

Dispersión de la onda p, su asociación con variables ecocardiográficas y la presión arterial en niños entre 8 a 11 años

Autoría principal

Dr. MSc. Elibet Chávez González¹.

Otros autores

Emilio González Rodríguez², María del Carmen Llanes Camacho³, Merlin Gary Lanes³, Yosvany García Nóbrega³.

Colaboradores

Santiago Cuadrado, Dra. Julieta García Zaes, Dra. Elizabeth Fernández Martínez, Lic. Raimundo Carmona Puerta, Dr. MSc. Ramiro Ramos Ramírez.

Entidades ejecutoras principales

¹Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara.

Entidades participantes

²Universidad Central de las Villas (UCLV).

³Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”.

Autor para correspondencia

Dr. MSc. Elibet Chávez González

Dirección particular:

Calle 1ra # 18 entre Unión y Río Reparto Ramón Ruiz del Sol. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfono Particular: 201742

Email: elibet@capiro.vcl.sld.cu , elibetcg@cardiovc.sld.cu

Aporte científico de cada autor al resultado

- ✓ Dr. MSc **Elibet Chávez González** (70%): Especialista en Cardiología. “Cardiocentro Ernesto Che Guevara”. Autora principal. Esta investigación forma parte de un proyecto ramal contratado por el MINSAP y también forma parte del proyecto PROCDEC II, ambos en ejecución. El aspirante se desempeñó como gerente e investigador principal, elaboró el protocolo de la presente investigación de la cual se muestran aquí los resultados, participó en la ejecución del mismo tanto en la recolección como procesamiento de las muestras, además del tratamiento estadístico y redacción del informe final. El compañero ha contribuido en la divulgación de los resultados por medio de publicaciones y presentaciones en eventos, tanto nacionales como internacionales. Tutoró una tesis de terminación de la especialidad relacionada con el tema. Los resultados obtenidos le permitieron realizar exitosamente el ejercicio de predefensa al Título de Dr. En Ciencias Médicas.
- ✓ Dr. CT. **Emilio González Rodríguez** (10%): Investigador, profesor titular de la UCLV-VC. El compañero se desempeñó como investigador del proyecto que responde a este estudio. Coordinó, en varias etapas, la recolección de las muestras y el procesamiento de las mismas. Ha contribuido a la divulgación de los resultados. Es tutor de la tesis por opción al grado de Doctor en Ciencias Médicas del autor principal (Dr. MSc. Elibet Chávez González), vinculada al tema.
- ✓ Dra. MSc. **María del Carmen Llanes Camacho** (7%): Especialista en Pediatría. Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”. La doctora especialista en Pediatría desarrolló el proyecto

ramal de donde surge después la idea de este tema de investigación que finalmente se desarrolla por un especialista del Cardiocentro Ernesto Che Guevara, participó en la recolección de la muestra.

- ✓ Dra. MSc. **Merlin Gary Llanes** (6%): Especialista en Cardiología. Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”. La doctora especialista en Cardiología participó en la organización de la investigación, contribuyó al procesamiento de un gran número de muestras y la divulgación de los resultados mediante publicaciones y eventos.
- ✓ Dr. **Yosvany García Nóbrega** (7%): Especialista en Cardiología. Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”. El doctor especialista en Cardiología participó en la organización de la investigación, contribuyó al procesamiento de un gran número de muestras y la divulgación de los resultados mediante publicaciones y eventos.

Resumen

Los estudios sobre hipertensión arterial en niños con diagnóstico de daño cardíaco son escasos. El incremento en la dispersión de la onda P constituye variable de riesgo de arritmias atriales en adultos. La correspondencia entre hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y dispersión de la onda P descrita en ellos, condujo a:

Problema a resolver: No existen suficientes evidencias científicas que expliquen cómo se dispersa la onda P del electrocardiograma y si existe alguna relación con el incremento de la presión arterial y los cambios hemodinámicos medidos por ecocardiografía en niños en edad escolar entre 8 y 11 años de edad.

Objetivo: Determinar la relación entre las cifras de presión arterial y modificaciones estructurales de corazón secundarias a la hipertensión con la dispersión de la onda P, en 656 niños entre 8-11 años de cuatro escuelas primarias de Santa Clara, que cumplieron con las consideraciones éticas establecidas.

Resultados: En el orden teórico, esta investigación aporta, al conocimiento básico de las ciencias médicas, los valores de normalidad de dispersión de la onda P en la muestra estudiada; se describen además, por primera vez en Cuba, los valores de normalidad para el índice de masa ventricular izquierda. Se detalla la presencia de niños con un índice de masa ventricular izquierda normal y con dispersión de la onda P incrementada, orientándonos a la presencia de daño preclínico de la hipertensión arterial, muy enfatizado en el 8vo reporte de hipertensión para el adulto y demostrado en este estudio en niños entre 8 a 11 años de edad, lo cual constituye un gran aporte teórico práctico de inestimable valor para la práctica clínica. Este daño preclínico en pediatría, no descrito con anterioridad en la literatura revisada, puede relacionarse con un daño celular por alteraciones de los canales iónicos de la membrana, los cuales son responsables del potencial de acción atrial; y además, nos acerca a cambios que pueden manifestarse antes de las alteraciones anatómicas diagnosticadas por ecocardiografía como lo es la hipertrofia ventricular o el agrandamiento atrial izquierdas. El valor práctico y social de este trabajo está dado por: Se realiza el diagnóstico de prehipertensión e hipertensión arterial en una población de niños aparentemente sana, con la demostración, en algunos de ellos, de daño en el órgano diana (corazón), a los cuales se les impuso tratamiento. Los resultados del seguimiento

aún no son expuestos por el carácter transversal del estudio. Los resultados de este estudio están avalados por varios premios, entre ellos: Primer premio al joven investigador (premio interamericano de Cardiología); además por más de diez publicaciones.

Existió correlación significativa entre la dispersión de la onda P y la presión arterial media para prehipertensos ($r = 0,51$ $p=0,020$) e hipertensos ($r = 0,60$ $p=0,004$); alta prevalencia de prehipertensos e hipertensos; el índice de masa ventricular izquierda y la dispersión de la onda P fueron mayores en estos dos grupos de diagnóstico. Hubo prehipertensos e hipertensos con índice de masa ventricular izquierda normal y dispersión de la onda P incrementada, esto último constituye un aporte relevante al conocimiento demostrando la existencia de daño preclínico de la hipertensión arterial sobre el corazón.

Comunicación corta

Introducción:

Un número creciente de datos indican que la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) moderada en los niños supera la descripción hecha hasta este momento. Distintos estudios longitudinales demuestran que el antecedente de HTA en la infancia se traduce con frecuencia en la adultez, lo que resalta su importancia desde el punto de vista epidemiológico y clínico. Asimismo, la HTA en los niños gana terreno en la medicina cardiovascular, gracias a los avances producidos en las distintas áreas de la investigación fisiopatológica y clínica. Por ejemplo, es posible determinar los valores de la presión arterial en los niños, no solo en la consulta del médico (un entorno artificial), sino también durante las actividades diarias habituales, sin duda un ámbito mucho más representativo. Se puede determinar el daño subclínico en los distintos órganos, mediante aparatos y marcadores más sensibles que los disponibles hace algunos años. Por ello, es posible la detección de modificaciones precoces en la función y estructura orgánica, algo impensable hasta hace poco tiempo, lo que permite una evaluación más precisa de la significación clínica en las alteraciones de la presión arterial (PA) ^(1,2).

La HTA del adulto tiene sus orígenes en la infancia. De hecho, está demostrado que los valores de PA en la infancia influyen en los valores detectados en los adultos, los niños con una PA elevada tienen más probabilidades de presentar HTA en la adultez, lo que marca la importancia de controlar el valor de la PA en los niños ^(3,4).

Hasta la actualidad, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) constituye la manifestación más documentada en los niños y adolescentes de daño orgánico causado por la HTA. En los niños, si bien no se cuenta con datos similares a partir de estudios prospectivos, es aconsejable su valoración precoz, dado que ello puede facilitar la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. La ecocardiografía es un instrumento muy sensible para valorar la masa ventricular izquierda (MVI) en los niños. La MVI se calcula mediante la ecuación de Devereux ⁽⁵⁾, y debe estandarizarse en función de la altura del paciente en metros elevada a la 2,7 ($m^{2,7}$), esto último para minimizar el efecto derivado de los cambios en el tamaño

corporal observados durante la infancia ⁽⁶⁾. Se considera que existe HVI, en los niños, cuando el índice de la masa ventricular izquierda (IMVI) dado en $\text{g/m}^{2,7}$ es igual o mayor al 95 percentil, considerando el valor de $38,6 \text{ g/m}^{2,7}$ ⁽⁷⁾.

En los adultos la HVI es un factor independiente de riesgo cardiovascular. La HVI está muy relacionada con el desarrollo de las arritmias cardiacas en el adulto ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Ciaroni y colaboradores ⁽¹¹⁾ estudian algunos factores de riesgo, parámetros clínicos y paraclínicos para el desarrollo de las arritmias en el paciente hipertenso y encuentran como riesgos incrementados e independientes: las dimensiones de la masa ventricular izquierda, los valores diurnos de presión arterial sistólica más elevados, el incremento en las dimensiones del atrio izquierdo (AI), cambios en la velocidad de la onda A del flujo mitral y la dispersión de la onda P (Pd), esta última es la diferencia entre la mayor y la menor duración de la onda P en un electrocardiograma (ECG) de superficie de 12 derivaciones.

Las elevaciones de la PA sistémica son capaces de provocar HVI, disfunción diastólica y cambios morfológicos y hemodinámicos en el AI que llevan a la inestabilidad y heterogeneidad de la conducción atrial, lo cual provoca las alteraciones ya mencionadas ⁽¹²⁾.

Problema a resolver: No existen suficientes evidencias científicas que expliquen cómo se dispersa la onda P del electrocardiograma y si existe alguna relación con el incremento de la presión arterial y los cambios hemodinámicos medidos por ecocardiografía en niños en edad escolar entre 8 y 11 años de edad.

Objetivo: Determinar la relación entre las cifras de presión arterial y modificaciones estructurales de corazón secundarias a la hipertensión con la dispersión de la onda P, en 656 niños entre 8-11 años de cuatro escuelas primarias de Santa Clara, que cumplieron con las consideraciones éticas establecidas.

Metodología:

Se realizó un estudio con carácter descriptivo y transversal, entre los cursos escolares 2009-2010, 2010-2011, 2011-2012. Los niños estudiados estuvieron comprendidos entre 8 y 11 años de edad (tercero, cuarto, quinto grados). El total de niños, representaban 720 infantes, 361 niñas y 359 niños. Se realizó se diagnosticó HTA, y se realizó ecocardiograma para evaluar complicaciones miocárdicas secundarias a esta enfermedad. El electrocardiograma se realizó para diagnosticar variaciones electrocardiográficas de la onda P en la población objeto de estudio, midiéndose la onda P en cada derivación y calculando su dispersión (diferencia entre duración máxima medida y duración mínima de la onda P).

Se recogió y categorizó toda la información para crear la base de casos y se procesó mediante el SPSS para Windows versión 17.0 en español, lo cual garantizó la fiabilidad en los resultados. Se utilizó la distribución empírica de frecuencias. Con esto se pudo resumir la información en las llamadas tablas de frecuencia. Se realizó pruebas de homogeneidad (Anova de un factor) y de normalidad de la muestra encontrándose

estadígrafos altamente significativos $p=0,000$, procediéndose a realizar pruebas paramétricas para el análisis. Las comparaciones de medias entre los grupos de diagnósticos (normotensos, prehipertensos e hipertensos) se realiza a partir de un análisis de varianza, usando (Anova de un factor).

Se cumplió los requisitos de estudios en humanos aprobados en el acuerdo de Helsinki ⁽¹³⁾.

Resultados:

En la tabla 1 se representaron los valores para la media de la dispersión de la onda P (Pd) según los grupos diagnósticos; además, la desviación estándar. Se observó como los valores de la media de Pd aumentaron desde los normotensos hasta los hipertensos: 30,10 milisegundos (ms) $\pm 10,55$ para los normotensos; 32,99 ms $\pm 11,84$ ms, para los prehipertensos y 39,14 ms $\pm 11,52$ ms, para los hipertensos. Una comparación de las medias para Pd, según el diagnóstico, mostró diferencias significativas entre los normotensos y prehipertensos ($p = 0,011$); entre los normotensos e hipertensos ($p = 0,000$) y entre los prehipertensos e hipertensos ($p = 0,001$).

Los mayores valores de dispersión de la onda P (Pd) en los grupos de hipertensos y prehipertensos indican un incremento en los tiempos de conducción atrial. Varios autores ^(14, 15-18) demuestran en los adultos la relación existente entre los mayores valores de Pd y el desarrollo de FA paroxística por alteraciones electrofisiológicas de la pared atrial: mayor heterogeneidad eléctrica y mayores tiempos de conducción interatrial. La diferencia significativa para la comparación de las medias de Pd entre los grupos diagnósticos, donde se demostró diferencias entre los normotensos y prehipertensos, así como entre los normotensos e hipertensos, podría llevar al pensamiento lógico de un comportamiento similar de la Pd para los prehipertensos e hipertensos, lo que atribuye aumentos de la heterogeneidad atrial similares también para ambos grupos. Está documentada la presencia de heterogeneidad eléctrica de la conducción atrial, cuando se demuestran mayores valores de Pd ^(19, 20, 21-24). Además, varios autores ^(25,25) señalan el regreso a los valores normales de Pd, cuando se utilizan tratamientos con antihipertensivos y de esta forma disminuyen el riesgo de FA, mejorando la calidad de vida del paciente hipertenso.

Tabla 1. Valores de dispersión de la onda P según los grupos de diagnóstico. Santa Clara, 2009-2012

Diagnóstico	n	Media	DE
Normotensos	394	30,10 ^{††}	$\pm 10,55$
Prehipertensos	199	32,99 [¶]	$\pm 11,84$
Hipertensos	63	39,14 ^{‡‡}	$\pm 11,52$
Total	656	31,85	$\pm 11,36$

Leyenda: n = número de niños, DE = Desviación estándar

^{††} $p=0.011$ comparación de medias entre normotensos y prehipertensos.

[¶] $p=0.000$ comparación de medias entre normotensos e hipertensos.

^{‡‡} $p=0.001$ comparación de medias entre prehipertensos e hipertensos.

En la tabla 2 aparece la distribución de los coeficientes de ajuste para la regresión múltiple, según los grupos de diagnóstico. Los coeficientes de *Cox and Snell* y el de *Nagelkerke*; en las dos primeras filas, muestran la regresión para la PAM y la duración de la onda A del flujo de entrada Mitral (Dur A); el valor de r se incrementó: $r=0,46$, $r=0,65$ y $r=0,74$, para normotensos, prehipertensos e hipertensos; respectivamente. Los valores fueron iguales para las dos filas (*Cox and Snell* y *Nagelkerke*). Existieron otras dos variables constitucionales (talla y peso en kilogramos) que incrementaron el valor múltiple de relación con la Pd, Se representan estos valores para las cuatro variables (PAM, Dur A, peso en kilogramos y talla). Los resultados de esta última prueba incrementaron el valor de r con respecto al ajuste ya mencionado. Además, existió un incremento del valor de r desde los normotensos hasta los hipertensos, los valores para *Nagelkerke*, $r=0,70$, $r = 0,82$, $r = 0,88$, para normotensos, prehipertensos e hipertensos, respectivamente. Al comparar los valores de r de los coeficientes de *Cox and Snell* y *Nagelkerke*, en las dos últimas filas, existió diferencia para los hipertensos, la cual no fue llamativa (0,01).

Tabla 2. Distribución de los coeficientes de ajuste para la regresión múltiple según los grupos de diagnóstico. Santa Clara, 2009-2012

Coeficiente de ajuste	Normotensos	Prehipertensos	Hipertensos
Cox and Snell (PAM y Dur A)	$r = 0,46$	$r = 0,65$	$r = 0,74$
Nagelkerke (PAM y Dur A)	$r = 0,46$	$r = 0,65$	$r = 0,74$
Cox and Snell (PAM , peso Kg, talla y Dur A)	$r = 0,70$	$r = 0,82$	$r = 0,87$
Nagelkerke (PAM , peso Kg, talla y Dur A)	$r = 0,70$	$r = 0,82$	$r = 0,88$

Leyenda: PAM: presión arterial media, Dur A: Duración de la onda A, Kg: Kilogramos

Hasta este momento, existe un conjunto de evidencias clínicas disponibles en los estudios sobre Pd que dan un valor predictor de riesgo independiente en el adulto ^(27,28,29). Dilaveris y colaboradores ⁽²⁹⁾, exponen en una tabla todos sus trabajos investigativos, los cuales refuerzan la evidencia clínica. Son varios los factores biológicos, constitucionales, fisiológicos y fisiopatológicos que alteran las mediciones de la onda P y su dispersión ^(29,30). Montes y colaboradores ⁽³¹⁾, resaltan la importancia de resultados relacionados con esta investigación, ya que no existían antecedentes de este tipo de estudios en pediatría.

Un reciente estudio ⁽³²⁾ demuestra que la rigidez manifestada en las arterias de los pacientes hipertensos, que traen como consecuencias caídas de las presiones diastólicas, son las que pueden llevar, de forma secundaria, a trastornos en la distensibilidad ventricular izquierda (disfunción diastólica); este estudio mostró una correlación significativa entre la rigidez de las arterias distales de los miembros inferiores y los incrementos en Pd con la disfunción diastólica.

Los hallazgos encontrados en este estudio (incrementos en la dispersión de la onda P de niños prehipertensos e hipertensos con índice de masa ventricular izquierda normal) aun no descrito con anterioridad en la literatura revisada, pueden relacionarse con daño celular por alteraciones de los canales iónicos de la membrana celular, los cuales son responsables del potencial de acción atrial; y además, nos acerca a cambios que pueden manifestarse antes de las alteraciones anatómicas diagnosticadas por ecocardiografía, constituyendo un daño preclínico, lo cual aporta un conocimiento de inestimable valor a la literatura médica y contribuye a mejorar la orientación diagnóstica, la evaluación de riesgo y atención del paciente hipertenso.

Conclusiones

- Los valores de prevalencia de prehipertensión e hipertensión arterial en los niños estudiados, superan a los descritos en la literatura cubana.
- Se describe, por primera vez, los valores de normalidad de P máxima y dispersión de la onda P en una población de niños aparentemente sanos en edad entre 8 a 11 años. No se encontraron diferencias en relación al sexo. El estimador bponderado de Tukey constituyó una alternativa razonable para establecer estos valores a partir de las mediciones de la onda P en un electrocardiograma de 12 derivaciones, establecidos estos valores entre un 25 y 75 percentil.
- Los niños prehipertensos e hipertensos presentaron mayor tamaño del atrio izquierdo y del índice de masa ventricular izquierda con menor duración de la onda A del flujo mitral que los normotensos. Sin embargo, sólo las diferencias en el índice de masa ventricular izquierda resultaron significativas en la comparación entre los grupos de la población estudiada.
- Los mayores valores de dispersión de la onda P y el índice de masa ventricular izquierda incrementado fueron dependientes de las cifras de presión arterial elevadas. Se encontraron niños prehipertensos e hipertensos con índice de masa ventricular izquierda normal y dispersión incrementada.
- El peso, la talla, la presión arterial media y la duración de la onda A del flujo mitral, explican un alto porcentaje de las variaciones de la dispersión de la onda P en la población estudiada, mientras que no se encontró influencias de la edad sobre la dispersión de la onda P.

Referencias Bibliográficas

- [1] Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension: European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003; 21:1011–53. Disponible en: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/AH/guidelines-AH-FT-2003.pdf>

- [2] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25:1105–87. Disponible en: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/AH/guidelines-AH-FT-2007.pdf>
- [3] Hayman L, Williams Ch, Daniels S, Steinberger J, Paridon S, Dennison DA, et al. The Young, American Heart Association Hypertension and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in Professionals and Child Health Advocates from the Committee on Atherosclerosis, Cardiovascular Health Promotion in the Schools: A Statement for Health and Education. *Circulation* 2004; 110 (15):2266-75. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/110/15/2266.full.pdf+html>
- [4] Watkins D, Mc. Carron P, Murray L, Cran G, Boreham C, Robson P, et al. Trends in blood pressure over 10 years in adolescent. *BMJ* 2004; 329:139. doi:10.1136/bmj.38149.510139.7C Disponible en: http://www.bmj.com/highwire/filestream/375305/field_highwire_article_pdf/0/139
- [5] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57 (6):450–8.
- [6] De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren M, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:1056–62.
- [7] Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1995; 76:699–701. doi: 10.2215/CJN.11411210. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359533/>
- [8] Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A y colaboradores. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:811–9.
- [9] Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. International Pediatric Hypertension Association. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics.* 2004; 113:328–33.
- [10] McNiece KL, Gurpa-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents. Analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension.* 2007; 50:392–5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092197. Disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/content/50/2/392.full.pdf+html>
- [11] Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am heart J.* 2000 May; 139(5):814-9.

- [12] Zecchi P, Dello Russo A, Pelargonio G, Sanna T, Porto I, Messano L et al. Clinical electrocardiographic and electrophysiological predictors of atrial fibrillation development in different cardiac substrates. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2001; 37 (3): 443-48.
- [13] Antzelevitch Ch. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: An overview. Gordon K. Moe lecture. *Heart Rhythm.* 2007 jul; 4 (7): 965-70.
- [14] Wang C, Xie ZW, Li MX. Analysis of P interval dispersion and its correlative factors among Chinese. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2001 Jun 28; 26(3):241-3.
- [15] Köse S, Aytemir K, Sade E, Can I, Özer N, Amasayli B, et al. Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clinical Cardiology.* 2006; dec. 26 (9): 431-34. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.4960260910/pdf>
- [16] Hatziyiann A, Tsioufis K, Kallikazaros J, Stefanadis Ch. P-wave dispersion evaluated on ecg or 24h-ECG is a predictor of paroxysmal atrial fibrillation in essential hypertension. *Rev. Am J Hypertens* 2004 (17), 149A–150A
- [17] Fibrilación auricular e hipertensión arterial. Pág Web. [serie en Internet]. 2005 marz [citado 5 ene 2009: [aprox. 3p]. Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/club/cuestion43.htm>
- [18] Sari I, Davutoglu V, Ozbala B, Ozer O, Baltaci Y, Yavuz S. Acute sleep deprivation is associated with increased electrocardiographic P-wave dispersion in healthy young men and women. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Apr; 31(4):438-42.
- [19] Köse S, Kılıç A, İyisoy A, Kurşaklıoğlu H, Lenk MK. P wave duration and P dispersion in healthy children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2003; 45(2): 133-35. Disponible en: <http://tjp.dergisi.org/pdf/xml/pdf-57.pdf>
- [20] Olaz F, Berjón J. Valoración cardiológica del paciente hipertenso. [serie en Internet]. 2008 marz [citado 5 ene 2009: [aprox. 3p]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/suple1/suple5a.htm>
- [21] Dagli N, Karaca I, Yavuzkir M, Balin M, Arslan N. Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? *Clin Res Cardiol.* 2008 feb; 97(2):98-104. DOI 10.1007/s00392-007-0587-8. Disponible en: http://download.springer.com/static/pdf/477/art%253A10.1007%252Fs00392-007-0587-8.pdf?auth66=1396415537_da99f9ee776c29319f60168c8fda3e42&ext=.pdf
- [22] Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012; 45: 445-51. <http://doi.org/rgp>
- [23] Celik T, Yuksel UC, Bugan B, Celik M, Fici F, İyisoy A, et al. P-Wave Dispersion and Its Relationship to Aortic Elasticity in Young Prehypertensive Patients. *Am J of Hypertens.* 2009; 12 (22): 1270–5.
- [24] Cagirci G, Cay C, Karakurt O; Eryasar N, Acikel S, Dogan M, et al. P-wave dispersion increases in prehypertension. *Blood Press.* 2009; 18 (1-2): 51-4.
- [25] Celik T, İyisoy A, Kursaklıoğlu H, Yılmaz MI, Kose S, Kilic S, et al. Telmisartan has a much greater lowering effect on PWD and P maximum values than ramipril. *Clin Cardiol.* 2005 Jun; 28(6):298-302.

- [26] Tuncer M, Fettser DV, Gunes Y, Batyraliev TA, Guntekin U. Comparison of effects of nebivolol and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Kardiologija*. 2008; 48(4):42-5.
- [27] Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, Lubitz SA, Schnabel RB, Ellinor PT, et al. P-Wave Indices: Derivation of Reference Values from the Framingham Heart Study. *Noninv Electrophys*. 2010;15 (4): 344-52. doi: 10.1111/j.1542-474X.2010.00390.x. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394095/pdf/nihms-385678.pdf>
- [28] Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P Wave Indices: Current Status and Future Directions in Epidemiology, Clinical, and Research Applications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009; 2 (1): 72-9. doi: 10.1161/CIRCEP.108.806828. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760837/pdf/nihms126584.pdf>
- [29] Dilaveris P, Stefanadis Ch. Pd: marcador no invasivo valioso de vulnerabilidad a la fibrilación auricular. The 2nd ISHNE atrial fibrillation worldwide internet symposium. [serie en Internet]. April 1 – April 30, 2007 [citado 5 ene 2009: [aprox. 3p]. Disponible en: http://www.ishne.org/vs/2nd-af-2007/lectures/esp_dilaveris_polychronis.html
- [30] Dilaveris P.E, Gialafos E.J, Sideris S.K, Theopistou A.M, Andrikopoulos G.K, Kyriakidis M, Gialafos, J.E, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *American Heart Journal*.1998; 135, 733-8.
- [31] Montes JP, Robi M. Cartas al editor. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111(6):564-68. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2013/v111n6a23.pdf>
- [32] Wei-Chung T, Kun-Tai L, Hsuan-Fu K, Wei-Hua T, Shih-Jie J, Chih-Sheng C. Association of Increased Arterial Stiffness and P Wave Dispersion with Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Int. J. Med. Sci*. 2013; 10(11):1437-44. doi:10.7150/ijms.5753. Disponible en: <http://www.medsci.org/v10p1437.pdf>