UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

Carrera de Especialista en Cardiología Clínica



“Incorporación de datos ecocardiográficos y electrocardiográficos al HARMS2 AF para la determinación de subpoblaciones riesgo de Fibrilación auricular”

Autor: Dra. Quintero Terán, Ana Karina

Tutor: Dr. Bornancini, Norberto Raúl.

Julio 2025.

INDICE:

I. RESUMEN

II. INTRODUCCIÓN.

1. Planteo del problema.
2. Hipótesis.
3. Objetivos.
    3.1 Objetivo General
    3.2 Objetivos específicos.

III. MARCO TEÓRICO.

1. Fisiopatología de la Fibrilación auricular vinculada a la arquitectura auricular.
2. Fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.
3. Factores de riesgo asociado Fibrilación auricular.
    3.1 Hipertensión arterial.
    3.2 obesidad.
    3.3 Apnea obstructiva del sueño.
    3.4 Consumo de alcohol.
    3.5 Tabaquismo.
    3.6 Ejercicio físico excesivo.

4. Estudios de predicción para Fibrilación auricular de acuerdo a factores de riesgo.
    4.1 Estudio HARMS 2-AF
5. Dilatación auricular izquierda y fibrilación auricular
    5.1 Estudio REGICOR
    5.2 Estudio ARIC

IV. MATERIAL Y MÉTODOS:

1. Tipo de diseño.
2. Población y muestra.
3. Criterios de inclusión.
4. Criterios de exclusión.

V. RESULTADOS.

1. Resultados obtenidos.
2. Análisis de los resultados.

VI. DISCUSIÓN.

VII. CONCLUSIONES.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

IX. AGRADECIMIENTO

I. RESUMEN

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente y que aumenta su auge según avanza la edad[1], como otras enfermedades cardiovasculares se encuentra íntimamente relacionada a un estilo de vida no saludable y actualmente genera un incremento en la morbilidad e ingresos hospitalarios sea por ictus o insuficiencia cardiaca, así como un aumento en la mortalidad. Se estimó que en 2020 había más de 60 millones de personas viviendo con FA en todo el mundo, y se proyecta que esta cifra se duplicará para 2050, debido al envejecimiento poblacional y al aumento de los factores de riesgo cardiovasculares [2]. Además, se ha de considerar no solo la presencia de esta patología sino también el coste en comorbilidades que trae en consecuencia, como la insuficiencia cardiaca o el ictus, así como el gasto en tratamientos farmacológicos y de ablación que no son menores. Es por ello que su diagnóstico y tratamiento precoz son importantes para prevenir estas complicaciones. Más allá del control de frecuencia, ritmo y la profilaxis del ictus se ha considerado la prevención de factores de riesgo como cuarto pilar para su manejo y tratamiento. **Planteamiento del problema:** ¿Podrían los datos ecocardiográficos (ECO) y electrocardiográficos (ECG) sumados al HARMS2- AF^{3} ser útiles para la estratificación de grupos de riesgo de fibrilación auricular? **Hipótesis:** El score HARMS2- AF ha demostrado efectividad en la predicción de la FA con la facilidad de su aplicación en la población general sin la necesidad de la realización de estudios complementarios, es probable que agregando al score datos de ECO y ECG a la población de riesgo

intermedio puedan identificar sub poblaciones con riesgos intermedios-altos o intermedios-bajo como pasa en tromboembolismo pulmonar (TEP).**Materiales y métodos:** Se incluyeron 87 pacientes (59 mujeres) con un promedio de edad de 68 años sin antecedentes de FA a los cuales se les realizó el HARMS2- AF score, se midió área y diámetro auricular izquierdo por ecocardiograma y se estudió la morfología y tamaño de la onda P en ECG mediante la derivación de Lewis. Se clasificaron los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo de desarrollo de FA según score y se sub clasifico en intermedio-bajo a quienes tenían score + dilatación auricular por ECO o ECG e intermedio-alto a quienes tenían score + dilatación auricular por ECO + ECG. El seguimiento se realiza a través del sistema de consultorios médicos, telemedicina y realización periódico de Holter en los pacientes de riesgo intermedio. **Resultados:** El 31,03% de los pacientes (n=27) se clasificaron como riesgo bajo según HARMS2-AF score de los cuales el 8% (n:7) presentó dilatación auricular por área y 3,45% por diámetro (n:3); de ellos no se detectó dilatación auricular por estudio electrocardiográfico. El 67,82% de los pacientes (n=59) se clasificaron como riesgo intermedio de los cuales el 64,37% (n=56) se sub clasificó en intermedio-bajo (score + ECO) y un 3.45% (n=3) se sub clasificó en intermedio-alto (score+ECO+ECG). Solo el 1.15% se registró como alto riesgo para desarrollar fibrilación auricular (n=1) donde se registró dilatación auricular izquierda a través de ecocardiograma por área y diámetro más no por ECG. Hasta la fecha no se ha demostrado el desarrollo de FA durante el año de seguimiento. **Conclusiones:** Los datos

electrocardiográficos y ecocardiográficos agregados al score $HARMS_2$-AF podrían aportar datos similares al TEP de intermedio- alto riesgo cuando se agrega la disfunción ventricular derecha por ecocardiograma y los biomarcadores. Se estima que datos ecocardiográficos podrían ser un predictor más eficaz para detección precoz de remodelado auricular que los datos obtenidos del ECG. Sin embargo, se requiere un seguimiento más prolongado para confirmar esta hipótesis.

II. INTRODUCCION

La FA arritmia más frecuente y que aumenta su auge según avanza la edad, como otras enfermedades cardiovasculares se encuentra íntimamente relacionada a un estilo de vida no saludable y actualmente genera un incremento en la morbilidad e ingresos hospitalarios sea por ictus o insuficiencia cardiaca, así como un aumento en la mortalidad. Se estima que en 2020 había más de 60 millones de personas viviendo con FA en todo el mundo, y se proyecta que esta cifra se duplicará para 2050, debido al envejecimiento poblacional y al aumento de los factores de riesgo cardiovasculares.

La FA tiene repercusiones económicas importantes considerando que la población hoy en día es más longeva por lo cual se hace más frecuente la incidencia de FA además de las comorbilidades que trae en consecuencia, como la insuficiencia cardiaca o el ictus, así como el coste de los tratamientos farmacológicos y de ablación que no son menores.

Es por ello que su diagnóstico y tratamiento precoz son importantes para prevenir estas complicaciones. Más allá del control de frecuencia, ritmo y la profilaxis del ictus se ha considerado la prevención de factores de riesgo como cuarto pilar para su manejo y tratamiento.

1.Planteamiento del problema.

La FA afecta al 2-4% de la población general, siendo más común en adultos mayores. En personas mayores de 80 años, la prevalencia puede superar el 10% [(4)]. Además, los hombres tienen una mayor prevalencia que las mujeres, aunque estas últimas presentan mayor riesgo de complicaciones, como el accidente cerebrovascular (ACV) [(5)].

Estados Unidos, país donde se realizó los primeros estudios de prevalencia en 1962; actualmente presenta una prevalencia de más de 3 millones de personas y se predice que su incidencia pasará de 1,2 a 2,6 millones de casos del 2010 al 2030, con un aumento que pasará de 5,2 millones a 12,1 millones.

El estudio de Framingham advirtió que la prevalencia de FA era del 0,4-1% de la población general mayor de 40 años, pero que aumentaba progresivamente con la edad y llegaba al 8% de los mayores de 80 años. Se observó una incidencia y prevalencia creciente, pero con mejora de la supervivencia asociado tal vez a la concienciación y planes terapéuticos actuales [(6)].

El análisis de la Clínica Mayo indica que el número de adultos con FA se incrementara en los próximos años, multiplicándose las cifras actuales por 3 en 2050 [(7)].

En Argentina, la prevalencia de la fibrilación auricular es de aproximadamente 312.000 casos, que representan un total del 0,71% de la

población. Entre ellos un 14% tiene entre 60 y 69 años; un 29% tiene entre 70 y 79; y un 50% tiene más de 80 años [8].

Teniendo en cuenta estos datos establecemos la importancia de la prevención de esta patología.

También se ha establecido una relación entre factores de riesgo modificables a la incidencia de esta patología, con más precisión a través del estudio HARMS 2 AF que ha permitido mediante score establecer grupos poblacionales de bajo, intermedio y alto riesgo de desarrollo de FA para lograr así un mejor enfoque en su seguimiento. Sin embargo, este grupo poblacional de riesgo intermedio representado por un número considerable de personas crea duda en cuanto a seguir un enfoque conservador o intensivo en su manejo y prevención y es a partir de este punto que se plantea la necesidad de considerar otros parámetros que nos permita identificar dentro de este grupo aquellos con más probabilidad de desarrollo de la enfermedad y en función a esto establecer un manejo más específico.

Otros datos que son obtenidos a través de estudios complementarios usuales en la práctica cardiológica como lo son el electrocardiograma y el ecocardiograma doppler que nos permite evaluar características tempranas de remodelado auricular y que podrían ser considerados como determinantes en detección temprana de fibrilación auricular. En base a esto se puede plantear:

¿Podría los datos ecocardiográficos y electrocardiográficos ser útiles para la estratificación de grupos de riesgo de fibrilación auricular?

2. Hipótesis:

Si bien ha sido demostrado la efectividad del modelo HARMS2- AF en la predicción de la FA con la facilidad de su aplicación en la población general sin la necesidad de la realización de estudios complementarios, es probable que agregando al score datos de ECO y ECG a la población de Riesgo intermedio puedan identificar sub poblaciones con riesgo intermedio-alto o intermedio-bajo como pasa en el TEP.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General:

- Demostrar la utilidad de la incorporación de datos obtenidos mediante ECO y ECG al HARMS2-AF score, con el fin de identificar subpoblaciones en riesgo de desarrollar FA dentro de la población de riesgo intermedio.

3.2 Objetivos Específicos:

1. Evaluar la efectividad del modelo HARMS2-AF score al clasificar a pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo de desarrollar FA en este grupo demográfico.
2. Analizar la relación entre la dilatación auricular izquierda medida por ECO y la morfología y tamaño de la onda P en ECG, y su impacto en la clasificación de riesgo de FA.
3. Realizar un seguimiento prospectivo de desarrollo de FA en los pacientes clasificados y subclasificados para determinar la efectividad del modelo propuesto en la predicción del desarrollo de fibrilación auricular.

III. MARCO TEORICO

1. Fisiopatología de la fibrilación auricular vinculada a la arquitectura auricular.

Si bien la patogénesis de la Fibrilación auricular no se encuentra esclarecida en su totalidad, se ha establecido su asociación a determinantes multifactoriales. Para su desarrollo se necesita además del estímulo desencadenante (latido auricular prematuro) ya sea a nivel de venas pulmonares, vena cava superior, seno coronario un sustrato anatómico que perpetue la arritmia [(9)].

Zipes et al. establece múltiples desencadenantes que generan la aparición y perpetuación de la fibrilación auricular; algunos como consecuencia del desarrollo y evolución en el tiempo de enfermedades estructurales como las valvulopatías y miocardiopatías y otros escenarios que pueden desencadenar de forma aguda la aparición de la misma (isquemia miocárdica, desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos; procesos inflamatorios a nivel de pericardio y musculo cardiaco) que traen en consecuencia remodelación de la estructura auricular (dilatación), aumento progresivo de la fibrosis intersticial y degeneración de su sistema de conducción (acortamiento del periodo refractario auricular) [(10)].

Esta dilatación en la aurícula trae consigo el desarrollo de un acortamiento del potencial de acción debido a la disminución de las corrientes de salida de potasio y corrientes de calcio por lo cual reduce la fase cero de la despolarización, aumentan el automatismo ectópico e inducen postpotenciales [11].

2. Fibrilación auricular e Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) se origina principalmente por una disfunción diastólica del miocardio, la cual está relacionada con diversos factores de riesgo de los cuales muchos de ellos también están implicados en la aparición de la FA. Ambas enfermedades comparten elementos de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes; además, la FA se reconoce como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. La presencia simultánea de ambas condiciones, ya sea que una preceda a la otra, complica el curso clínico del paciente y se asocia con un incremento en la mortalidad [12].

La coexistencia de FA e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada representa un reto clínico, especialmente en poblaciones de edad avanzada. En estudios recientes se ha demostrado que más del 65% de los pacientes con ICFEp desarrollan FA durante el curso de la

enfermedad, y que su presencia se asocia a un peor pronóstico, mayor riesgo de hospitalización y mortalidad cardiovascular [13].

La pérdida de la contracción auricular en la FA compromete aún más el llenado ventricular, lo que agrava la disfunción diastólica que caracteriza a la ICFEp. A esto se suma la rápida respuesta ventricular irregular, que incrementa la presión auricular izquierda, favorece la remodelación estructural y funcional del corazón y precipita síntomas de falla cardíaca[14].

Diversas investigaciones han identificado que la FA no solo es frecuente en pacientes con ICFEp, sino que puede preceder al diagnóstico de insuficiencia cardíaca en hasta un tercio de los casos, lo que sugiere una relación causal bidireccional entre ambas entidades[15]. En consecuencia, la FA ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ICFEp.

3. Factores de riesgo asociado a Fibrilación auricular.

Los factores de riesgo son múltiples y estableciendo cada uno podemos observar que son minoría aquellos no modificables como la edad y factores genéticos, siendo el resto potencialmente modificables:

- Hipertensión
- Enfermedad arterial coronaria
- Valvulopatía

- Insuficiencia cardiaca.
- Miocardiopatía
- Diabetes mellitus
- Obesidad
- Apnea del sueño.
- Hipertiroidismo
- Consumo excesivo de alcohol.
- Fármacos.
- Ejercicio extremo.

Estos factores conducen a alteraciones progresivas de la tensión en la pared auricular, la presión y el tamaño de la aurícula, con cambios extracelulares y celulares que generan un aumento de la susceptibilidad para el desarrollo de FA.

La evidencia sugiere que hay otros mecanismos genéticos, no genéticos, ambientales y/u otros factores causantes de estrés en la aurícula que pueden fomentar la FA. El abordaje de estos factores de riesgo es necesario para evitar las repercusiones que ocasiona dicha enfermedad y es inevitable un mayor estudio.

3.1 Hipertensión arterial.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de FA, actualmente responsable de un aumento significativo en la prevalencia de esta arritmia en la población general. Se estima que hasta el 80% de los pacientes con FA presentan antecedente de HTA, por lo cual se asocia a esta última como una de las causas más comunes de remodelación estructural auricular [16] relacionado a la inducción de un aumento sostenido de la poscarga del ventrículo izquierdo, lo que genera hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y aumento de la presión de llenado que se transmite hacia la aurícula izquierda, favoreciendo su dilatación, fibrosis intersticial y cambios en la conducción eléctrica [17].

Adicionalmente, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la activación neurohormonal asociados a la hipertensión contribuyen a la remodelación eléctrica y estructural del miocardio auricular, incrementando la heterogeneidad en la conducción y favoreciendo el mantenimiento de la arritmia[18] por lo cual, el adecuado manejo de la HTA reduce la incidencia y recurrencia de FA, especialmente cuando se logra un control estricto de la presión arterial con fármacos que además tengan propiedades beneficiosas sobre el remodelado auricular.

3.2 Obesidad.

La obesidad se ha consolidado como un factor de riesgo modificable significativo para el desarrollo de FA. La evidencia demuestra una asociación directa entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la incidencia de FA, incluso después del tratamiento de otras comorbilidades cardiovasculares. Se ha estimado que, por cada incremento de 5 unidades en el IMC, el riesgo de desarrollar FA aumenta aproximadamente un 29% [19]. Esto es generado por múltiples mecanismos destacando la dilatación auricular izquierda, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la disfunción diastólica, y un estado proinflamatorio sistémico crónico que como se ha descrito promueven la remodelación estructural y eléctrica de la aurícula izquierda [20].

Además, el tejido adiposo epicárdico localizado en íntimo contacto con el miocardio, libera citoquinas proinflamatorias y factores bioactivos que promueven fibrosis y alteraciones en la conducción eléctrica, lo que potencia el desarrollo de FA [21].

3.3 Apnea obstructiva del sueño.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio crónico que se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior durante el sueño, generando hipoxemia intermitente, fragmentación del sueño y activación simpática sostenida. Se

ha demostrado que no solo constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente, sino que también está relacionada con el desarrollo y la persistencia de fibrilación auricular [22]; esto debido a que la hipoxia intermitente y los cambios en la presión intratorácica inducidos por los episodios de apnea promueven el estrés oxidativo, la inflamación sistémica, la disfunción endotelial y el remodelado estructural del miocardio, en especial de la aurícula izquierda [23].

Por otra parte, el tratamiento de la AOS con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) ha demostrado beneficios en la reducción de la carga arrítmica y la mejora de los resultados en pacientes con FA [24], lo cual refuerza la necesidad de su detección y manejo oportuno como parte integral del abordaje de la arritmia.

3.4 Consumo de alcohol.

Se ha establecido una asociación dosis-dependiente entre la ingesta de alcohol y la aparición de FA, incluso en personas sin enfermedad cardiovascular previa. Esta relación ha dado lugar al término “holiday heart syndrome”, que describe la aparición de FA en individuos sin antecedentes cardíacos tras episodios agudos de consumo excesivo de alcohol puesto que el consumo de alcohol incrementa la actividad simpática, prolonga el periodo refractario y aumenta el estrés oxidativo lo cual podría inducir alteraciones en la conducción eléctrica auricular. Inclusive el consumo

moderado (más de 1 bebida alcohólica al día) puede aumentar el riesgo de FA, y se ha demostrado en estudios recientes que la abstinencia alcohólica mejora el control del ritmo y reduce la recurrencia de episodios arrítmicos, especialmente en pacientes con FA paroxística [25].

3.5 Tabaquismo.

El tabaquismo es un factor de riesgo bien establecido para múltiples enfermedades cardiovasculares, y la evidencia acumulada en la última década ha demostrado que también desempeña un papel significativo en el desarrollo y la progresión de la fibrilación auricular. Diversos estudios poblacionales han identificado que el riesgo de FA es mayor en fumadores activos y exfumadores en comparación con personas que nunca han fumado, y que dicho riesgo se incrementa proporcionalmente con la cantidad de cigarrillos consumidos [26].

Además del aumento del tono simpático, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, la nicotina y otros componentes tóxicos del tabaco afectan la excitabilidad del tejido auricular, favoreciendo la aparición de focos ectópicos y reentradas eléctricas que desencadenan FA[27].

3.6 Ejercicio físico excesivo.

El ejercicio físico regular es reconocido como un factor protector cardiovascular; sin embargo, cuando se realizan ejercicios de alta densidad de forma excesiva y/o sostenida, puede tener efectos contraproducentes sobre la función eléctrica y estructural del corazón. Este fenómeno ha sido atribuido al aumento del volumen auricular, la fibrosis miocárdica inducida por estrés mecánico repetitivo, el desequilibrio autonómico con predominio del tono vagal, y la inflamación crónica de bajo grado. Estas alteraciones favorecen la remodelación estructural y eléctrica del miocardio auricular, creando un sustrato susceptible para el inicio y mantenimiento de la FA [28].

Se puede establecer que tanto el sedentarismo extremo como el ejercicio excesivo pueden aumentar el riesgo de FA, mientras que la actividad física moderada presenta un efecto protector. Por ello, se recomienda un enfoque individualizado en la prescripción del ejercicio, especialmente en personas con antecedentes de arritmias o factores de riesgo predisponentes.

4. Estudios de predicción para FA de acuerdo a factores de riesgo.

La utilización de modelos de predicción clínica resulta esencial para estimar el riesgo de desarrollar fibrilación auricular en la población general, lo que permite orientar de manera más efectiva las estrategias de prevención primaria. Aunque las escalas $CHADS_2$ y CHA_2DS_2-VASc fueron diseñadas originalmente para evaluar el riesgo tromboembólico en pacientes con FA,

evidencia reciente ha demostrado que puntuaciones elevadas en estos modelos también se asocian, de forma independiente, con un mayor riesgo de aparición de FA de novo. Este hallazgo es particularmente relevante en pacientes que presentan signos o síntomas sugestivos de arritmia, aun en ausencia de un diagnóstico electrocardiográfico documentado [29].

El modelo de predicción **CHARGE-AF** (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology–Atrial Fibrillation) [(30)] fue desarrollado a partir de una cohorte inicial de 18.556 personas y validado externamente en 7.672 participantes adicionales, demostrando una excelente capacidad discriminativa para estimar el riesgo de fibrilación auricular (FA). No obstante, en su aplicación práctica, el modelo tendió a sobrestimar el riesgo absoluto, por lo que fue necesario realizar una recalibración para mejorar su precisión.

Este modelo integra variables clínicas fácilmente disponibles, tales como edad, raza, talla, peso, presión arterial sistólica, tabaquismo actual, uso de medicamentos antihipertensivos, presencia de diabetes mellitus, antecedentes de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (tabla 1). En comparación con otras escalas como CHA_2DS_2-VASc, ha demostrado un mejor desempeño en la predicción del riesgo de aparición de FA.

Aunque se han evaluado variables electrocardiográficas como el intervalo PR, la duración y morfología de la onda P, la fuerza terminal, y la presencia

de hipertrofia ventricular izquierda como factores complementarios al modelo, su contribución predictiva ha sido marginal respecto al obtenido con tan solo las variables clínicas.

TABLA 1 Sistema de puntuación CHARGE-AF para la predicción del riesgo de FA

	Coeficiente × por incremento
Edad	0,508 x (por cada 5 años)
Altura	0,248 x (por cada 10 cm)
Peso	0,115 x (por cada 15 kg)
PA sistólica	0,197 x (por cada 20 mm Hg)
PA diastólica	-0,101 x (por cada 10 mm Hg)
Fumador actual	0,359
Medicación antihipertensiva	0,349
Diabetes	0,237
Insuficiencia cardiaca congestiva	0,701
Infarto de miocardio	0,496
HVI según el electrocardiograma	
Intervalo PR (< 120 frente a 120–199 ms)	
Intervalo PR (> 199 frente a 120–199 ms)	

PA = presión arterial; HVI = hipertrofia ventricular izquierda.

Adicionalmente, otros parámetros como el diámetro de la aurícula izquierda medido por ecocardiografía, el tiempo de conducción auricular estimado mediante Doppler tisular, y la cantidad de grasa epicárdica periauricular evaluada por tomografía computarizada multidetectores, han mostrado utilidad como predictores de fibrilación auricular postoperatoria o de nueva aparición.

El estudio ARIC reclutó a 15.792 participantes e incorporó el tabaquismo con los factores de riesgo tradicionales de FA. El modelo de riesgo final incluyó edad, raza, altura, presión arterial sistólica, tratamiento de la

hipertensión, tabaquismo, diabetes, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, soplo precordial y criterios electrocardiográficos para hipertrofia ventricular izquierda o agrandamiento de la aurícula izquierda [31].

4.1 Estudio HARMS2- AF

El modelo de predicción HARMS2-AF (tabla 2) fue desarrollado en el contexto del Biobanco del Reino Unido (UK Biobank), una cohorte prospectiva compuesta por 502.412 individuos de entre 40 y 73 años de edad, reclutados en 22 centros de evaluación entre los años 2006 y 2010, con un seguimiento superior a una década. Posteriormente, el modelo fue validado de manera externa en la población del Framingham Heart Study (FHS), otra cohorte prospectiva de gran envergadura, también con más de 10 años de seguimiento. En ambas cohortes se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de fibrilación auricular (FA).

Aunque algunas de las variables incluidas en el modelo, como la edad y el sexo, no son modificables, fueron consideradas debido a su reconocida asociación con el desarrollo de FA incidente. El HARMS2-AF demostró un buen rendimiento discriminativo, con un área bajo la curva (AUC) de 0,782 en la cohorte del UK Biobank, resultado comparable al de un modelo no ponderado (AUC 0,802). En la validación externa realizada en la cohorte FHS, que reportó una incidencia de FA del 6,0 % en 7.171 participantes, el modelo alcanzó un AUC de 0,757 (IC 95 %: 0,735–0,779).

Una puntuación igual o superior a 5 se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar FA. Además, el HARMS2-AF superó en capacidad predictiva a otros modelos clásicos como el Framingham-AF (AUC 0,568) y el ARIC (AUC 0,713), y mostró un rendimiento comparable al del modelo CHARGE-AF (AUC 0,754), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos (p = 0,73).

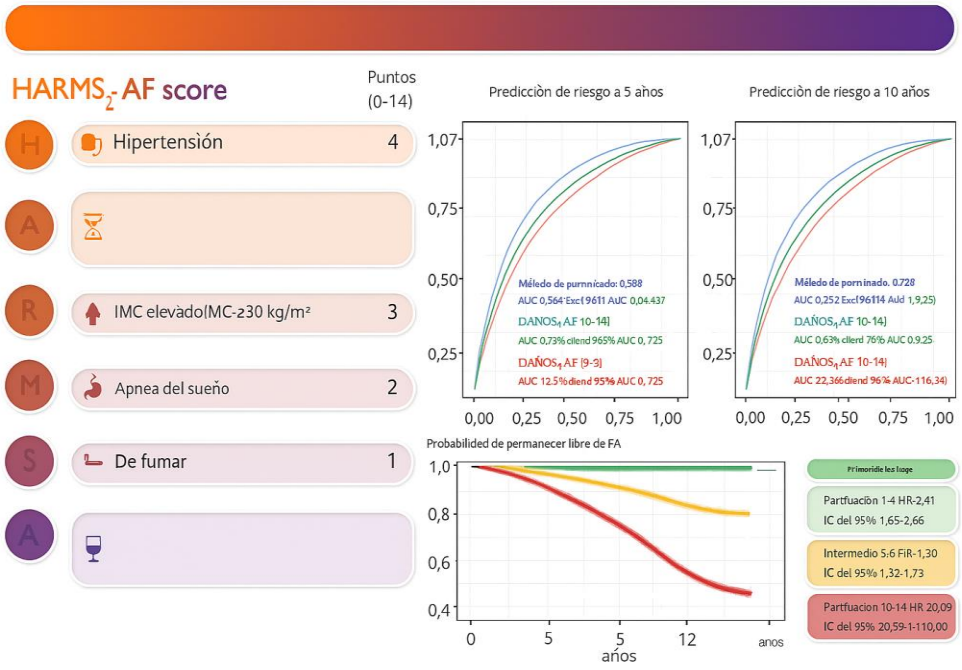


Tabla2. Modelo de predicción HARMS-AF score.

La cohorte del *UK Biobank* (UKB) estuvo conformada por 314.280 individuos, luego de la exclusión progresiva de participantes con diagnóstico previo de fibrilación auricular o con datos faltantes o inadecuados. El seguimiento tuvo una mediana de 12,9 años (rango intercuartílico [RIC]: 12,1–13,7). Durante este periodo, la incidencia

acumulada de FA fue del 5,7 %, registrándose 18.059 casos incidentes, con una mediana de tiempo hasta el diagnóstico de 7,6 años (RIC: 4,5–10,2).

Los participantes que desarrollaron FA fueron predominantemente hombres (68,8 %), de mayor edad [mediana de 63 años (RIC: 59–66)], con alta prevalencia de hipertensión arterial (67,2 %), hábito tabáquico (57,0 %) y consumo moderadamente elevado de alcohol [mediana: 13,5 bebidas estándar por semana (RIC: 6,0–25,5)].

El IMC promedio fue de 27,9 kg/m² (RIC: 25,2–31,3), siendo obesos un 33,2 % de los participantes. Además, el 19,1 % se identificó como físicamente inactivos y el 9,4 % presentó diabetes mellitus.

En el análisis multivariable, la HTA mostró una asociación significativa con el desarrollo de FA. En contraste, otras variables como la diabetes mellitus [hazard ratio (HR): 1,03; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,97–1,09; *p*=0,38] y la inactividad física [HR: 1,01; IC 95 %: 0,96–1,05; *p*=0,80] perdieron significancia estadística tras el ajuste.

En cambio, la hipertensión arterial, la apnea obstructiva del sueño, la edad avanzada, el sexo masculino, el IMC elevado, el tabaquismo y el consumo

de alcohol se mantuvieron como predictores independientes y significativos de incidencia de FA.

El análisis mediante regresión spline cúbica reveló una asociación lineal positiva entre el riesgo de FA y variables continuas como la edad, el consumo de alcohol y el IMC.

5. Dilatación auricular izquierda y fibrilación auricular

El remodelado auricular constituye un proceso clave en la fisiopatología de la FA, e implica cambios estructurales y electrofisiológicos en el tejido miocárdico. Dentro de estos, el tamaño de la aurícula izquierda, medido por ecocardiografía, se reconoce como un marcador sensible de remodelado auricular y se ha asociado de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos, como insuficiencia cardíaca, ACV y mortalidad cardiovascular [32].

La dilatación auricular izquierda observada en pacientes con FA suele reflejar una situación crónica de sobrecarga de volumen y presión, frecuentemente asociada a disfunción ventricular y valvulopatías. Además, el envejecimiento se correlaciona con el aumento progresivo del tamaño auricular tanto en hombres como en mujeres, debido a los cambios estructurales inducidos por la edad en el miocardio auricular, incluso en ausencia de comorbilidades evidentes. No obstante, la hipertensión arterial parece ser el principal factor de riesgo que acelera este proceso de

remodelado, contribuyendo significativamente a la aparición de FA en la población de edad avanzada [33].

Asimismo, la propia FA puede inducir remodelado estructural, aún en pacientes sin cardiopatía estructural previa, a través del incremento de la presión de llenado y del estrés parietal auricular. Esto establece un fenómeno de retroalimentación, descrito como un ciclo de "FA genera FA", donde la arritmia perpetúa su propio mantenimiento [34]. En esta línea, un estudio realizado por Sanfilippo et al. (1990) demostró que en pacientes con FA y sin cardiopatía estructural, la arritmia por sí sola era capaz de inducir dilatación auricular significativa, evidenciada por el incremento progresivo del diámetro y volumen auricular durante un seguimiento ecocardiográfico medio de 2 años [35].

5.1 Estudio REGICOR

El estudio REGICOR, mediante un diseño de casos y controles anidado en una cohorte emparejada por edad y sexo, analizó el valor pronóstico de la onda P en relación con la aparición de FA. Entre 1999 y 2005 se llevaron a cabo dos estudios transversales con la participación de 9.380 individuos, quienes fueron reevaluados entre 2009 y 2013. Se incluyeron aquellos participantes de entre 25 y 79 años que asistieron al segundo examen.

Dos observadores analizaron la duración y morfología de la onda P, clasificando la presencia de bloqueo interauricular (BIA) en ausente, parcial o avanzado. Durante una mediana de seguimiento de 7,12 años, se documentaron 80 casos de FA, emparejados con 160 controles. Se halló que tanto la duración de la onda P como la presencia de BIA se asociaban con la incidencia de FA. No obstante, al incluir ambas variables en el modelo multivariable, solo la duración de la onda P ≥ 110 ms mantuvo una asociación significativa con el desarrollo de FA, mientras que el BIA avanzado no mostró un riesgo adicional [36].

5.2 Estudio ARIC

El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), además de evaluar múltiples factores de riesgo para el desarrollo de FA también incluyó datos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y dilatación auricular izquierda dentro de los marcadores de predicción.

Entre los hallazgos electrocardiográficos relevantes, se destacó la fuerza terminal negativa de la onda P en V1 (FTNPV1), un marcador indirecto de activación de la aurícula izquierda. Este parámetro se obtiene multiplicando la duración (en segundos) por la amplitud (en milímetros) del componente negativo de la onda P en V1. Se considera anormal un valor ≤ –0,04 mm/s, y se asoció con un incremento significativo en el riesgo de aparición de FA.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

1.**Tipo de diseño.**

Estudio prospectivo de cohorte longitudinal.

2. Población y muestra:

Se incluyeron 87 pacientes (59 mujeres) con un promedio de edad de 68 años sin antecedentes de FA a los cuales se les realizó el HARMS2- AF score, se midió área y diámetro auricular izquierdo por ECO y se estudió la morfología y tamaño de la onda P en ECG mediante la derivación de Lewis. Se clasificaron los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo de desarrollo de FA según score y se sub clasifico en intermedio-bajo a quienes tenían score + dilatación auricular por ECO o ECG e intermedio-alto a quienes tenían score + dilatación auricular por ECO + ECG. El seguimiento se realiza a través del sistema de consultorios médicos, telemedicina y realización periódico de Holter en los pacientes de riesgo intermedio.

3.Criterios de Inclusión:

- Edad mayor de 40 años.
- Sin antecedentes de Fibrilación auricular cuyo motivo de consulta fue control de salud.

4.Criterios de Exclusión:

- Pacientes en tratamiento con antiarrítmicos o betabloqueantes.
- Pacientes portadores de Marcapasos uni o bicameral.

- Antecedentes de Enfermedad coronaria o valvulopatías no resueltas.

V. RESULTADOS

1. Resultados Obtenidos.

El 31,03% de los pacientes (n=27) se clasificaron como riesgo bajo según HARMS2-AF score de los cuales el 8% (n:7) presentó dilatación auricular por área y 3,45% por diámetro (n:3); de ellos no se detectó dilatación auricular por estudio electrocardiográfico. El 67,82% de los pacientes (n=59) se clasificaron como riesgo intermedio de los cuales el 64,37% (n=56) se sub clasificó en intermedio-bajo (score + ECO) y un 3.45 % (n=3) se sub clasificó en intermedio-alto (score+ECO+ECG). Solo el 1.15% se registró como alto riesgo para desarrollar fibrilación auricular (n=1) donde se registró dilatación auricular izquierda a través de ecocardiograma por área y diámetro más no por ECG.

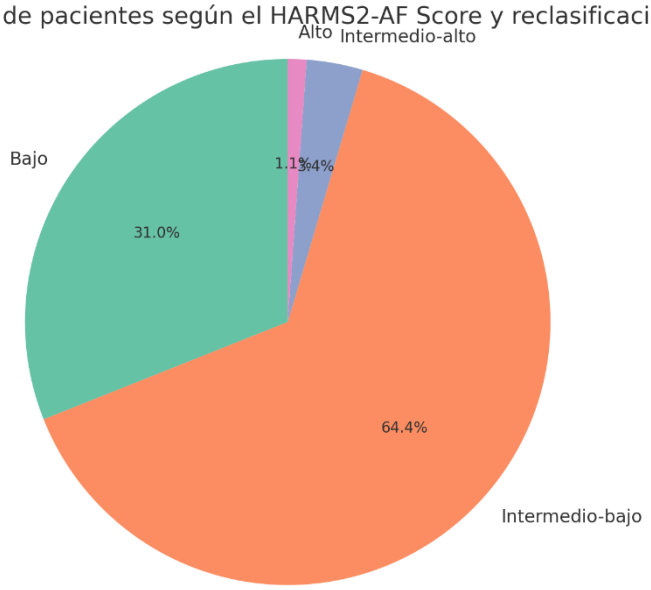
Durante el seguimiento clínico a 12 meses, no se registraron eventos de fibrilación auricular de nueva aparición en ninguno de los pacientes incluidos, independientemente del nivel de riesgo asignado.

2. Análisis de los resultados.

En la distribución porcentual de los pacientes de la muestra (n=87) conforme a su nivel de riesgo para desarrollar FA, de acuerdo con el modelo HARMS2-AF, podemos observar la prevalencia del grupo de riesgo intermedio; posterior a la reclasificación a través de estudios complementarios como el ECO y ECG, solo 3,4 % (n=3) fueron reclasificados como intermedio-alto; en este grupo se documentó la presencia de dilatación auricular izquierda por ecocardiograma como signos de sobrecarga auricular en el ECG. Este grupo representa una transición entre el remodelado auricular subclínico y el riesgo consolidado de FA clínica, por lo que su detección temprana reviste alto valor clínico para intervenciones preventivas específicas.

El grupo de riesgo intermedio-bajo conformado por 64,4 % (n=56) de la muestra, constituye el segmento predominante; en este grupo solo presentan evidencia de dilatación auricular por ECO mas no cambios en EKG. La elevada proporción de esta categoría podría reflejar una ventana diagnóstica oportuna para estrategias de prevención primaria de FA mediante el control intensivo de comorbilidades (gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de pacientes según el HARMS2-AF Score y reclasificación con ECG/ECO

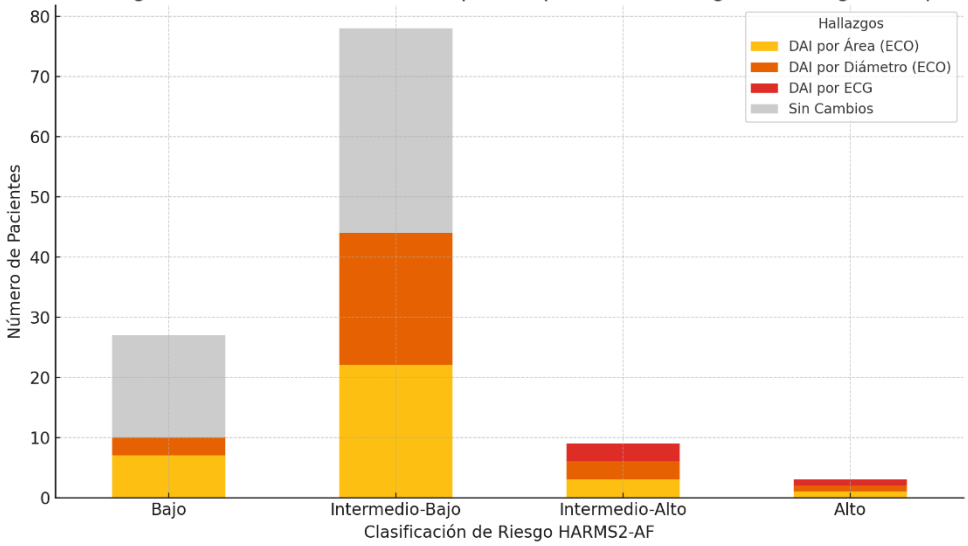


Este análisis reafirma el valor del modelo HARMS2-AF como herramienta inicial de tamizaje, pero también destaca la necesidad de complementarlo con técnicas diagnósticas para una estratificación de riesgo más precisa. El hecho de que más del 60 % de los pacientes pertenezcan a la categoría intermedia-baja sugiere que este es un punto crítico de intervención, donde el monitoreo estrecho y el manejo precoz de factores de riesgo podrían evitar la progresión hacia remodelado estructural y arritmia clínica.

Además, la baja representación de los grupos de riesgo alto o intermedio-alto puede reflejar el perfil relativamente compensado de la muestra o una subestimación diagnóstica de remodelado auricular si no se aplican criterios sensibles de detección.

Respecto a los hallazgos de DAI estratificados por grupo de riesgo y método diagnóstico (ECO por área, ECO por diámetro y ECG). Se destaca el hecho que el método diagnostico ecocardiográfico demostró una mayor sensibilidad para detectar DAI, incluso en categorías de bajo riesgo, siendo positivo los hallazgos electrocardiográficos solo en los pacientes de riesgo intermedio-alto y alto riesgo lo que indica su limitación en estadios tempranos del remodelado auricular (gráfico 2).

Gráfico 2. Hallazgos de Dilatación Auricular Izquierda por Método Diagnóstico según Grupo de Riesgo



La detección combinada (score + ECO + ECG) permitió una mejor reclasificación de los pacientes con riesgo intermedio, separando adecuadamente aquellos con evidencia estructural significativa.

VI. DISCUSION.

A través de este enfoque se pudo validar no solo el comportamiento del HARMS2-AF score en una muestra real, sino también observar su interacción con hallazgos subclínicos de remodelado auricular.

El modelo HARMS2-AF en conjunto con los datos de ECO+ ECG clasificó a la mayoría de los pacientes en el grupo de riesgo intermedio-bajo (64,4 %), seguido por el grupo de riesgo bajo (31,0 %), lo cual es consistente con estudios previos en poblaciones sin FA manifiesta. Esta distribución sugiere que, en un entorno ambulatorio o de prevención primaria, la mayoría de los individuos se encuentran en fases tempranas para el desarrollo de FA por lo las intervenciones pueden ser más eficaces.

Sin embargo, al analizar los hallazgos estructurales, se observó que un número considerable de pacientes en los grupos de bajo e intermedio-bajo riesgo presentaban dilatación auricular izquierda (DAI) evaluada por ecocardiograma a pesar de no mostrar alteraciones en el ECG. En el grupo intermedio-bajo, se evidenció DAI en el 39.2% por ambos criterios ecocardiográficos, lo que refuerza la hipótesis de que el ecocardiograma tiene una mayor sensibilidad para detectar remodelado auricular en estadios iniciales, en comparación con el ECG.

Asimismo, en los grupos intermedio-alto y alto riesgo, se documentó una coincidencia completa entre los hallazgos clínicos, estructurales y eléctricos, es decir, todos presentaron DAI por área, por diámetro y alteraciones electrocardiográficas consistentes con sobrecarga auricular

por lo que destaca el enfoque multimodal y la aplicación de una escala validada en un contexto real.

No obstante, se deben reconocer algunas limitaciones como el tamaño muestral limitado y el corto período de seguimiento reducen la capacidad para evaluar incidencia de FA a largo plazo.

Finalmente, la utilidad clínica del modelo HARMS2-AF podría potenciarse al integrarlo rutinariamente con parámetros ecocardiográficos simples como el área o el diámetro auricular izquierdo, especialmente en pacientes sin antecedentes de FA pero con factores de riesgo cardiovascular. Esta integración permitiría una estratificación más precisa, una mejor selección de pacientes para monitoreo y un enfoque preventivo más intensivo.

VII. CONCLUSION:

La incorporación de variables adicionales provenientes de la evaluación ecocardiográfica y electrocardiográfica al modelo de predicción HARMS2-AF podría conferir un valor estratificador al observado en contextos clínicos como el tromboembolismo pulmonar de riesgo intermedio-alto, donde la integración de disfunción ventricular derecha evaluada por ecocardiografía y biomarcadores ha demostrado mejorar la capacidad pronóstica.

En este contexto, el ECO se perfila como una herramienta diagnóstica de superior utilidad para la detección de remodelado estructural auricular, en comparación con el análisis electrocardiográfico convencional, cuya sensibilidad en estadios subclínicos resulta limitada. Esta superioridad se manifiesta particularmente en la identificación precoz de la dilatación auricular izquierda, condición que precede la aparición de arritmias como la fibrilación auricular.

Los hallazgos de la presente cohorte respaldan la hipótesis de una progresión insidiosa y gradual del remodelado auricular subclínico hacia fases clínicas de FA. Tal evolución parece requerir períodos prolongados de observación clínica, por lo que se necesita de estudios prospectivos de mayor duración y tamaño muestral, que permitan validar de forma más precisa el rendimiento discriminativo y la utilidad clínica del modelo en poblaciones sin FA manifiesta.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J. Bax, Carina Blomström-Lundqvi, Jeroen J. Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E. Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M. Kalman, Mark La Meir, Deirdre A. Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y.H. Lip, Fausto J. Pinto, G. Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C. Van Gelder, Bart P. Van Putte (Países Bajos) y Caroline L. Watkins. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Rev Esp Cardiol. 2021;74(5): 437.e1–437.e13.

2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2023;44(5):362-530. doi:10.1093/eurheartj/ehad007.

3. Luisa Segan David Chieng, Sandeep Prabhu, Aleksandr Voskoboinik, Hariharan Sugumar, Liang-Han Ling, Geoff Lee, José Morton, André LaGerche, David M. Kaye, Prashanthan Sanders, Jonathan M. Kalman y Peter M. Kistler. Prediction of new-onset atrial fibrillation: the HARM2 AF Risk Score. European Heart Journal (2023)00, 1–11 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad375.

4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation.2014;129(8): 837-847.doi:10.1161/circulationaha.113.005119.

5. Staerk L, Wang B, Preis SR, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: the Framingham Heart Study. Circulation. 2018;137(10):1027–1038. doi:10.1161/circulationaha.117.031431

6. Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. Stroke, 22(8), 983–988. https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983.

7. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. "How many people have atrial fibrillation? Estimates from the Framingham Heart Study and implications for future projections" Journal of the American College of Cardiology (JACC), 2006; 48(3): 442–448. 10.1016/j.jacc.2006.03.038.

8. Sociedad Argentina de Cardiología & Federación Argentina de Cardiología. (2012). Consenso de fibrilación auricular. Revista Argentina de Cardiología, 80(Supl 2), 1–28.

9. Juan David Ramírez-Barrera, Juan Fernando Agudelo-Uribe, Rafael Correa-Velásquez y Edgardo González-Rivera. Fisiopatología de la fibrilación auricular Rev Colomb Cardiol. 2016;23(S5):9---14. Pag 1-2.

10. Zipes DP, Jalife J. Cardiac electrophysiology, From Cell to Bedside. 6 th edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1365.

11. Manlio F. Márquez, Jorge Gómez-Flores, Alberto Aranda-Faustro, Iris Cazares Campos, Manuel Cárdenas. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular. Arch Cardiol Mex 2009;79(Sup 2.):18-25.

12. Tortajada G., Royes W., Varela G. Fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca. Rev Urug Cardiol 2017; 32: 330-340 http://dx.doi.org/10.29277/RUC/32.3.14.

13. Zakeri, R., Cowie, M. R., & Castagno, D. (2021). Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: A complex and poorly understood co-morbidity. *Heart Failure Reviews, 26*(4), 1011–1020. https://doi.org/10.1007/s10741-020-09957-z.

14. Borlaug, B. A. (2022). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology, 19*(9), 543–558. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00688-0.

15. Truong, M. D., Park, J. J., Liu, D. S., & Nagueh, S. F. (2023). Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure, 11*(3), 245–258. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.11.009.

16.Lip, G. Y. H., Coca, A., Kahan, T., Boriani, G., Manolis, A. J., Olsen, M. H., ... & Mancia, G. (2020). Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Society of Hypertension (ESH) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Journal of*

Hypertension, *38*(12), 2192–2203. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002608.

17.Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., ... & ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *European Heart Journal, 42*(5), 373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.

18.Chao, T. F., Lip, G. Y. H., Lin, Y. J., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., ... & Chen, S. A. (2021). Incident hypertension and risk of atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Journal of Hypertension, 39*(5), 996–1004. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002720.

19.Pathak, R. K., Middeldorp, M. E., Meredith, M., Mehta, A. B., Mahajan, R., Wong, C. X., ... & Sanders, P. (2021). Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *Europace, 23*(4), 578–586. https://doi.org/10.1093/europace/euaa367.

20.Nalliah, C. J., Bell, J. R., Raaijmakers, A. J., Waddell, H. M., Wells, S. P., Bernasochi, G. B., & Kalman, J. M. (2020). Epicardial adipose tissue accumulation confers atrial conduction abnormalities and arrhythmogenesis in experimental obesity. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 13*(3), e007002. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007002.

21.Mahajan, R., Lau, D. H., & Sanders, P. (2018). Impact of obesity on cardiac electrophysiology and arrhythmogenesis. *Heart Rhythm, 15*(3), 451–460. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.038.

22.Lin, G. M., Colangelo, L. A., Alonso, A., Shah, N. A., Deo, R., & Lloyd-Jones, D. M. (2021). Obstructive sleep apnea and the risk of atrial fibrillation: A longitudinal cohort study from the CARDIA study. *Journal of the American Heart Association,* *10*(13), e020066. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020066.

23. Mehra, R., Wang, L., Andrews, N. P., & Redline, S. (2020). Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation: Insights from recent clinical trials. *Current Cardiology Reports,* *22*(11), 150. https://doi.org/10.1007/s11886-020-01391-z.

24. Traaen, G. M., Aakerøy, L., Øverland, B., Steen, T. B., Gopala, K., Brynildsen, J., ... & Engstrøm, T. (2021). Effect of continuous positive airway pressure on atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* *204*(5), 573–582. https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4454OC

25.Voskoboinik, A., Prabhu, S., Ling, L. H., Kalman, J. M., & Kistler, P. M. (2020). Alcohol and atrial fibrillation: A sobering review. *Journal of the American College of Cardiology,* *75*(12), 1434–1443. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.052.

26.Gordon, A. S., Bartz, T. M., Heckbert, S. R., Lumley, T., & Psaty, B. M. (2021). Smoking and risk of atrial fibrillation in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Heart Association,* *10*(7), e017292. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017292.

27.Zhou, M., Wang, L., Zhu, Y., Liu, X., Chen, Y., & Liu, W. (2020). Cigarette smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cardiology, 316*, 158–165. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.047.

28.Guasch, E., & Mont, L. (2017). Exercise and the heart: Unmasking arrhythmogenic substrates. *Nature Reviews Cardiology, 14*(1), 57–67. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.173.

29. Hijazi, Z., Lindbäck, J., Alexander, J. H., Hanna, M., Held, C., Hylek, E. M., ... & Wallentin, L. (2021). Application of the CHA2DS2-VASc score to predict new-onset atrial fibrillation in patients without previously known atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal, 42*(2), 143–152. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa777.

30. Himmelreich, J. C. L., Lucassen, W. A. M., Harskamp, R. E., Aussems, C., van Weert, H. C. P. M., & Nielen, M. M. J. (2021). *CHARGE-AF in a national routine primary care electronic health records database in the Netherlands: validation for 5-year risk of atrial fibrillation and implications for patient selection in atrial fibrillation screening*. **Open Heart, 8**(1), e001459. https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001459.

31. Heiss, G., Folsom, A. R., et al. (2011). *A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort: The ARIC study*. American Journal of Medicine, 124(10), 979–987. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.04.027

32. Tsang, T. S. M., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Bailey, K. R., & Seward, J. B. (2002). Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American Journal of Cardiology, 90*(12), 1284–1289. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02864-3.

33. Schnabel, R. B., Yin, X., Gona, P., Larson, M. G., Beiser, A. S., McManus, D. D., ... & Benjamin, E. J. (2015). 50-Year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *The Lancet, 386*(9989), 154–162. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8..

34. Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation, 92*(7), 1954–1968. https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1954.

35. Sanfilippo, A. J., Abascal, V. M., Sheehan, M., Oertel, L. B., Harrigan, P., Hughes, R. A., & Weyman, A. E. (1990). Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. *A prospective echocardiographic study*. *Circulation, 82*(3), 792–797. https://doi.org/10.1161/01.CIR.82.3.792.

36. Massó-van Roessel, A., Escobar-Robledo, L. A., Dégano, I. R., Grau, M., Sala, J., Ramos, R., Marrugat, J., Bayés de Luna, A., & Elosua, R. (2017). Analysis of the association between electrocardiographic P-wave characteristics and atrial fibrillation in the REGICOR Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, *70*(10), 841–847. https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.02.019

IX. AGRADECIMIENTOS.

Agradezco profundamente a la Universidad Abierta Interamericana por brindarme las herramientas que hicieron posible mi formación.

En particular, quiero expresar mi gratitud al Dr. Norberto Bornancini por su dedicación, orientación y compromiso durante cada etapa de este proyecto. Su experiencia y acompañamiento fueron fundamentales para el desarrollo de esta investigación.

A mi familia, por su amor incondicional, paciencia y apoyo permanente durante todos estos años, por ser mi sostén en los momentos más difíciles y por celebrar conmigo cada logro.