disfunção endotelial, estresse oxidativo aumentado, e prejuízo no pré-condicionamento isquêmico.²⁸ Esses mecanismos podem perpetuar e/ou prolongar a isquemia do miocárdio e danos teciduais, promovendo o desenvolvimento de áreas com distúrbios de condução atrial. Assim, a presença de níveis elevados de glicose em pacientes com FA pode refletir indiretamente mudanças na condução do impulso atrial, o que explica parcialmente a relação entre glicemia plasmática e valores de Pmax/Pmin nesses pacientes.

Este é o primeiro estudo a avaliar a utilidade da razão Pmax/Pmin na identificação de pacientes em risco de FA no contexto da IAMCS. A razão Pmax/Pmin é um novo marcador que deve ser explorado em estudos futuros para determinar sua utilidade na predição da FA. No presente estudo, esse marcador esteve diretamente associado com níveis de glicose plasmática na admissão hospitalar. Porém, outros estudos devem ser realizados para confirmar tal associação e contribuir para uma melhor estratificação de risco de nossos pacientes.

Limitações

Este estudo tem várias limitações. Primeiro, o estudo não é uma análise prospectiva, e o tamanho da amostra foi relativamente pequeno. Segundo, a capacidade preditiva da razão Pmax/Pmin foi limitada. Terceiro, nós não obtivemos variáveis ecocardiográficas, incluindo o tamanho do átrio esquerdo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o que melhoraria a interpretação dos resultados. Ainda, nós não avaliamos outras variáveis relacionadas com um elevado estado inflamatório como a proteína C-reativa. A associação entre inflamação aguda e a razão Pmax/Pmin, bem como seu efeito sobre o risco para a ocorrência de FA merece mais ser investigada.

Conclusões

A razão Pmax/Pmin pode identificar pacientes em risco de desenvolver FA com maior precisão que a DOP

em pacientes com IAMCS. Existe uma associação entre níveis plasmáticos de glicose à admissão hospitalar e a razão Pmax/Pmin.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Castro-Torres Y. Obtenção de dados: Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Chávez-González E. Análise e interpretação dos dados: Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Chávez-González E. Análise estatística: Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Chávez-González E. Obtenção de financiamento: Castro-Torres Y. Redação do manuscrito: Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Chávez-González E. Revisão crítica

do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Chávez-González E.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: 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(21):e1-76. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2305-7
- Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Poltronieri C, Mazzotta G, et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):601-10.
- Caldwell J, Koppikar S, Barake W, Redfearn D, Michael K, Simpson C, et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39(2):131-8.
- Tükek T, Akkaya V, Atilgan D, Demirel E, Ozcan M, Güven O, et al. Effect of left atrial size and function on P-wave dispersion: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001;24(10):676-80.
- Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001;6(2):159-65.
- Yoshizawa T, Niwano S, Niwano H, Igarashi T, Fujishi T, Ishizue N, et al. Prediction of new onset atrial fibrillation through P wave analysis in 12 lead ECG. *Int Heart J*. 2014;55(5):422-7.
- Gorenk B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al; European Heart Rhythm Association.; Acute Cardiovascular Care Association.; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014;16(11):1655-73.
- Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123(15):1587-93.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-45.
- Stamboul K, Zeller M, Fauchier L, Gudjoncik A, Buffet P, Garnier F, et al. Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):611-7.
- Tateyama S, Higuma T, Endo T, Shibutani S, Hanada K, Yokoyama H, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Arrhythmia*. 2014;30(6):460-5.
- Baykan M, Celik S, Erdöl C, Durmuş I, Orem C, Küçüksomanoglu M, et al. Effects of P-wave dispersion on atrial fibrillation in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003;8(2):101-6.
- Dilaveris PE, Andrikopoulos GK, Metaxas G, Richter DJ, Avgeropoulou CK, Androulakis AM, et al. Effects of ischemia on P wave dispersion and maximum P wave duration during spontaneous angina episodes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(11):1640-7.
- Chang IC, Austin E, Krishnan B, Benditt DG, Quay CN, Ling LH, et al. Shorter minimum p-wave duration is associated with paroxysmal lone atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2014;47(1):106-12.
- Hashemi Jazi M, Amirpour A, Zavvar R, Behjati M, Gharipour M. Predictive value of P-wave duration and dispersion in post coronary artery bypass surgery atrial fibrillation. *ARYA Atheroscler*. 2012;8(2):59-62.
- Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger JJ. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(2):497-502.
- Puerta RC, Aliz EL, Lopez-Calleja MA, Ramirez RR, Pena GP. Increased p wave dispersion in elite athletes. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2011;11(3):73-80.
- Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2021-8.
- Friedrichs K, Klinke A, Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol Med*. 2011;17(10):556-63.
- Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10.
- Hadi HA, Alsheikh-Ali AA, Mahmeed WA, Suwaidi JM. Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views. *J Inflamm Res*. 2010;3:75-97.

23. Guo Y, Lip GH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2263-70.
24. Ryu K, Li L, Khrestian CM, Matsumoto N, Sahadevan J, Ruehr ML, et al. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: Correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(2):H1231-41.
25. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
26. Pesaro AP, Nicolau JC, Serrano CV Jr, Truffa R, Gaz MV, Karbstein R, et al. Influence of leukocytes and glycemia on the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2):84-8.
27. Vivas D, García-Rubira JC, González-Ferrer JJ, Núñez-Gil I, Prado N, Fernández-Ortiz A, et al. [Prognostic value of first fasting glucose measurement compared with admission glucose level in patients with acute coronary syndrome]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(5):458-64.
28. León Aliz E, Pérez Fernández GA. Leucograma y glucemia en el pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo: utilidad del índice leuco-glucémico. *CorSalud*. 2011;3(2):93-102.