





Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

2022

## **TESIS DOCTORAL**

# APLICACIÓN CLÍNICA DEL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN AURICULAR IZQUIERDA MEDIANTE TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS EMERGENTES

Mireia Ble Gimeno

### **Directores:**

Mercè Cladellas Capdevila

Beatriz Vaquerizo Montilla

### **Tutor:**

Mercè Cladellas Capdevila



**“Amb tot el meu amor pel Marc i la Júlia”**



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Mercè Cladellas, directora y tutora de esta tesis, por introducirme y guiarme en el mundo de la investigación. Toda mi gratitud por su gran idea de proyecto, confiar en mí para poder llevarlo a cabo y por su extraordinaria dedicación.

A la Dra. Beatriz Vaquerizo, por ser un ejemplo a seguir de tenacidad y trabajo.

Un agradecimiento sincero y de todo corazón para toda mi familia, que ha sido un pilar de fortaleza y amor durante todos estos años. Con todo mi cariño para Marc, Júlia, Toni, mama, papa y Eduard; os quiero muchísimo.

Quisiera también agradecer a Begoña Benito, Oona Meroño y Cristina Enjuanes, excelentes cardiólogas e investigadoras, por desarrollar los proyectos madre de los que derivan nuestros estudios. También a Elisa Cuadrado por su gran ayuda y asesoramiento sobre la patología neurológica.

A todos los compañeros del Hospital del Mar, con los que comparto el día a día buscando la excelencia en la práctica de la medicina y tratando de investigar cuando es posible.

Un agradecimiento especial para Francis, por su paciencia y perfeccionismo en sus revisiones de los textos en inglés.

Finalmente agradecer a todos los amigos y compañeros que en este tiempo me han dado apoyo, consejos e ideas.

Gracias a todos, sin vosotros no hubiese sido posible.



*"...and, if at this time, with its auricle alone beating, you cut off the apex of the heart with a pair of scissors, you will see the blood flow out from the wound with each beat of the auricle. You will thus realize that the blood gets into the ventricles not through any pull exerted by the distended heart, but through the driving force exerted by the beat of the auricles." William Harvey, 1628*

En el siglo XVII William Harvey describe la circulación sanguínea y en el párrafo precedente nos ilustra sus observaciones sobre las aurículas. Cuatro siglos después y con ayuda de grandes avances tecnológicos podemos decir que ¿conocemos bien la anatomía y fisiología auricular? Distintas patologías que diagnosticamos y tratamos el día a día implican a la aurícula izquierda y el estudio de la misma nos debería permitir entenderlas y tratarlas mejor. Este escrito nos acerca a la valoración anatómica y funcional de la aurícula izquierda mediante la ecocardiografía con intención de despertar la curiosidad y ampliar su uso en la práctica clínica diaria.



## ABREVIATURAS

AI: aurícula izquierda

DTI: Doppler tisular

DM: diabetes mellitus

ETE: ecocardiograma transesofágico

FA: fibrilación auricular

FEAI: fracción de eyección auricular izquierda

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

FG: filtrado glomerular

Hb: hemoglobina

HTA: hipertensión arterial

IC: insuficiencia cardíaca

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

ICr: ictus criptogénico

ICFEI: insuficiencia cardíaca con FEVI levemente reducida

ICFEp: insuficiencia cardíaca con FEVI preservada

ICFEr: insuficiencia cardíaca con FEVI reducida

IMC: índice de masa corporal

NT-proBNP: fracción terminal del propéptido natriurético cerebral N-terminal

OI: orejuela izquierda

PACS: *strain* de contracción auricular máximo

PALS: *strain* longitudinal auricular máximo

RM: resonancia magnética

TC: tomografía computarizada

# ÍNDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>12</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>14</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>17</b>
1.1. ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LA AURÍCULA IZQUIERDA .....	17
1.2. MIOCARDIOPATÍA AURICULAR .....	22
1.3. FIBRILACIÓN AURICULAR .....	28
1.4. TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVAS PARA EL ESTUDIO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA .....	33
1.4.1. Ecocardiograma Doppler.....	33
1.4.2. Resonancia magnética .....	33
1.4.3. Tomografía computarizada.....	34
1.5. ESTUDIO DE LA ANATOMÍA AURICULAR IZQUIERDA POR ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER.....	34
1.6. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN AURICULAR IZQUIERDA POR ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER.....	37
1.6.1. DOPPLER PULSADO .....	37
1.6.2. <i>STRAIN</i> O DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA .....	37
1.6.2.1. Doppler tisular.....	37
1.6.2.2. <i>Speckle tracking</i> .....	38
1.7. APLICACIÓN CLÍNICA DEL ESTUDIO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN EL ICTUS Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	42
1.7.1. ICTUS .....	42
1.7.1.1. Concepto y clasificación .....	42
1.7.1.2. Ictus criptogénico .....	43
1.7.1.3. El ecocardiograma en el ictus.....	44
1.7.2. INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	45
1.7.2.1. Epidemiología .....	45
1.7.2.2. La aurícula izquierda en el diagnóstico de la disfunción diastólica.....	46

1.7.2.3. La aurícula izquierda en la insuficiencia cardíaca preservada y deprimida 49

<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>52</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	<b>54</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>55</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>56</b>
5.1. PROYECTO 1: Evaluación de la aurícula izquierda por ecocardiografía con <i>speckle tracking</i> en ictus criptogénico: en búsqueda de la fibrilación auricular silente .....	56
5.2. PROYECTO 2: Valor pronóstico de la función auricular izquierda por ecocardiografía con <i>speckle tracking</i> en insuficiencia cardíaca aguda a largo plazo .....	62
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>68</b>
6.1. PROYECTO 1: Evaluación de la aurícula izquierda por ecocardiografía con <i>speckle tracking</i> en ictus criptogénico: en búsqueda de la fibrilación auricular silente .....	68
6.2. PROYECTO 2: Valor pronóstico de la función auricular izquierda por ecocardiografía con <i>speckle tracking</i> en insuficiencia cardíaca aguda a largo plazo .....	76
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	<b>86</b>
7.1. El remodelado auricular evaluado por ecocardiografía .....	87
7.2. Valor del estudio ecocardiográfico de la función aurícula izquierda en el ictus para la predicción de fibrilación auricular .....	88
7.3. Valores de corte de las variables ecocardiográficos para la predicción de fibrilación auricular después de un ictus criptogénico .....	89
7.4. Importancia del <i>strain</i> auricular para predicción de fibrilación auricular en el ictus en aurículas no dilatadas.....	90
7.5. La fibrilación auricular silente en el ictus: el Holter insertable .....	91
7.6. Prevención secundaria después del ictus: importancia de la detección de fibrilación auricular silente y la anticoagulación.....	92
7.7. La función auricular como marcador pronóstico de reingreso y/o mortalidad en insuficiencia cardíaca .....	93
7.8. Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y función auricular: tres entidades interrelacionadas .....	98
7.9. Valor de la miocardiopatía auricular en la práctica clínica del ictus y la insuficiencia cardíaca .....	99
7.10. Limitaciones.....	103
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>104</b>
<b>9. LÍNEAS DE FUTURO</b> .....	<b>105</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>107</b>

<b>11. ANEXOS .....</b>	<b>128</b>
11.1 Presentación en congreso nacional .....	128
11.2 Artículo original publicado .....	130

## ABSTRACT

Stroke and heart failure are diseases linked to high morbidity and mortality. Cryptogenic stroke (CrS) is defined as a stroke of unknown cause after ruling out several aetiologies. CrS may represent up to 30% of ischaemic strokes. Previous studies have shown silent atrial fibrillation (AF) can be a plausible cause of cardioembolism and is not infrequent after a CrS. Currently, heart failure (HF) is prevalent and left atrial (LA) dysfunction can be both a cause and consequence. It would be interesting to study LA function by imaging techniques in both scenarios in clinical practice. For this reason, the aim of this thesis was to analyse atrial function by echocardiography with speckle tracking in order to diagnose AF in CrS and as a prognostic marker in acute HF.

Two prospective studies were conducted and consecutive patients, with CrS in the first study and acute HF in the second, were included. An echocardiogram was performed that included atrial size analysis, left atrial ejection fraction (LAEF) and auricular strain by speckle tracking. In patients admitted for CrS, insertable cardiac monitor was implanted and AF was defined as an episode lasting  $\geq 1$  minute in the first twelve months. In acute HF patients, clinical follow-up was performed to detect adverse outcomes including first rehospitalization for HF and/or cardiac death.

In the first study, seventy-five consecutive patients with CrS were included, aged  $76 \pm 9$  years old (56% men) and with a high prevalence of arterial hypertension (75%). AF was diagnosed in 37 (49%) cases. Indexed left atrial volume (OR: 1.13; IC 95%: 1.05-1.21;  $p= 0.001$ ), LAEF (OR: 0.80; IC 95%: 0.72-0.89;  $p < 0.001$ ) as well as atrial strain (PALS OR: 0.80; IC 95%: 0.71-0.84;  $p < 0.001$ ; PACS OR: 0.72; IC 95%: 0.59-0.87;  $p = 0.001$ ) were associated with the detection of silent AF in patients with CrS. In 17 of 22 (77%)

patients with atrial dilatation, defined as indexed 2D volume > 34mL/m<sup>2</sup>, atrial dysfunction was associated with AF. In 20 of 53 (38%) patients with non-dilatated atrium, AF was detected and 18 of them also showed atrial dysfunction. Moreover, cut-off values were obtained to distinguish between population with and without AF: LAEF 55%, PALS 21.4% and PACS 12.9%.

In the second study related to acute HF, 122 consecutive patients were included, aged 72 ± 11 years (68% men). The three HF phenotypes according to the left ventricular ejection fraction were represented and also sinus rhythm and AF were included. The group with worse atrial function had more decompensated HF than first acute HF and higher E/e' ratio. The AF group had worse atrial function than sinus rhythm. Adverse clinical events happened in 79 (64.8%) cases with a median follow-up of 3.73 years: first rehospitalizations for HF in 65 and cardiac deaths in 14 patients. The group with worse atrial function analysed by strain (reservoir phase or PALS) or LAEF was associated with more rehospitalization for HF and/or cardiac death (PALS HR 2.33; IC 95%: 1.20- 4.52; p = 0.012; LAEF HR 2.24; IC 95%: 1.14-4.38; p = 0.018).

In conclusion, the atrial function study by echocardiography with speckle tracking is useful in clinical practice. Its application in CrS allows improving atrial myopathy diagnosis associated with silent AF and its quantification in acute HF is related to adverse clinical outcomes with increased risk of HF readmission and/or cardiac death.

## RESUMEN

El ictus y la insuficiencia cardíaca son dos patologías con elevada morbimortalidad. El ictus criptogénico (ICr) se define como un ictus de etiología desconocida después de excluir causas potenciales y puede alcanzar hasta el 30% de los ictus isquémicos. Estudios previos han demostrado que la fibrilación auricular (FA) silente sigue siendo una posible causa de cardioembolismo y no es infrecuente su detección durante el seguimiento de los pacientes con ICr. La insuficiencia cardíaca (IC) es, actualmente, una patología prevalente, donde la disfunción de la aurícula izquierda (AI) puede ser causa o consecuencia. En ambas enfermedades, el estudio funcional de la AI mediante técnicas de imagen, puede proporcionar parámetros útiles en la práctica clínica. Por esta razón, el objetivo de esta tesis consistió en evaluar la función auricular por ecocardiografía con *speckle tracking* para el diagnóstico de FA en ICr y como marcador pronóstico en IC aguda.

Se realizaron dos estudios prospectivos que incluyeron consecutivamente a pacientes ingresados por ICr en el primer estudio y por IC aguda en el segundo estudio. Se les practicó a todos un ecocardiograma que incluyó el estudio del tamaño auricular, la fracción de eyección auricular izquierda (FEAI) y el *strain* auricular por *speckle tracking*. A los pacientes ingresados por ICr se les implantó un Holter insertable previo al alta del hospital y la FA se definió como un episodio de duración  $\geq 1$  minuto en los primeros 12 meses. En los pacientes ingresados por IC aguda se llevó a cabo un seguimiento clínico al alta para detectar eventos adversos con la variable compuesta de primer reingreso por IC y/o muerte cardíaca.

En el primer estudio se incluyeron 75 pacientes consecutivos con ICr con edad media de  $76 \pm 9$  años (56% varones) y con una elevada prevalencia de hipertensión arterial (75%). Se diagnosticó FA en 37 (49%) de los casos. El volumen auricular indexado (OR: 1,13; IC al 95%: 1,05-1,21;  $p = 0,001$ ), la FEAI (OR: 0,80; IC al 95%: 0,72-0,89;  $p < 0,001$ ) y el *strain* auricular (PALS OR: 0,80; IC al 95%: 0,71-0,84;  $p < 0,001$ ; PACS OR: 0,72; IC al 95%: 0,59-0,87;  $p = 0,001$ ) se asociaron a la detección de FA silente después de ICr. En 17 de 22 (77%) pacientes con dilatación auricular, definida como volumen 2D indexado  $> 34\text{mL/m}^2$ , la alteración de la función auricular (reducción de *strain* o FEAI) se asoció con la FA. En 20 de los 53 (38%) pacientes que no presentaban dilatación auricular se registró FA y en 18 de estos también se asoció a disfunción auricular. Además, se obtuvieron valores de punto de corte para diferenciar la población con y sin FA: FEAI 55%, PALS 21,4% y PACS 12,9%.

En el segundo estudio de IC aguda, se incluyeron 122 pacientes consecutivos con edad media de  $72 \pm 11$  años (68% varones). Estuvieron reflejados los tres fenotipos de IC según el valor de fracción de eyección del ventrículo izquierdo y se incluyeron pacientes tanto en ritmo sinusal como en fibrilación auricular. El grupo con peor función auricular mostró mayor proporción de casos con IC descompensada respecto a IC de debut y valores superiores de relación  $E/e'$ . Los pacientes que se encontraban en FA tenían peor función de AI respecto a los que estaban en ritmo sinusal. Con una mediana de seguimiento de 3,73 años, 79 (64,8%) de los casos presentaron eventos clínicos adversos: primer reingreso por IC en 65 y muerte de causa cardíaca en 14 pacientes. El grupo con peor función auricular medida por *strain* (función de reservorio o PALS) o FEAI se asoció con mayor frecuencia de reingreso por IC y/o muerte de causa cardíaca (PALS HR 2,33; IC 95%: 1,20- 4,52;  $p = 0,012$ ; FEAI HR 2,24; IC 95%: 1,14-4,38;  $p = 0,018$ ).



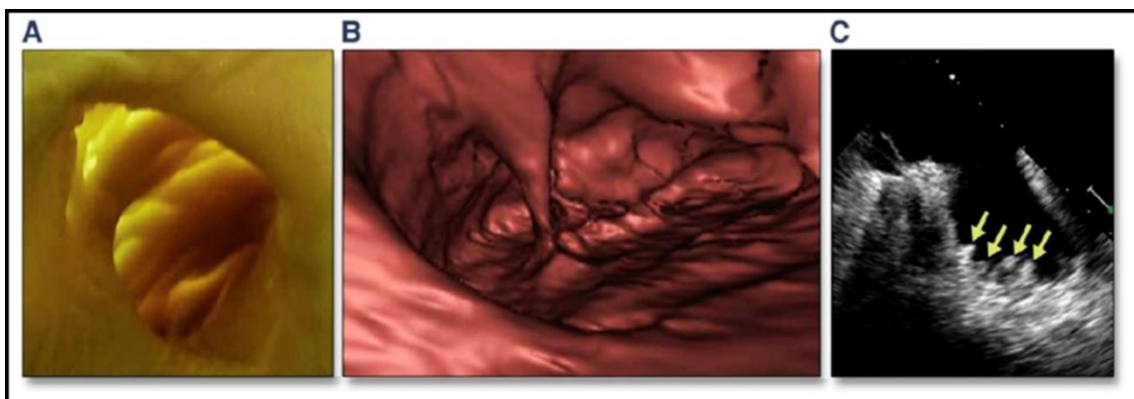
En conclusión, el estudio de la función auricular por ecocardiografía con *speckle tracking* es una técnica útil en la práctica clínica. Su aplicación en ICr permite mejorar el diagnóstico de miopatía auricular que se asocia a FA silente y su cuantificación en IC aguda se asocia a una evolución clínica desfavorable en forma de reingreso por IC y/o muerte cardíaca.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LA AURÍCULA IZQUIERDA

La aurícula izquierda (AI) está estratégicamente ubicada entre la circulación pulmonar con desembocadura en su parte posterior de las venas pulmonares y el ventrículo izquierdo. Podemos distinguir anatómicamente distintas partes: el componente venoso, el vestíbulo a nivel inferior alrededor del anillo mitral y el cuerpo que comparte el septo con la aurícula derecha y el apéndice auricular.

La mayor parte de la pared auricular es de superficie lisa con excepción de la orejuela izquierda (OI) que está constituida por múltiples prominencias de los músculos pectíneos y le confieren un carácter rugoso, serrado y agreste (figura 1). El grosor de la pared es globalmente fino por lo que, aunque constituido por una o más capas con variabilidad regional, a nivel práctico y con las técnicas actuales se analiza el miocardio auricular como una monocapa.



*Figura 1. Anatomía de la orejuela izquierda (OI). A: interior de la OI visualizado por transiluminación en un corazón explantado que muestra la pared fina entre los músculos pectíneos. B: reconstrucción del interior de la OI por tomografía computarizada 3D. C: ecocardiograma transesofágico que muestra la OI con la morfología en sierra de los músculos pectíneos señalados por las flechas amarillas. Reproducción de la referencia bibliográfica 1.*

La estructura del apéndice auricular u orejuela izquierda tiene un papel esencial<sup>1</sup> por ser el lugar más habitual de formación de trombos y potencial etiología de embolismos sistémicos. Según su morfología<sup>2-3</sup> se han diferenciado cuatro tipos anatómicos principales: manga de viento (“*windsock*”), alita de pollo (“*chicken wing*”), cactus o coliflor, siendo la alita de pollo por su acodadura la morfología menos embolígena<sup>4</sup> (figura 2). Se puede también cuantificar por ecocardiografía la velocidad de flujo de sangre en su interior, así las velocidades bajas se encuentran en aquellas situaciones de estasis sanguínea que se asocian a un mayor riesgo de trombos y de fenómenos embólicos. Velocidades de flujo < 40 cm/s se asocian a la presencia de eco-contraste espontáneo y velocidades severamente reducidas < 20 cm/s se asocian a presencia de trombos y alto riesgo de eventos tromboembólicos (figura 3 y 4).

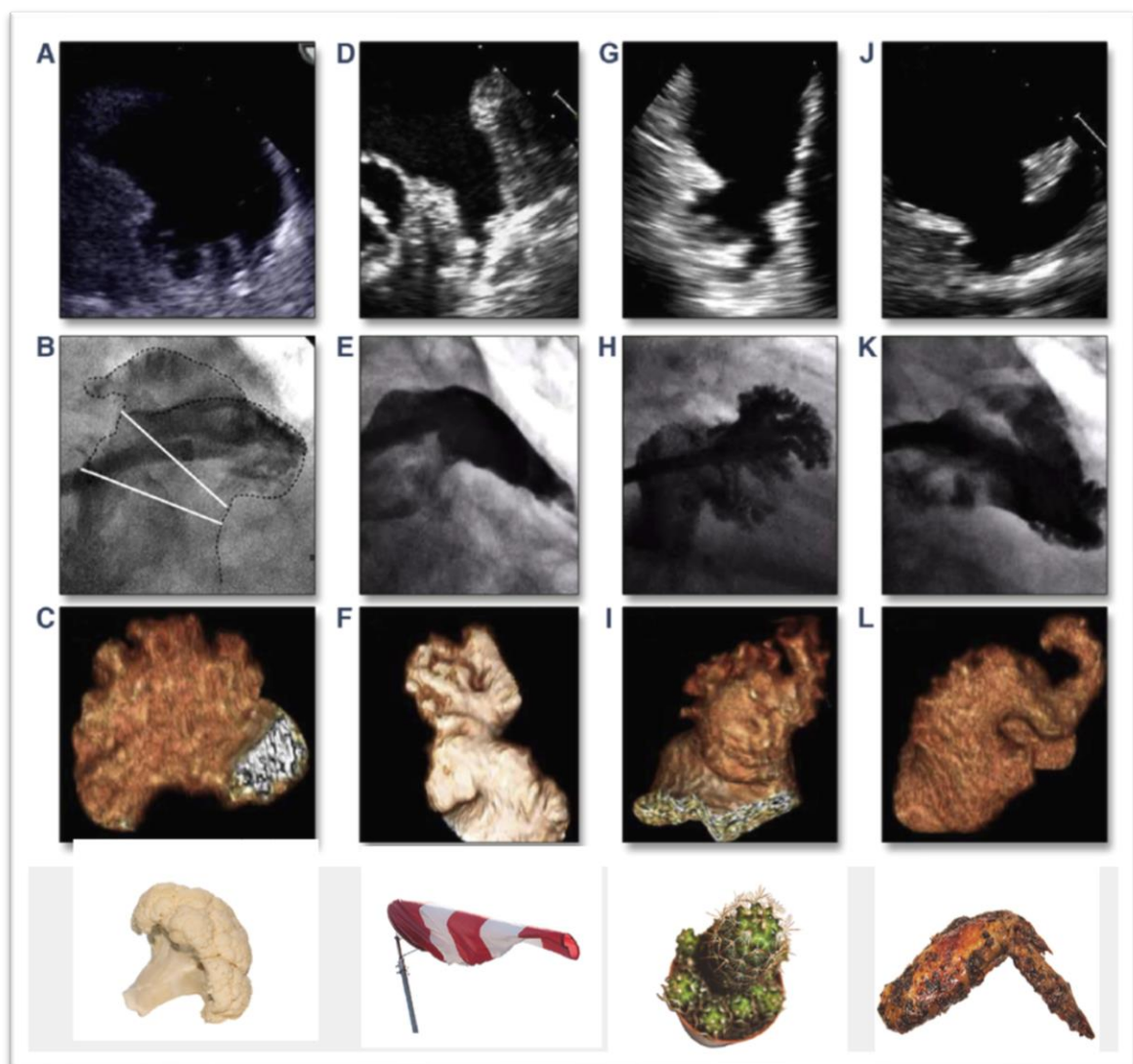


Figura 2. Morfologías de la orejuela izquierda. Se muestran las cuatro principales morfologías por distintas técnicas de imagen: ecocardiograma transesofágico en la parte superior, angiografía en la segunda línea y reconstrucción por tomografía computarizada 3D en la tercera. La última línea dibujos de los objetos que por analogía fenotípica dan nombre a la clasificación: coliflor (A, B, C), manga de viento (D, E, F), cactus (G, H, I) y alita de pollo (J, K, L). Reproducción de referencia bibliográfica 1 y 3.

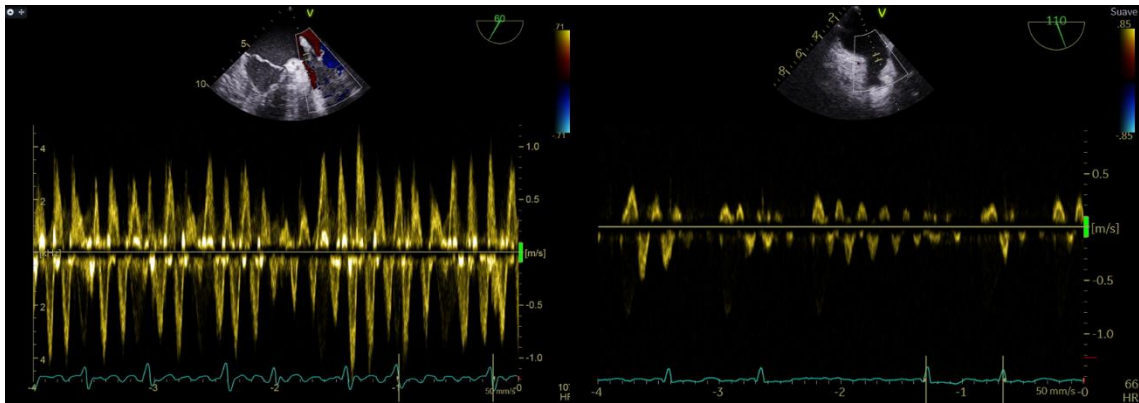


Figura 3. Ecocardiograma transesofágico con imágenes de Doppler pulsado a nivel del interior de la orejuela izquierda: en la imagen de la izquierda se muestra un flujo conservado en ritmo de flutter auricular y en la imagen de la derecha un flujo reducido en ritmo de fibrilación auricular.

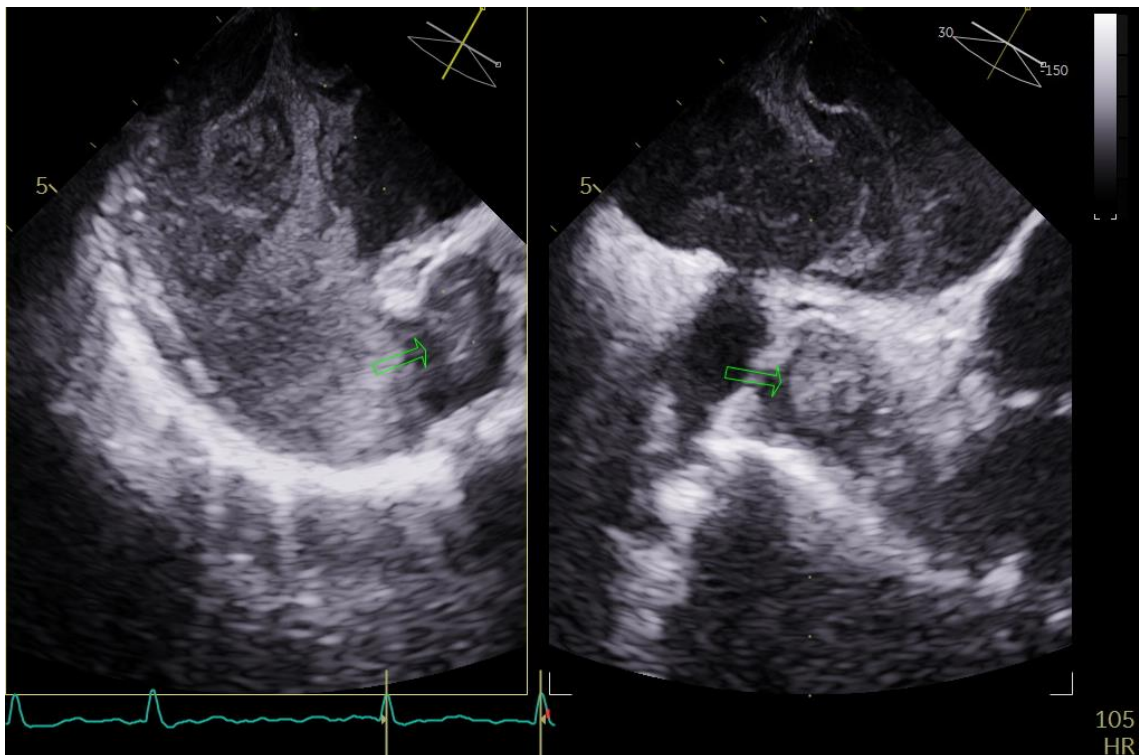


Figura 4. Imagen multiplanar de ecocardiograma transesofágico con zoom a nivel de orejuela izquierda que muestra morfología en “alita de pollo” con eco-contraste

*espontáneo denso y presencia de trombo organizado en su fondo. La flecha verde apunta la posición del trombo. ECG de superficie en la parte inferior que muestra ritmo en fibrilación auricular.*

La principal función de la aurícula izquierda es modular el flujo venoso pulmonar y conducirlo hacia el ventrículo izquierdo; contribuyendo activamente hasta en un 30% al llenado ventricular, en grado variable entre individuos y acorde a la función diastólica. Existe una estrecha relación entre la función de la aurícula y el ventrículo, pero hay que tener presente que su función va más allá de asistir al ventrículo izquierdo. La precarga auricular depende de las propiedades elásticas del miocardio auricular y del volumen auricular con analogía a la ley de Frank-Starling del ventrículo izquierdo. Por otro lado, la poscarga auricular depende de la presión anterógrada que opone el ventrículo izquierdo a su llenado. En consecuencia, la aurícula aumenta de tamaño en condiciones de sobrecarga mantenida de presión y/o volumen; de manera que la dilatación auricular es un marcador idóneo de cronicidad y severidad en determinadas patologías como las valvulopatías o la insuficiencia cardíaca (IC).

- Sobrecarga presión. Ejemplo: estenosis mitral o IC con disfunción diastólica.
- Sobrecarga de volumen. Ejemplo: insuficiencia mitral severa, IC con gasto cardíaco elevado en fístula o shunt.

A nivel de fisiología cardíaca, la aurícula transforma el flujo venoso pulmonar continuo en un flujo intermitente de llenado al ventrículo izquierdo. A lo largo del ciclo cardíaco podemos distinguir tres fases auriculares<sup>5</sup> (figura 5).

- 1) Fase reservorio. La aurícula recibe la sangre procedente de las venas pulmonares estando la válvula mitral cerrada. Corresponde a la sístole ventricular.

- 2) Fase de conducto. Se abre la válvula mitral y por gradiente de presión la sangre pasa de la aurícula al ventrículo. Corresponde al inicio de la diástole ventricular.
- 3) Fase contráctil o de bomba. Contracción auricular activa que incrementa el llenado del ventrículo izquierdo. Corresponde a la fase de diástole ventricular tardía, en pacientes en ritmo sinusal después de la actividad eléctrica de la onda P del ECG.

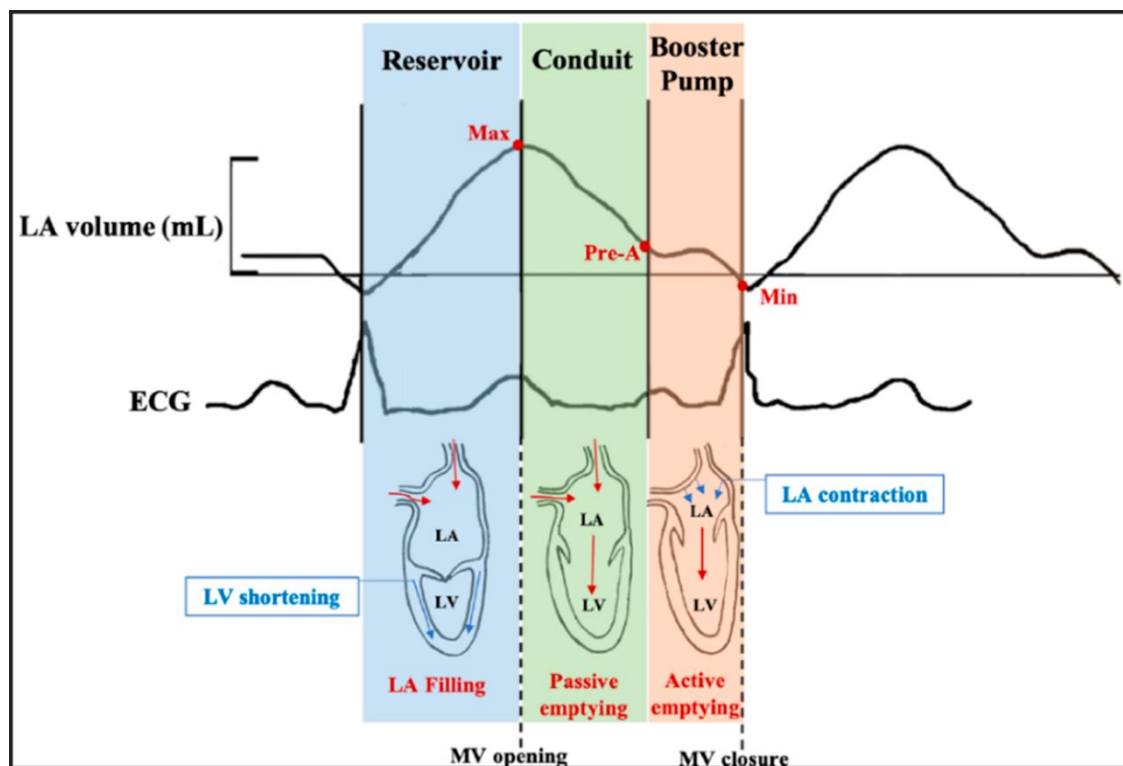


Figura 5. Fases de la aurícula izquierda en relación temporal con el volumen auricular y el electrocardiograma. Pre-A: contracción preauricular; MV: válvula mitral; LA: aurícula izquierda; LV: ventrículo izquierdo. Las flechas rojas representan el flujo sanguíneo y las flechas azules la contracción miocárdica. Reproducción de referencia bibliográfica 48.

Además de su función mecánica, las aurículas tienen propiedades endocrinas de regulación neurohormonal<sup>6</sup>, que actúan como sensor de volumen mediante la liberación de péptidos natriuréticos<sup>7</sup> (péptido natriurético atrial -ANP- en mayor medida) generando

natriuresis, diuresis, vasodilatación e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. Finalmente, las aurículas incluyen las células del nódulo sinusal responsables de generar el impulso cardíaco y del tejido eléctrico de conducción hasta el nodo auriculoventricular que enlentece el estímulo para permitir la actividad mecánica coordinada primero auricular y después ventricular.

## **1.2. MIOCARDIOPATÍA AURICULAR**

El concepto de miocardiopatía auricular aparece por primera vez en la literatura en 1972 a raíz de un síndrome familiar que afecta casi en exclusiva la aurícula y el sistema de conducción auriculoventricular y se manifiesta en la clínica con la combinación de arritmias supraventriculares, bloqueo auriculoventricular y finalmente silencio auricular<sup>8</sup>. En los últimos diez años existe un interés científico creciente sobre la miocardiopatía atrial y su relación con las arritmias, en especial la fibrilación auricular (FA), que motiva la realización de un documento de consenso de expertos en 2016<sup>9</sup>. En éste se define cardiomiopatía atrial como “cualquier cambio complejo de la aurícula a nivel estructural, anatómico, contráctil o electrofisiológico con el potencial de inducir manifestaciones clínicas relevantes”. Esta definición tiene importantes connotaciones fisiopatológicas, pues implica que la aurícula tiene una patología intrínseca y puede influir en la etiopatogenia de distintas enfermedades como la FA, el ictus y la insuficiencia cardíaca.

Además de la predisposición genética, la miocardiopatía atrial se produce a consecuencia de: factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, edad, obesidad), enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, valvulopatías, cardiopatía isquémica) y/o arritmias cardíacas, en especial la FA<sup>10-11</sup> (figura 6).



El remodelado auricular asociado a la FA tiene un papel esencial en el mantenimiento, progresión y estabilización de la propia arritmia<sup>12</sup>. Existen distintos mecanismos de lesión sobre el miocardio auricular, entre los que destaca la oxidación, la sobrecarga de calcio y la inflamación para el desarrollo de un sustrato proarritmogénico que perpetúa la FA<sup>13-14</sup>.

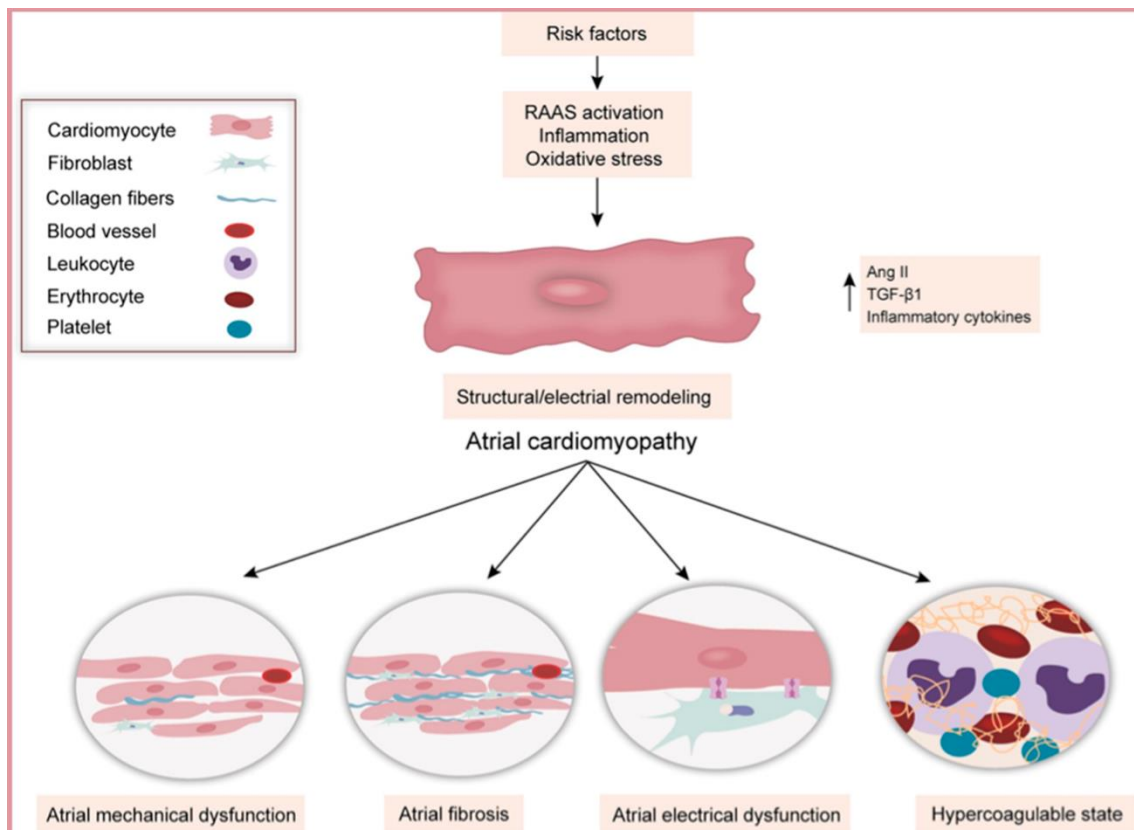
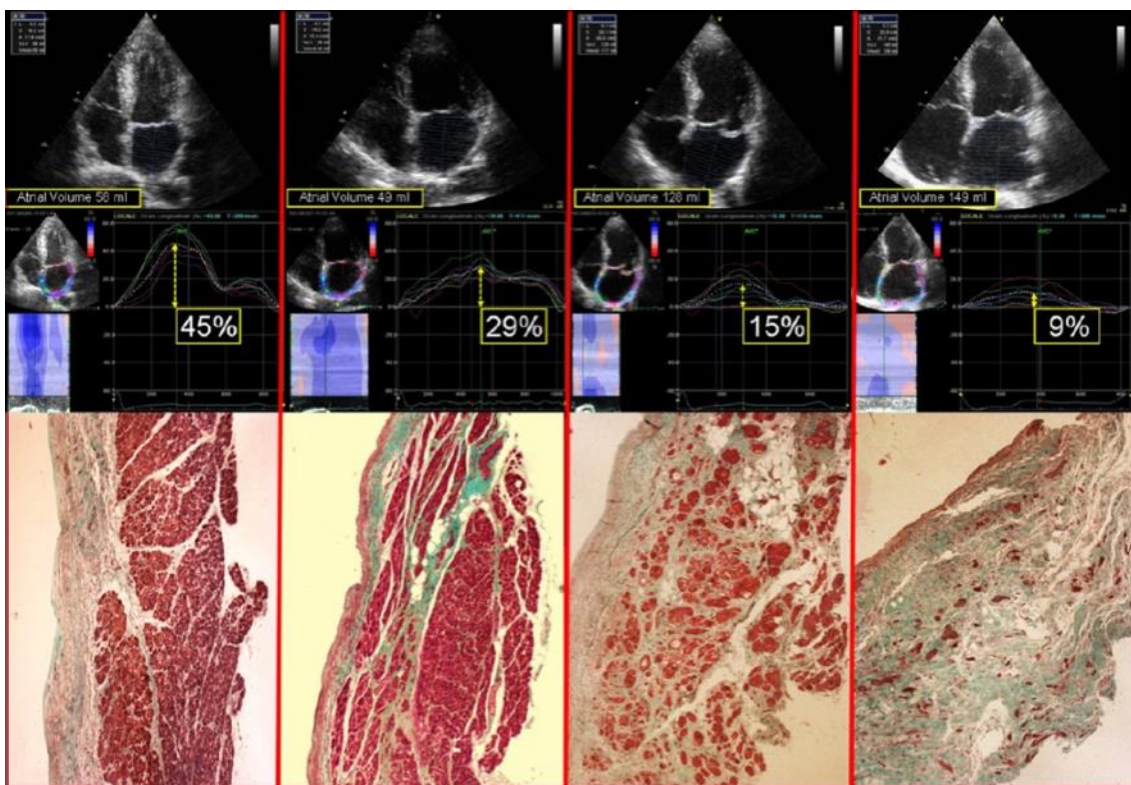


Figura 6. Múltiples factores de riesgo cardiovascular contribuyen a la lesión auricular mediante mecanismos de activación de RAAS, inflamación y estrés oxidativo. En consecuencia, se produce un remodelado auricular que se manifiesta con disfunción mecánica, alteraciones eléctricas, hipercoagulabilidad y fibrosis. RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; Ang II: angiotensina II; TGF-β1: factor de estimulación de crecimiento β1. Reproducción de referencia bibliográfica 22.

La afectación auricular estructural incluye distintos aspectos morfofuncionales: disfunción endotelial, fibrosis, disfunción contráctil de miocitos y dilatación auricular. La base fisiopatológica incluye la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que produce angiotensina II con el



potencial de inducir hipertrofia de cardiomiocitos, daño endotelial y fibrosis miocárdica. La angiotensina II produce factor estimulador de crecimiento  $\beta 1$  que es el principal promotor de la fibrosis. La fibrosis es un componente especialmente importante que le confiere un carácter de daño irreversible. Estudios previos han correlacionado la reducción del *strain* auricular por ecocardiografía con la presencia de fibrosis histopatológica<sup>15-16</sup> o de realce tardío en la RM<sup>17-18</sup> (figura 7).



*Figura 7. Imágenes de ecocardiograma en plano apical 4-cámaras en la línea superior con determinación del volumen auricular y estudio del strain longitudinal auricular. Correlación con las imágenes de histopatología en la parte inferior. A menor valor de strain, mayor cantidad de fibrosis. Reproducción de bibliografía 16.*

La aurícula izquierda tiene un papel esencial en la etiopatogenia de la insuficiencia cardíaca<sup>19</sup>. La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo implica un aumento de presiones dentro de esta cámara cardíaca que se transmite de forma retrógrada a la aurícula izquierda cuando la válvula mitral permanece abierta (fase diastólica del ciclo

cardíaco). De forma compensadora la aurícula se dilata; en las fases iniciales por efecto Frank-Starling, el aumento del volumen aumenta la contractilidad auricular (fase de bomba contráctil) pero, en fases avanzadas resulta deletéreo con disfunción auricular y pérdida del efecto “buffer” o tampón auricular y el aumento de la presión auricular se transmite a nivel de circulación pulmonar con la consiguiente congestión pulmonar. En consecuencia, la dilatación auricular refleja la cronicidad y severidad del aumento de presión a nivel de la aurícula y del ventrículo homolateral.

La dilatación auricular frecuentemente se asocia a dilatación del anillo mitral con el desarrollo consecuente de insuficiencia mitral funcional que puede empeorar la insuficiencia cardíaca y promover incluso mayor dilatación auricular creando un círculo vicioso. La sobrecarga de presión y volumen auricular estimula la secreción de péptidos natriuréticos y activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Ambos sistemas neurohormonales son pilares en la fisiopatología de la IC y dianas terapéuticas conocidas de esta patología.

El remodelado auricular que ocurre en este contexto se traduce en alteraciones a nivel estructural con hipertrofia de miocitos, apoptosis, necrosis y fibrosis; inicialmente existe un componente reversible, pero en etapas avanzadas con presencia de fibrosis se convierte en un daño irreversible. Este sustrato favorece la aparición de fibrilación auricular que puede agravar la severidad de la insuficiencia cardíaca (figura 8). En las últimas guías de práctica clínica de IC existe un pequeño apartado dedicado a la enfermedad atrial en que se menciona su relación fisiopatológica en especial con la IC preservada y con la FA por su coexistencia y su relación cercana, y por compartir factores de riesgo<sup>20</sup>.

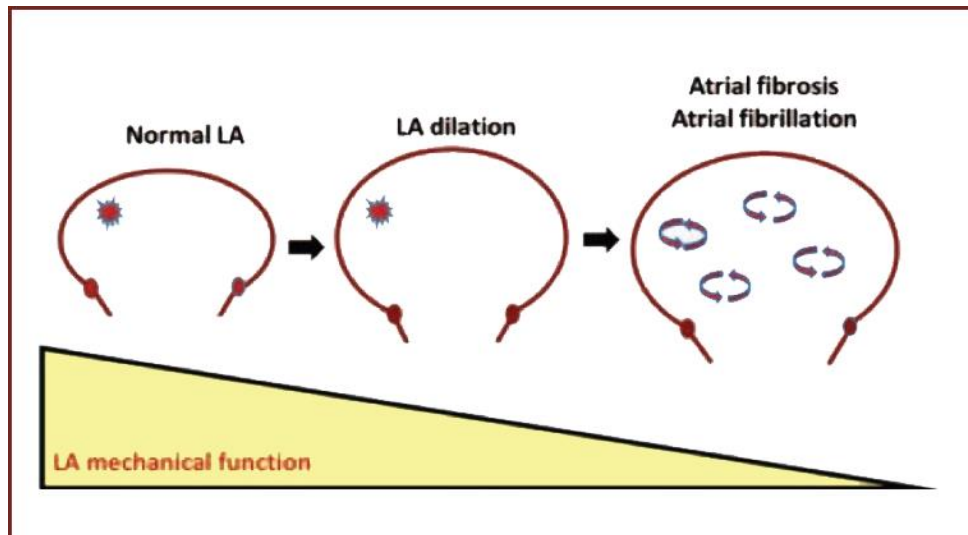


Figura 8. Disfunción auricular en la IC que se caracteriza por aumento del volumen auricular asociado a disfunción auricular mecánica progresiva que culmina en la fibrilación auricular. Reproducción de bibliografía 19.

En la actualidad existen distintas líneas de investigación sobre el concepto de miocardiopatía auricular como causa de tromboembolismo, incluso en ausencia de FA<sup>21-22</sup> (figura 9). La hipocontractilidad del miocardio auricular conlleva estasis sanguínea que, sumado al daño endotelial por las citoquinas inflamatorias, puede favorecer la formación de trombos. El tromboembolismo y la FA se consideran como manifestaciones de una misma patología auricular subyacente<sup>23</sup>. La FA es a la vez causa y consecuencia de cardiopatía auricular e incluso es un marcador de estadios más avanzados de afectación estructural. Existe una clara asociación entre la frecuencia y la duración de los episodios de FA (carga o “burst”) y el tromboembolismo, pero estudios en pacientes portadores de dispositivos permanentes (marcapasos o desfibriladores) no han logrado documentar la asociación temporal entre el episodio de FA y el embolismo<sup>24-25</sup>. También, la literatura ha reportado la experiencia en casos de ictus clínicamente concordantes como de etiología cardioembólica en que no se

consigue demostrar la presencia de FA, pero sí dilatación o disfunción auricular y/o elevación de péptidos natriuréticos<sup>26</sup>.

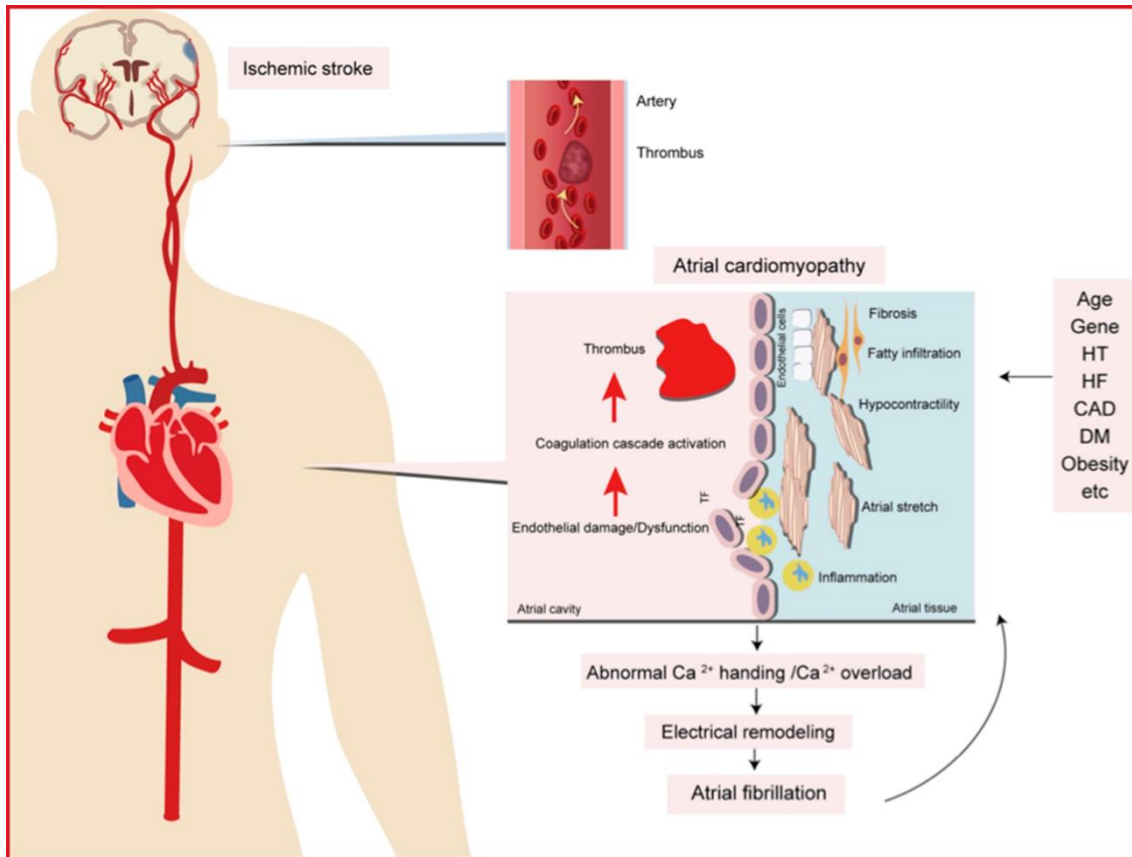


Figura 9. Potencial mecanismo de la miocardiopatía auricular en relación con el ictus i la FA. Distintos factores de riesgo cardiovascular (edad, HTA, DM, obesidad), la IC, la inflamación y el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño contribuyen al daño auricular que, produce aumento de la presión y del tamaño auricular con desarrollo de fibrosis, disfunción endotelial e hipocontractilidad de miocitos. En global, estos cambios conllevan alteración estructural, eléctrica y mecánica que puede contribuir al desarrollo de tromboembolismos y FA. HT: hipertensión arterial; HF: insuficiencia cardíaca; CAD: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; TF: factor tisular. Reproducción de bibliografía 22.

En conclusión, la miocardiopatía auricular es una entidad de actualidad y su identificación a nivel de práctica diaria nos podría ayudar a mejorar el conocimiento fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca y del ictus cardioembólico en presencia o no de FA.

### 1.3. FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente y se estima afecta unos 33 millones de personas en el mundo<sup>27</sup>. La incidencia aumenta con la edad y con los factores de riesgo cardiovascular, en especial la hipertensión arterial<sup>28</sup>. El fenómeno poblacional de envejecimiento de la población y la mejora en la supervivencia de las enfermedades crónicas justifica el incremento persistente y mantenido en su incidencia y prevalencia<sup>29</sup>.

La FA se caracteriza por la activación auricular no coordinada y con respuesta ventricular irregular. La base fisiopatológica requiere de un factor desencadenante y de un sustrato favorecedor que se traduce en afectación estructural de la aurícula. La historia natural de la FA se presenta en un inicio con patrón temporal de episodios intermitentes (FA paroxística) y posteriormente puede evolucionar a un patrón fijo (FA persistente y permanente). Las manifestaciones clínicas son muy variables desde casos asintomáticos como hallazgo causal hasta muy sintomáticos con incluso requerimiento de ingreso hospitalario (por ejemplo, la insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular severa por taquimiocardiopatía).

La FA es una conocida etiología de ictus y embolismo periférico. En consecuencia, una parte esencial del tratamiento de la arritmia es la prevención tromboembólica que se basa en el tratamiento anticoagulante. Se requiere evaluar el riesgo trombótico mediante la escala CHA2DS2-VASc que incluye factores de riesgo cardiovascular: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial (HTA), edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus (DM), ictus, enfermedad vascular, edad 65-75 años y sexo femenino. La terapia anticoagulante conlleva un potencial riesgo hemorrágico que hay que sopesar y se dispone de escalas para su medida como la HAS-BLED que valora: HTA no controlada, función renal o

hepática alterada, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, edad > 65 años y el abuso de alcohol o uso concomitante de fármacos antiagregantes o AINES<sup>30</sup>.

La alteración estructural de la aurícula es la base para que aparezca la FA, pero también favorece su perpetuación. Aquellas aurículas con dilatación severa tienen menos probabilidad de recuperar el ritmo sinusal o de recidiva precoz tras ablación de venas pulmonares o cardioversión eléctrica, respecto a aurículas ligeramente dilatadas o normales<sup>31-32</sup>. El remodelo auricular, a parte del componente estructural con presencia de fibrosis, incluye también cambios a nivel eléctrico con alteraciones en la expresión de canales iónicos; todo ello genera heterogeneidad en los circuitos eléctricos siendo el sustrato idóneo para la FA. Además, el grado de fibrosis correlaciona con la carga de FA, el riesgo de recidiva tras ablación de venas pulmonares y el riesgo de ictus<sup>33-34</sup>. En consecuencia, la fibrosis auricular constituye un interesante biomarcador pronóstico.

La disfunción subclínica detectada por alteración de los valores de *strain* se demuestra en estados iniciales de la patología auricular y la disfunción por disminución de la fracción de vaciado auricular se asocia a estadios avanzados con mayor remodelado auricular. La presencia de disfunción auricular valorada por la reducción del *strain* en el ecocardiograma aporta valor añadido a la escala CHA2DS2-VASc para la estratificación del riesgo embólico<sup>35</sup>. A pesar de los distintos estudios publicados, en la actualidad, la única guía de práctica clínica que mencionan la función auricular es el consenso de expertos en imagen multimodal para evaluación de FA<sup>36</sup>. En éste se expone que el *strain* auricular (función de reservorio) < 30% predice un mal pronóstico.

El mecanismo tromboembólico en la FA es multifactorial pero los tres componentes de la tríada de Virchow están presentes: la estasis sanguínea, el daño endotelial y la hipercoagulabilidad<sup>37</sup>. Actualmente se dispone de dos arsenales terapéuticos: primero el tratamiento anticoagulante y segundo el cierre percutáneo de orejuela. Queda

pendiente conocer más acerca de la hipocontractilidad auricular que conduce a la estasis sanguínea y con la consecuente posibilidad de trombos. La disfunción auricular es un foco de interés para estudios futuros y una potencial diana terapéutica.

La insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular son dos patologías que coexisten de forma habitual en la clínica y están estrechamente interrelacionadas<sup>38</sup> (figura 10). Ambas enfermedades se complican mutuamente pudiendo ser la causa o producir exacerbación una de la otra a través de mecanismos de remodelado estructural, activación de sistemas neurohormonales y en relación con la frecuencia cardíaca elevada<sup>39</sup>. También los factores de riesgo cardiovascular son etiologías comunes para desarrollar tanto la FA como la IC<sup>40</sup>. La FA aparece con mayor proporción en pacientes de edad avanzada y con mayor gravedad de la IC. La entidad de la taquimiocardiopatía o disfunción ventricular izquierda secundaria a FA con frecuencia ventricular media rápida, tiene mejor pronóstico global que otras etiologías de disfunción sistólica<sup>41</sup>. Por otro lado, en pacientes con IC crónica, la aparición de FA se asocia a peor pronóstico, incluyendo mayor tasa de ictus y mortalidad<sup>42</sup>.

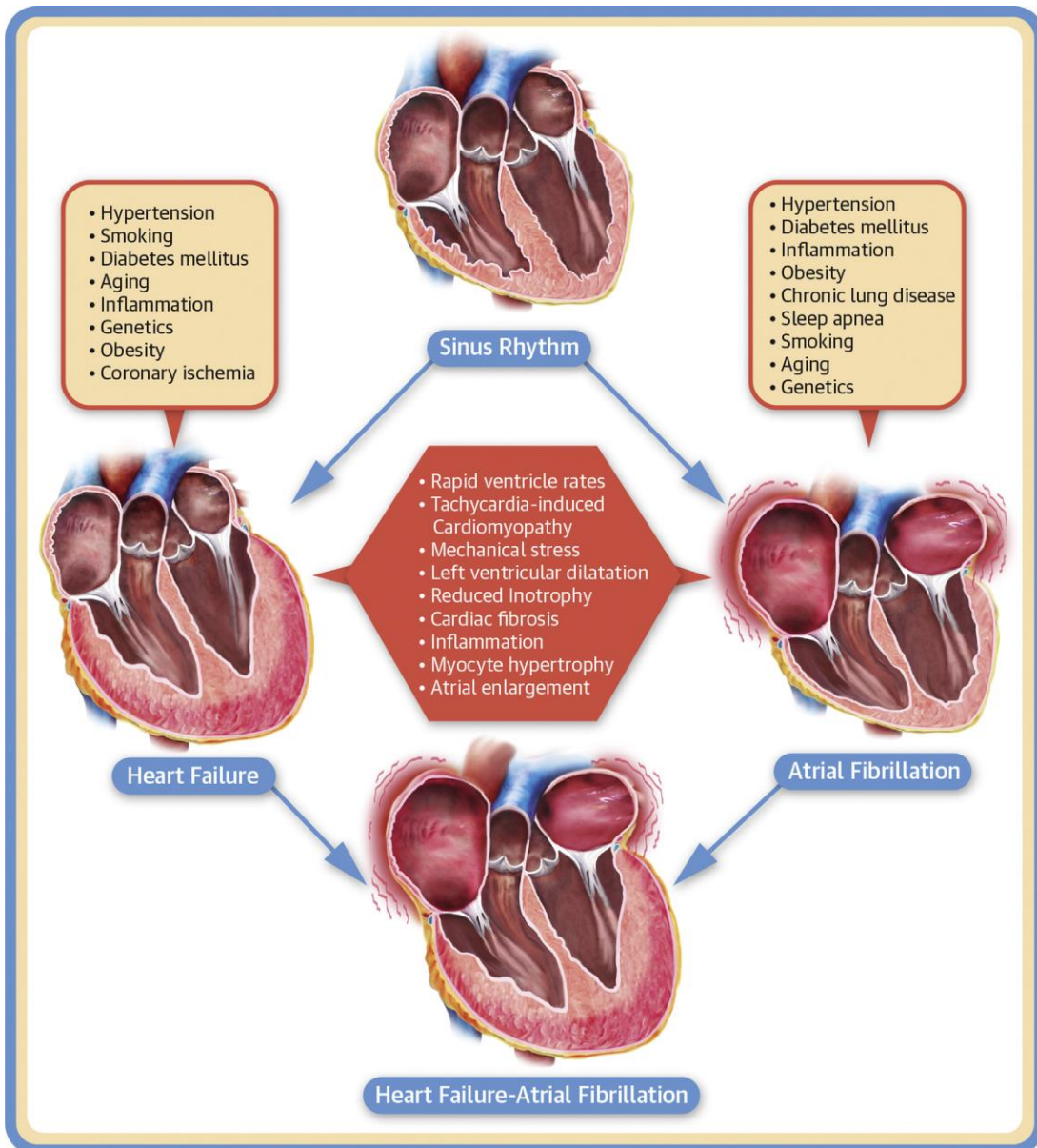


Figura 10. Factores de riesgo y fisiopatología de la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular. Reproducción de bibliografía 39.



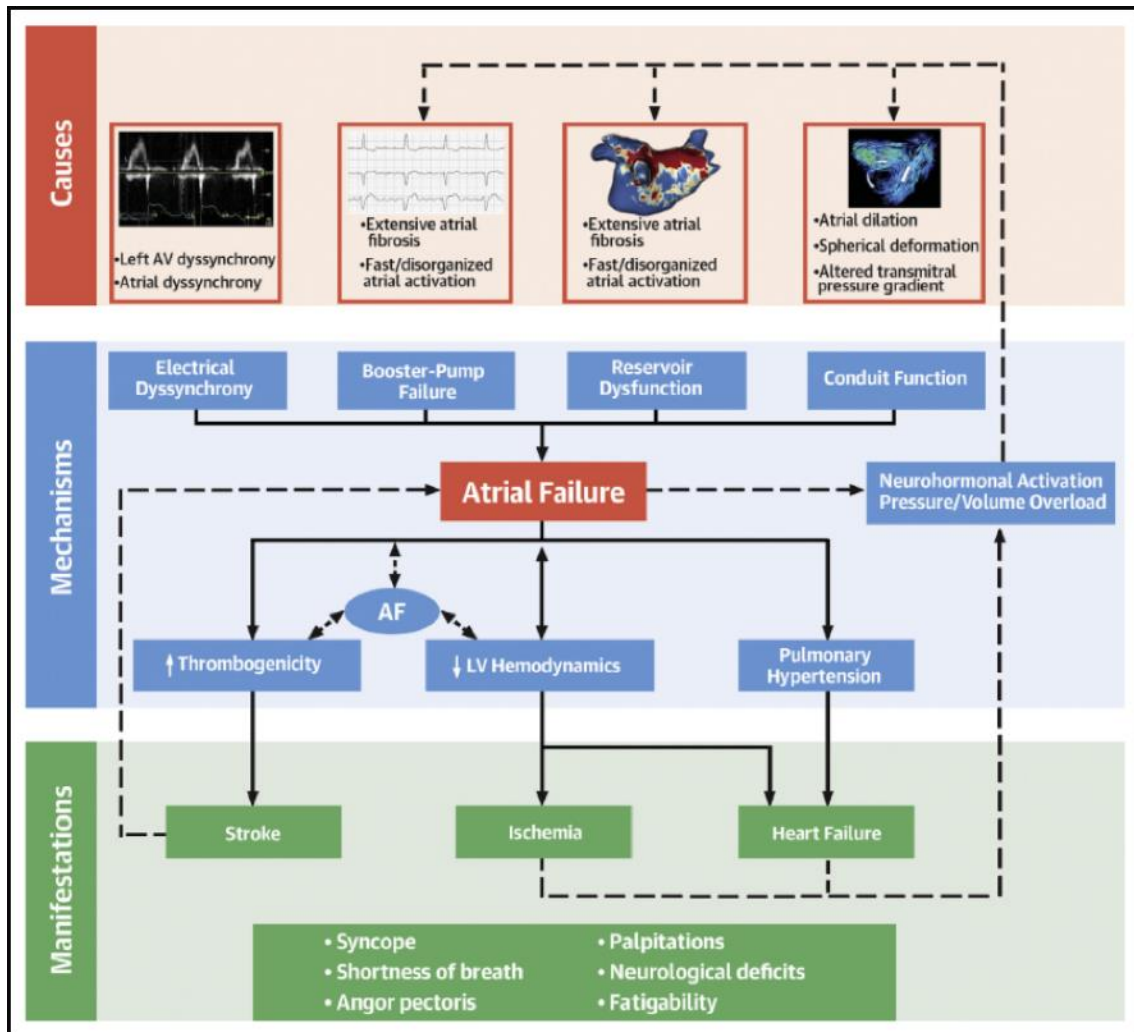


Figura 11. Disfunción auricular. Esquema de las causas, mecanismos y manifestaciones clínicas de la insuficiencia atrial. AF: fibrilación auricular; AV: auriculoventricular; LV: ventrículo izquierdo. Reproducción de bibliografía 44.

En conclusión, la fibrilación auricular, el ictus y la insuficiencia cardíaca son tres enfermedades prevalentes interrelacionadas entre ellas y con un nexo de unión en común que es la aurícula patológica a nivel estructural, mecánico y eléctrico (figura 11).

## **1.4. TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVAS PARA EL ESTUDIO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA**

En los últimos años, la innovación tecnológica ha permitido mejorar el conocimiento de la anatomía y de la función de la aurícula izquierda<sup>43</sup> mediante la aplicación de los ultrasonidos y de la tecnología digital en la investigación médica. Su uso en la práctica clínica está en aumento; especialmente en relación con los avances en el tratamiento de la fibrilación auricular<sup>44</sup>, la ablación de venas pulmonares y el cierre percutáneo de la orejuela izquierda<sup>45</sup>.

### **1.4.1. Ecocardiograma Doppler**

El ecocardiograma es una técnica de imagen basada en la emisión de un haz de ultrasonidos que refleja las estructuras cardíacas permitiendo su estudio anatómico y funcional. Es la prueba más generalizada para su estudio por su gran disponibilidad, ser no invasiva y con buen perfil coste-eficacia. El eco-2D es el más ampliamente utilizado y la técnica de *speckle tracking* mediante rastreo de puntos luminosos o “*speckles*” ha revolucionado la valoración cuantitativa de la contractilidad miocárdica, demostrando ser un marcador precoz de disfunción miocárdica. El eco-3D ha mostrado en estudios su buena correlación con la RM cardíaca<sup>46</sup> y permite la cuantificación volumétrica directa de la aurícula sin necesidad de cálculos derivados de algoritmos matemáticos<sup>47</sup>. La buena resolución temporal del ecocardiograma permite también, en el estudio tridimensional, la valoración de las distintas fases auriculares.

### **1.4.2. Resonancia magnética**

La resonancia magnética (RM) cardíaca es la técnica “*gold estándar*” en cuantificación de las cámaras cardíacas. Se basa en la señal obtenida durante la relajación energética

de los núcleos de hidrógeno de los distintos tejidos sometidos a un campo magnético. Destaca su papel en la caracterización tisular y el realce tardío con gadolinio permite detectar y cuantificar la fibrosis o escara. De forma similar al ecocardiograma, también dispone de posibilidad de análisis del *strain* auricular<sup>48</sup>. Las principales desventajas son la baja disponibilidad respecto otras técnicas y que no es aplicable en determinados escenarios clínicos: pacientes inestables, portadores de dispositivos implantados no compatibles o claustrofobia.

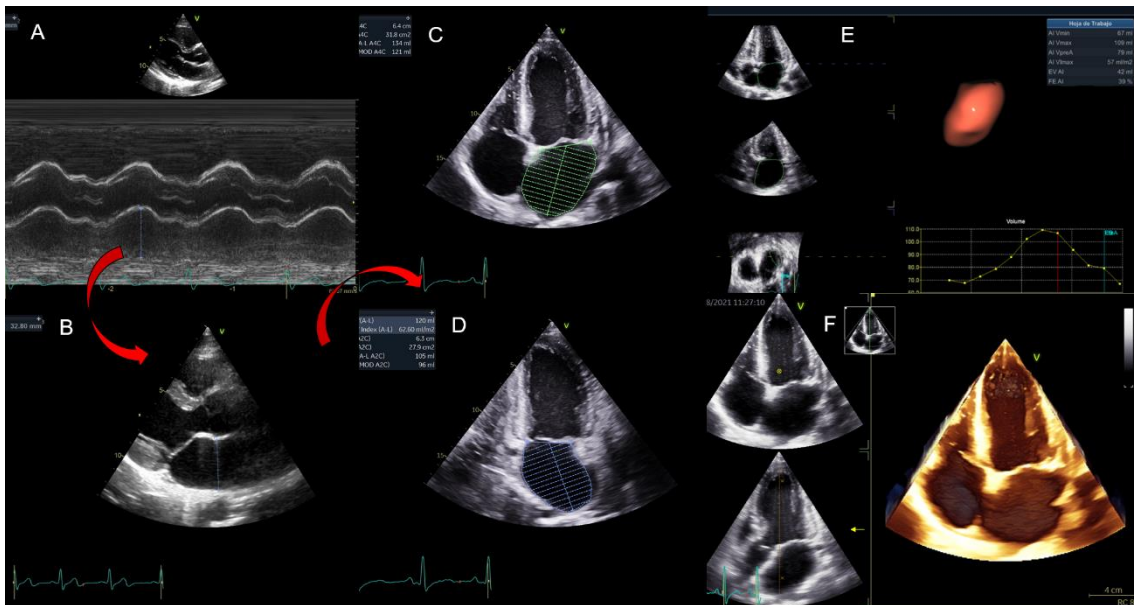
### **1.4.3. Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada (TC) se basa en la emisión de rayos X que al atravesar los distintos tejidos sufren una atenuación dependiente de la densidad anatómica que, son recogidos por los detectores y posteriormente procesados y transformados a nivel digital en imagen. La TC muestra con buena resolución la anatomía de la aurícula y estructuras adyacentes, especialmente las venas pulmonares. Se trata de la técnica de elección en muchos centros para la planificación de ablación de FA con la generación de mapas electroanatómicos y para detectar las complicaciones de la técnica, como la estenosis de las venas pulmonares. También destaca su utilidad en el estudio de la orejuela izquierda previo el cierre percutáneo de la misma. Su uso repetido se desaconseja por el inconveniente de la radiación ionizante.

## **1.5. ESTUDIO DE LA ANATOMÍA AURICULAR IZQUIERDA POR ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER**

El estudio anatómico por ecocardiografía de la aurícula izquierda ha ido evolucionando en el tiempo<sup>49</sup>. Se inició su valoración por la medida del diámetro antero-posterior en modo M en plano paraesternal largo que, con las mejoras en los equipos de ecocardiografía, se sustituyó por la medida de diámetro 2D anteroposterior. El progreso en los conocimientos anatómicos de la aurícula demostró que su crecimiento no era

homogéneo en todas las dimensiones. Se ha observado que el crecimiento longitudinal podría diagnosticar aurículas normales en su eje anteroposterior cuando realmente estaban dilatadas en sentido craneocaudal o mediolateral. Por esta razón, se generalizó la medición del área auricular y posteriormente el volumen<sup>50-51</sup>. Actualmente el método de elección para la cuantificación de la aurícula por ecocardiografía según guías de práctica clínica es el volumen 2D indexado por superficie corporal (figura 12)<sup>52</sup>.



*Figura 12. Imágenes de ecocardiograma transtorácico para valoración anatómica de la aurícula izquierda. A: modo M a nivel de la raíz aórtica y la aurícula izquierda en plano paraesternal largo con medida del diámetro anteroposterior auricular por este método. B: medida de diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda en 2D en plano paraesternal largo. C: medida de área y volumen auricular 2D en plano apical 4-cámaras y D: plano apical 2-cámaras. E: análisis auricular tridimensional de volumen auricular con gráfica de cambios volumétricos auriculares en un ciclo cardíaco y reconstrucción 3D. F: adquisición tridimensional con pirámide volumétrica e imágenes biplanares.*

La cuantificación del volumen auricular por ecocardiografía 2D se realiza en plano apical biplanar (4- cámaras y 2-cámaras), resiguiendo manualmente el miocardio auricular de extremo a extremo desde la inserción de velos mitrales en el anillo, excluyendo las venas pulmonares y la orejuela izquierda. El software analiza los volúmenes mediante cálculos matemáticos por el método de discos biplanar o el método área-longitud. La

fracción de eyección o de vaciado auricular se calcula restando el valor auricular máximo menos el mínimo dividido por el máximo x 100.

El ecocardiograma 3D permite evaluar de forma precisa los volúmenes sin presunciones matemáticas y nos muestra los cambios físicos que suceden a lo largo del ciclo cardíaco permitiéndonos profundizar en la fisiopatología auricular en distintas enfermedades<sup>53</sup>. No obstante, no todos los centros disponen de equipos con sonda tridimensional por lo que su uso todavía no está extendido.

La ecocardiografía transesofágica (ETE) permite el estudio desde el esófago, con la gran ventaja de que, al estar el corazón próximo al mismo, sin ninguna estructura entre ambos que pueda causar interferencias (ejemplo tejido graso en paciente obeso o hiperinsuflación aérea en la enfermedad obstructiva crónica), podemos obtener una excelente calidad en los registros. Sin embargo, la ETE no es la técnica adecuada para el estudio de la anatomía auricular íntegra por no incluir la totalidad de la aurícula izquierda; debido a que la imagen aparece cortada en la parte superior del sector por su morfología triangular.

En general, el ETE se indica en aquellas situaciones clínicas en las que la ecocardiografía transtorácica, no puede obtener una información adecuada, y se requiere valorar con precisión, por ejemplo: una determinada valvulopatía, la presencia de un trombo intracavitario o prótesis valvulares. También resulta esencial para el estudio de la orejuela izquierda en la evaluación de trombos pre-cardioversión eléctrica o intervencionismo, para la planificación del cierre percutáneo de orejuela y para el estudio de la anatomía del septo interauricular en casos de comunicación interauricular o foramen oval permeable.

## **1.6. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN AURICULAR IZQUIERDA POR ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER**

### **1.6.1. DOPPLER PULSADO**

El Doppler pulsado cuantifica la velocidad de flujo en el punto concreto dónde se aplica la muestra. Su estudio a nivel de la apertura de los velos mitrales nos permite estudiar el patrón de llenado ventricular o función diastólica. El llenado ventricular se representa mediante dos ondas positivas: la onda E o llenado rápido que corresponde al llenado pasivo por gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo tras la apertura mitral (diástole precoz) y la onda A secundaria a la contracción auricular, tras la onda P del ECG en pacientes en ritmo sinusal (diástole tardía).

Existe el concepto de "aturdimiento auricular" que se observa tras una cardioversión eléctrica<sup>54</sup> en el que se recupera la actividad auricular de manera inmediata (onda P en el ECG), pero no la actividad mecánica representada como onda A de poca amplitud, que mejora entre 1-4 semanas según el patrón temporal de la fibrilación auricular.

### **1.6.2. STRAIN O DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA**

La definición de *strain* es la deformación, desplazamiento o elongación de las fibras miocárdicas. Distinguimos dos métodos principales para su análisis: el Doppler tisular (TDI) y el *speckle tracking*<sup>55-56</sup>.

#### **1.6.2.1. Doppler tisular**

Es un método de cuantificación de velocidad del músculo miocárdico. Es una medida relativamente independiente de la carga y de las condiciones hemodinámicas. Hay que tener en cuenta que se trata de una medida ángulo dependiente por lo que la adquisición

requiere de la correcta posición de la estructura a medir respecto al haz de ultrasonidos. Además, la velocidad del DTI puede estar influida por el movimiento cardíaco global y por el movimiento de las estructuras adyacentes.

Su estudio a nivel del anillo mitral lateral y septal nos muestra una onda positiva correspondiente a la sístole ventricular y dos ondas negativas de función diastólica equivalentes a la onda E y A de flujo transmitral que para diferenciarlas se nombran como e' y a'. La relación E/e' se ha demostrado ser buen indicador de las presiones de llenado y estimación de la presión capilar pulmonar no invasiva. El DTI auricular a nivel de pared lateral o septal auricular nos cuantifica las fases sistólica y diastólica auriculares (figura 13). La amplitud de la onda a' se ha demostrado que correlaciona con parámetros de función auricular.

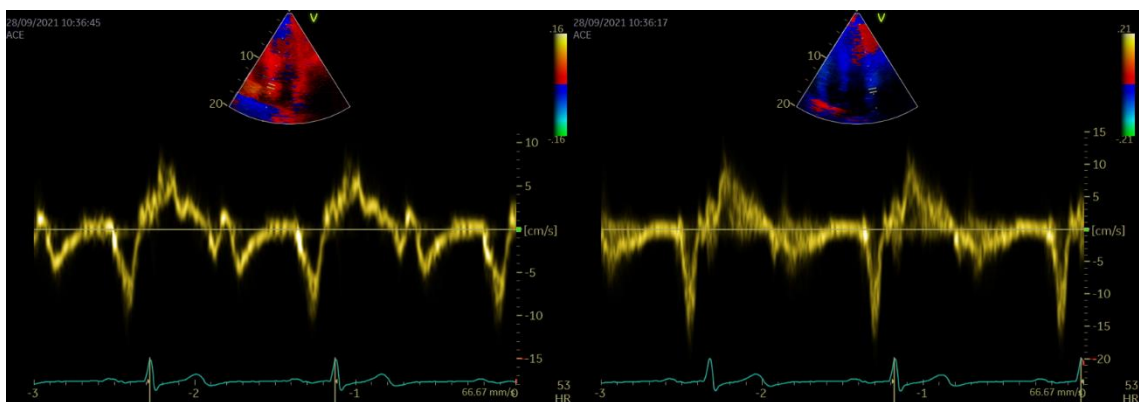


Figura 13. Doppler tisular a nivel de pared septal y lateral de la aurícula izquierda.

### 1.6.2.2. Speckle tracking

Es una técnica ecográfica de rastreo o seguimiento de puntos luminosos (“speckles”). El software sigue los puntos acústicos reflejados por el haz de ultrasonidos a lo largo del ciclo cardíaco. Se considera que los speckles siguen el movimiento de las fibras miocárdicas y nos permiten cuantificar su movimiento o grado de deformación.

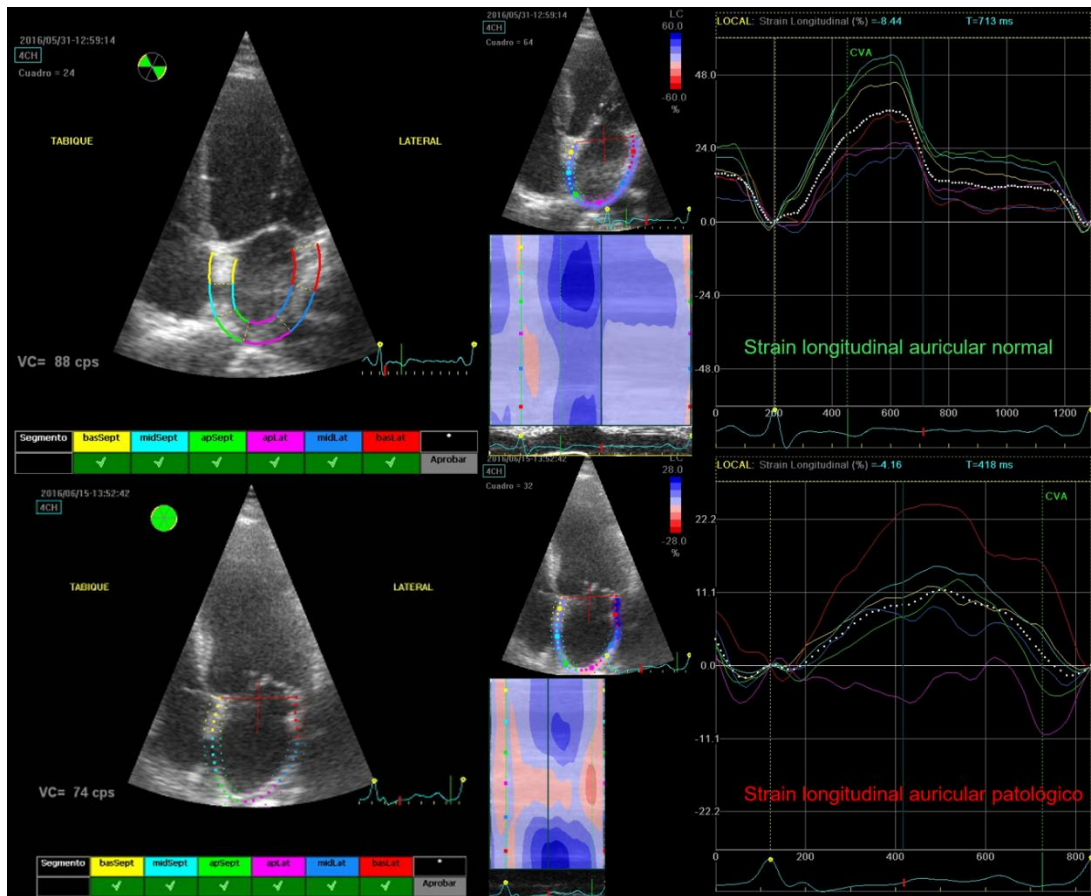


Figura 14. Análisis de strain longitudinal auricular en plano apical 4-cámaras en equipo General Electric y estación de trabajo EchoPAC. En las imágenes de la izquierda el software muestra en distintos colores los seis segmentos analizados. En las imágenes de la derecha se muestra las curvas de strain en un caso normal y en otro patológico.

La metodología consiste en trazar manualmente la superficie endocárdica auricular en imágenes de planos apicales de adecuada calidad y se ajusta el ancho al grosor miocárdico (ROI= "region of interest"); posteriormente el software divide cada plano en 6 segmentos y analiza y cuantifica cada segmento generando una gráfica de los distintos segmentos y el valor promedio de todos (figura 14). Se toma como punto de referencia el inicio del QRS (*R-R gating*). Las curvas de *strain* reflejan la fisiología de la aurícula a lo largo del ciclo cardíaco. Por consenso se ha establecido que la elongación de fibras se considera en valor positivo y el acortamiento en negativo. En el estudio de la aurícula, el llenado auricular o fase de reservorio se distienden las fibras miocárdicas y el valor o



la curva será positiva<sup>57</sup>. La primera onda positiva corresponde a la fase de reservorio (PALS: *peak atrial longitudinal strain*) y la segunda a la fase de bomba contráctil (PACS: *peak atrial contraction strain*) (figura 15)<sup>47</sup>. Como referencia de valores de normalidad según una revisión de algunos estudios y metanálisis<sup>58</sup> reportan: la fase de reservorio 39,4% (IC 95% 38-41%) y la fase de bomba contráctil 17% (IC 95% 16-19%).

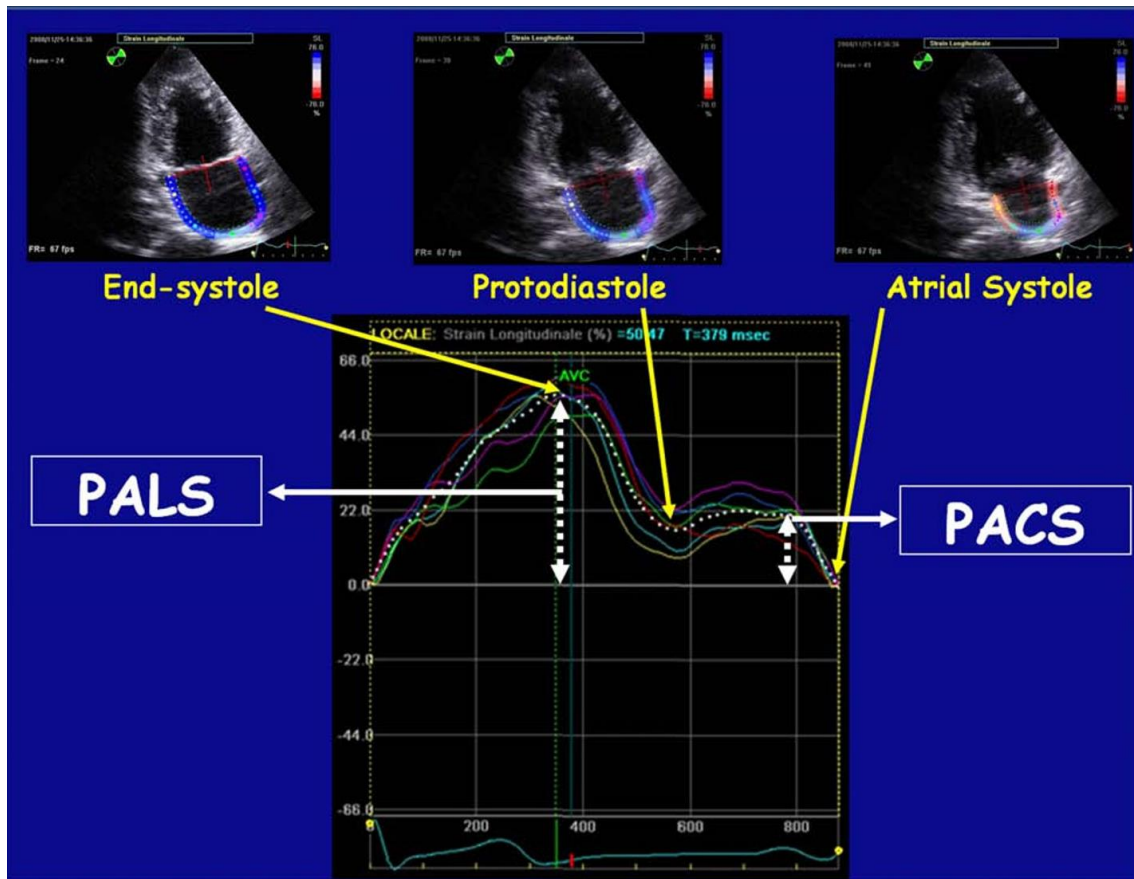


Figura 15. Curva de strain auricular y correlación con las fases del ciclo cardíaco auricular. PALS: strain longitudinal auricular pico o máximo; PACS: strain de contracción auricular pico. Reproducción de referencia bibliográfica 47.

Las ventajas son que es una técnica ángulo independiente, la cuantificación es semiautomática y no se afecta por el movimiento de las estructuras adyacentes. Las principales limitaciones de la técnica son las siguientes: una mayor dificultad en presencia de arritmias cardíacas, es dependiente de la resolución de imagen

bidimensional y existe una variabilidad entre equipos de distintas marcas comerciales junto con una falta de valores patológicos de normalidad estandarizados<sup>59</sup>.

Como conclusión, el ecocardiograma es una técnica ampliamente generalizada y permite conocer las alteraciones estructurales y funcionales de la aurícula izquierda con la aplicación de distintas técnicas, en especial el *speckle tracking* (figura 16).

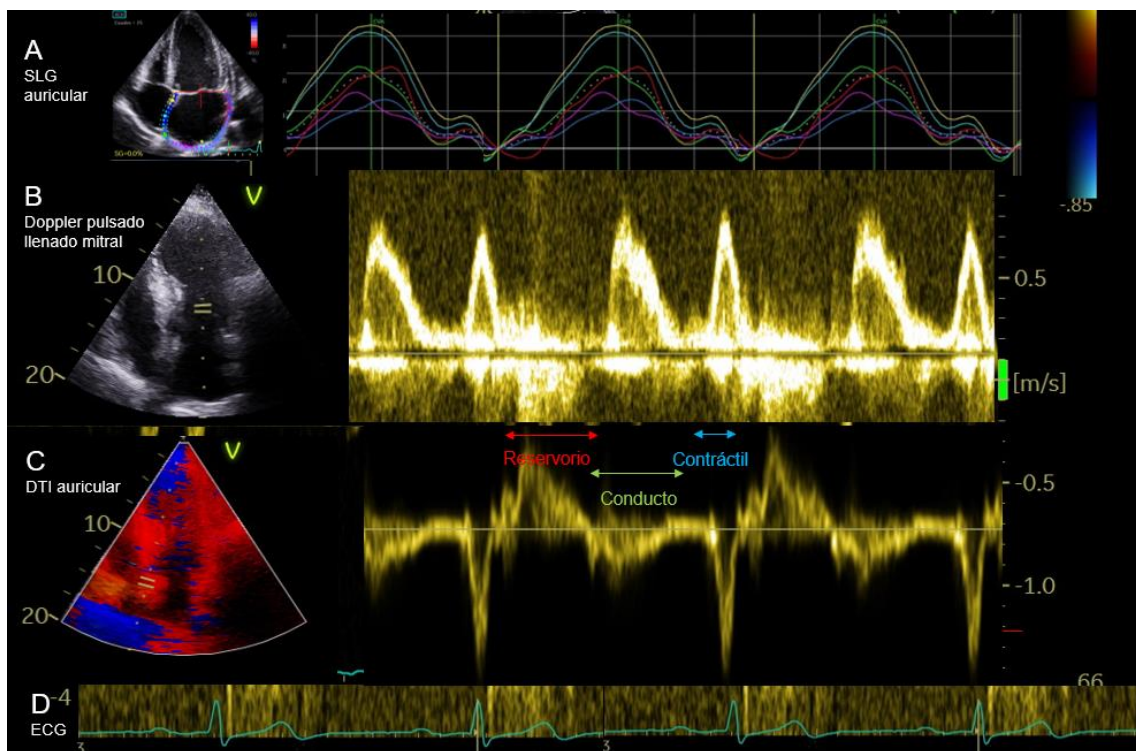


Figura 16. Esquema de técnicas de ecocardiografía para estudio de la función auricular. A: curvas de strain longitudinal de la aurícula izquierda dónde se representan en distintos colores los seis segmentos miocárdicos y la línea de puntos en blanco el valor promedio. B: Doppler pulsado a nivel de la apertura de velos mitrales que muestra el llenado ventricular izquierdo. C: Doppler tisular auricular a nivel del septo interauricular. En colores se representan las tres fases auriculares del ciclo cardíaco: reservorio, conducto y bomba contráctil. D: trazado del ECG de superficie.

## **1.7. APLICACIÓN CLÍNICA DEL ESTUDIO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN EL ICTUS Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA**

La dilatación<sup>60</sup> y disfunción auricular se asocia a mal pronóstico cardiovascular<sup>61</sup>, siendo un potente predictor de: fibrilación auricular<sup>62</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>63</sup>, ictus<sup>64</sup>, infarto agudo de miocardio y muerte global<sup>65</sup> y/o de causa cardiovascular<sup>66</sup>. En concreto, el estudio de la deformación miocárdica con *speckle tracking* ha demostrado ser un marcador de disfunción subclínica previo al remodelado auricular estructural que, permite diagnosticar la patología auricular en estadios iniciales antes que se desarrolle un daño estructural irreversible<sup>67-68</sup>.

En consecuencia, durante la última década se observa un interés creciente en el estudio de la función auricular. Desde 2007 que se publicó el primer artículo sobre *speckle tracking* 2D, se han publicado más de 500 artículos hasta la actualidad. A partir del año 2016, el *strain* auricular emerge como parámetro novedoso por su potencial en ayudar al diagnóstico de la insuficiencia cardíaca diastólica, el pronóstico de la insuficiencia cardíaca y en el ictus<sup>69</sup>.

### **1.7.1. ICTUS**

#### **1.7.1.1. Concepto y clasificación**

El ictus se define como la interrupción brusca de la circulación cerebral. La forma de presentación más frecuente son los ictus isquémicos que representan el 80-85%, el resto son hemorrágicos. En la actualidad, el ictus constituye la segunda causa de muerte a nivel mundial y la primera causa de discapacidad física. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2019 el ictus representó el 11% del total de defunciones que corresponde aproximadamente a 6,1 millones de muertes (World Health Organization <http://who.int/home-page/index.es.shtml>). A nivel de morbilidad, el 26% de ictus

presentaran limitación funcional para las actividades básicas de la vida diaria y en el 50% de casos la disminución de la movilidad corporal por hemiparesia<sup>70</sup>.

En los ictus isquémicos se produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral produciendo una alteración transitoria (accidente isquémico transitorio o AIT) o definitiva de una o distintas regiones cerebrales con el consecuente infarto o necrosis cerebral. Existen distintas clasificaciones de utilidad en la práctica clínica. La clasificación TOAST distingue según la etiología: cardioembólico, aterotrombótico, lacunar, inhabitual o indeterminado<sup>71</sup>. La edad de los pacientes influye en las causas halladas: en pacientes jóvenes (18-30 años) predomina la disección, trombofilia o cardiopatías congénitas, en la edad media (31-60 años) la más habitual es la aterosclerosis y la cardiopatía adquirida y en la edad avanzada (> 60 años) la fibrilación auricular<sup>72</sup>.

La etiología cardioembólica del ictus le confiere un peor pronóstico a nivel de morbimortalidad por ser un infarto cerebral de mayor tamaño y con un mayor riesgo de recidiva. La fibrilación auricular es la causa más frecuente del ictus cardioembólico y la explicación fisiopatológica clásica del mismo es la presencia de un trombo en la orejuela izquierda. El tratamiento de elección para la prevención secundaria del ictus cardioembólico es la anticoagulación respecto a otras etiologías que es la antiagregación.

#### **1.7.1.2. Ictus criptogénico**

Se define como ictus criptogénico (ICr) cuando no se encuentra la causa del mismo después de una adecuada y exhaustiva evaluación diagnóstica; por lo que se trata de un diagnóstico de exclusión. El ICr representa un porcentaje no despreciable de los ictus isquémicos, de entre el 10% al 40%, porcentajes muy variable entre las series y que

se han reducido en los últimos años con la aplicación de los avances tecnológicos en las exploraciones complementarias<sup>73</sup>.

La fibrilación auricular por su carácter paroxístico y en ocasiones silente puede no ser diagnosticada. Estudios previos documentan que hasta un 30% de ICr se detecta una FA silente. El paciente que ingresa por ictus se le practica un ECG, recibe monitorización ECG continua durante su estancia en la unidad de ictus y al alta se le realiza de forma ambulatoria Holter ECG 24h o de tres días en función del criterio médico. Es evidente que como más prolongada sea la monitorización del ritmo cardíaco, mayor probabilidad tendremos de diagnosticar la FA oculta. Aunque no es habitual en la práctica clínica diaria, disponemos de dispositivos subcutáneos implantables que tienen la capacidad de monitorizar el ritmo cardíaco durante largos periodos de tiempo (hasta tres años) conocidos como Holter implantable que en estudios previos han demostrado tasas de detección de FA superiores a los dispositivos convencionales<sup>74-75</sup>.

La ausencia de diagnóstico de la FA oculta en el ictus conlleva implicaciones terapéuticas: la no prescripción de la anticoagulación y un mayor riesgo de recidiva del ictus con la consecuente morbimortalidad. Por este motivo, las estrategias de detección de FA en el ICr son de especial relevancia, ya que incidirán de forma directa en la decisión del tratamiento apropiado de prevención secundaria. Derivado de ello, para favorecer la investigación en este campo, se ha establecido el término de ictus embólico de fuente indeterminada o ESUS por las siglas inglesas “*embolic stroke of undetermined source*” en referencia al ictus isquémico no lacunar de etiología no aclarada pero potencialmente debido a fuente tromboembólica<sup>76-77</sup>.

### **1.7.1.3. El ecocardiograma en el ictus**

El ecocardiograma es una prueba de rutina en el estudio del ictus; tiene un papel esencial en documentar la cardiopatía estructural que justifique una etiología

cardioembólica: trombos o masas intracardiacas, valvulopatía reumática, prótesis valvulares, cardiopatía isquémica con alteraciones segmentarias, disfunción ventricular y miocardiopatías.

El hecho de que el ecocardiograma descarte una cardiopatía estructural significativa no es equivalente a que el ictus no tenga un origen cardioembólico. La FA paroxística silente va unida a un sustrato anatómico patológico que el ecocardiograma puede detectar como dilatación y/o disfunción auricular. Sanchis y colaboradores<sup>78</sup> en algunos pacientes con ICr demuestran que la alteración de la función auricular (*strain* y fracción de eyección auricular) es similar a los pacientes con ictus cardioembólico, sugiriendo que se podrían beneficiar de una monitorización electrocardiográfica más prolongada. Pagola y cols.<sup>79</sup> en su estudio de pacientes con ICr encuentran un punto de corte de *strain* auricular de reservorio de 25,83% para predecir la FA. Asimismo, observan que sólo el 14% de los casos tenían dilatación auricular. Estos datos apoyan que la dilatación auricular es un marcador poco sensible de FA en este contexto. Estos autores demuestran que la disfunción auricular medida por *speckle tracking* es un marcador prometedor para detectar el sustrato auricular proarritmogénico en pacientes con ictus criptogénico.

## **1.7.2. INSUFICIENCIA CARDÍACA**

### **1.7.2.1. Epidemiología**

La insuficiencia cardíaca es una patología prevalente que conlleva una elevada morbimortalidad, pérdida de calidad de vida y gran consumo de recursos sanitarios<sup>80</sup>. En los países desarrollados, la prevalencia estimada de IC es del 1-2% de la población adulta; afectando 64,3 millones de personas en el mundo. Asimismo, la IC representa el 1-2% de las causas de ingreso hospitalario siendo el diagnóstico más común en

pacientes hospitalizados de edad > 65 años<sup>81</sup>. Con el envejecimiento de la población y la mejoría en el tratamiento de las enfermedades crónicas es esperable continuar con la tendencia al alza en su prevalencia.

### **1.7.2.2. La aurícula izquierda en el diagnóstico de la disfunción diastólica**

El estudio de la disnea de esfuerzo en el paciente ambulatorio sin signos de congestión es un reto para el clínico. En el algoritmo diagnóstico de la IC<sup>20</sup>, la historia clínica y la exploración física constituyen el pilar fundamental. Además, la confirmación o exclusión de ésta se complementa con la determinación analítica de niveles de péptidos natriuréticos: la fracción terminal del propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP). Una concentración plasmática dentro de límites normales, en un paciente sin recibir tratamiento, tiene un alto poder predictivo de exclusión de este síndrome. Por otra parte, la ecocardiografía es una exploración de primera línea en el estudio de IC, pues permite confirmar las alteraciones de la función ventricular, la posible etiología y orienta en su tratamiento. La integración de los datos clínicos y del NT-proBNP y/o del ecocardiograma permite confirmar o descartar el diagnóstico de la IC. También, se dispone de escalas que nos pueden ayudar como, por ejemplo, el score H2FPEF que cuantifica de 0 a 9 y una puntuación  $\geq 6$  es diagnóstica de IC preservada con una probabilidad  $\geq 90\%$ . Las variables incluidas en este score son: índice de masa corporal (IMC) > 30 (H), uso de  $\geq 2$  antihipertensivos (H), FA (F), hipertensión pulmonar definida como PAPs > 35mmHg (P), edad > 60 años (E) y una relación  $E/e' > 9$  (F)<sup>82</sup>.

En la actualidad, el diagnóstico de disfunción diastólica por ecocardiografía en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada (FEVI  $\geq 50\%$ ) requiere cumplir más de 2 de los cuatro criterios siguientes: 1) relación  $E/e' > 14$ , 2) velocidad  $e'$  septal < 7cm/s o  $e'$  lateral < 10cm/s; 3) velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea > 2.8m/s que supone presencia de hipertensión pulmonar; 4) volumen auricular

>34mL/m<sup>2</sup>. En los pacientes que únicamente cumplen 2 de los 4 criterios se consideran como función diastólica indeterminada y se requiere estudiar otros parámetros ecocardiográficos para evaluar si la función diastólica es normal (por ejemplo, el flujo de venas pulmonares, duración onda A, ...) <sup>83</sup>.

La dilatación auricular se asocia a la disfunción diastólica. No obstante, el aumento del volumen auricular no es específico de esta entidad y también se presenta en otras patologías como la HTA, las valvulopatías o la FA. La disfunción diastólica, sobre todo en sus etapas iniciales, puede no presentar dilatación auricular pero sí detectar disfunción auricular medida por *speckle tracking* <sup>84</sup>.

En consecuencia, distintos estudios han remarcado la relevancia de evaluar la función auricular <sup>85</sup> que aporta valor diagnóstico añadido al volumen y permite graduar la gravedad de la disfunción diastólica (figura 17) <sup>86</sup>. Morries y cols. <sup>87</sup> demuestran que la alteración de la función de reservorio cuantificada como *strain* longitudinal < 23% aumenta la tasa de diagnóstico de disfunción diastólica del 13,5% al 23,4% (p < 0,01). Asimismo, este mismo estudio muestra una relación entre la reducción del *strain* auricular con una peor clase funcional New York Heart Association (NYHA) y un mayor riesgo de ingreso por IC a los 2 años [OR: 6,6; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 2,6-16,6; p < 0,01].

Potter y cols. <sup>88</sup> evidencian que la fase reservorio con *strain* < 24% en pacientes asintomáticos y edad media 70 años, se asocia al desarrollo de insuficiencia cardíaca a 2 años (HR: 2,9 IC 95%: 1,25-6,79; p = 0,049). En este estudio, si se substituye el volumen auricular por el *strain* auricular, se mejora el diagnóstico de disfunción diastólica en un 75% los casos (C-statistic = 0,76), siendo todos los casos de diástole indeterminada reclasificados a función diastólica normal.



Santos y cols.<sup>89</sup> encuentran diferencias significativas en los valores de *strain* auricular en pacientes con IC con FEVI preservada respecto a controles sin IC (24,6% vs 39,2%,  $p < 0,001$ ) independiente del tamaño auricular o del antecedente de FA. También, Sanchis y cols.<sup>90</sup> en pacientes ambulatorios en estudio de disnea, el *strain* auricular reducido permitió diferenciar aquellos pacientes que desarrollaban IC clínica de los que no. En esta línea, Reddy y cols.<sup>91</sup> demuestran que el *strain* en fase reservorio es el parámetro que mejor discrimina la IC preservada respecto a la disnea no cardiológica (AUC 0,719;  $p < 0,0001$ ) comparado con la dilatación auricular o la relación E/e'.

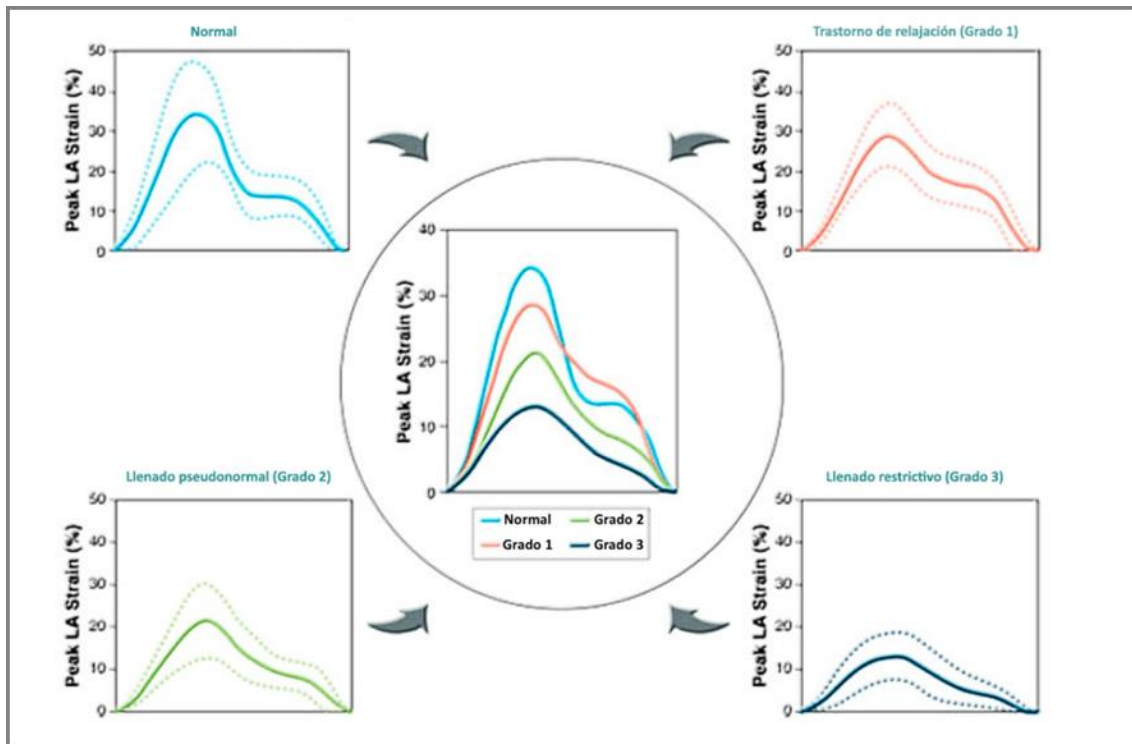


Figura 17. Curvas de strain auricular en subgrupo de pacientes normales, con disfunción diastólica grado 1 (trastorno de relajación), grado 2 (llenado pseudonormal), grado 3 (llenado restrictivo). La línea continua muestra la media de valores y la línea de puntos la desviación estándar. El panel central presenta sobreposición de los cuatro subgrupos mostrando valor inferior de strain a mayor grado de disfunción diastólica. Reproducción de referencia bibliográfica 86.

En resumen, estos datos sugieren en el futuro la posibilidad que el estudio del *strain* auricular (fase reservorio) sea un parámetro clave en el diagnóstico de la función diastólica.

### **1.7.2.3. La aurícula izquierda en la insuficiencia cardíaca preservada y deprimida**

El ecocardiograma es una prueba esencial en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. Las guías de práctica clínica clasifican la insuficiencia cardíaca en tres grupos según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo: IC FEVI reducida  $\leq 40\%$  (ICFEr), IC FEVI levemente reducida 41-49% (ICFEIr), IC FEVI preservada  $\geq 50\%$  (ICFEp). Un aspecto importante de la clasificación es que el grupo de ICFEr concentra la evidencia científica en mejoría de la morbimortalidad con los tratamientos farmacológicos actuales. También, otro carácter diferencial es que la ICFEp es el único grupo que requiere como criterio diagnóstico añadido a los signos y síntomas clínicos, objetivar afectación estructural o funcional cardíaca que incluye: hipertrofia ventricular izquierda, relación  $E/e' > 9$  o dilatación auricular. Los valores de corte para considerar dilatación auricular son el volumen auricular indexado  $> 34\text{mL/m}^2$  en ritmo sinusal y  $> 40\text{mL/m}^2$  en FA<sup>20</sup>.

En la historia natural de la IC, la función contráctil auricular (fase sistólica auricular) se comporta con respuesta bifásica: en estadios iniciales aumenta como respuesta compensadora a la reducción del llenado ventricular precoz, mientras que en estadios avanzados se reduce por deterioro progresivo de las propiedades contráctiles. La función auricular de reservorio (fase diastólica auricular) se reduce progresivamente con la evolución de la IC y este deterioro se asocia a paroxismos de FA y en fases finales evoluciona a FA permanente<sup>92</sup>.

La disfunción auricular con reducción de la función de reservorio medida por *speckle tracking* 2D se ha documentado en todos los fenotipos de IC. La disminución del *strain* confiere a la IC peor pronóstico; con mayor tasa de muerte cardiovascular, hospitalización por IC o muerte súbita recuperada, tanto en ICfEp<sup>93</sup> como ICfEr<sup>94</sup>. No obstante, los valores de corte son heterogéneos i requieren de más estudios.

A demás del valor diagnóstico del *strain*, también se ha demostrado que éste se correlaciona con el grado de la clase funcional en test de ejercicio cardiopulmonar<sup>95</sup> y es incluso mejor predictor de la elevación de presiones de llenado (presión capilar pulmonar > 18mmHg) respecto al clásico parámetro de la relación E/e'<sup>96</sup>.

La insuficiencia cardíaca aguda se define como síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca de inicio rápido o gradual, la severidad de la cuál conlleva que el paciente requiera de una atención médica urgente en un servicio de urgencias o ingreso hospitalario. Implica iniciar o intensificar el tratamiento, que incluye el uso de diurético endovenoso. El debut de IC se asocia con mayor mortalidad hospitalaria<sup>97</sup>, pero menor tasa de mortalidad al alta y de reingreso hospitalario que la IC crónica descompensada<sup>98</sup>.

Park y cols.<sup>99</sup> en una gran cohorte de IC aguda, en un estudio retrospectivo, demuestra que la función auricular de reservorio (PALS) es un marcador pronóstico independientemente del fenotipo (ICfEr, ICfElr, ICfEp) con mayor riesgo de mortalidad global y de hospitalización por IC (HR 0,984; IC 95%: 0,971- 0,996; p = 0,008). En análisis posterior de subgrupos se alcanzó significación estadística en ritmo sinusal pero no en fibrilación auricular.

En conclusión, la ecocardiografía es la exploración de elección para la evaluación de la aurícula izquierda. Las nuevas técnicas ecocardiográficas como la deformación miocárdica o el *speckle tracking* y el eco-3D nos ofrecen la oportunidad de conocer mejor la anatomía y la mecánica auricular. Su aplicabilidad actual se centra como técnica de investigación, pero su mejor conocimiento hacer prever, en un futuro no muy lejano, su aplicabilidad en la práctica clínica.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La evaluación de la aurícula izquierda a nivel clínico se basa en el ecocardiograma, pero su estudio se limita a la valoración estática del tamaño auricular con su parámetro por excelencia del volumen auricular indexado. A diferencia, la valoración funcional sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo es parte básica de un cualquier estudio ecocardiográfico e incluso, recientemente se está generalizando el uso del *speckle tracking* 2D en el estudio de distintas enfermedades. Ejemplos del estudio del *strain* ventricular son la valoración del daño miocárdico subclínico por fármacos cardiotóxicos, la caracterización de la hipertrofia ventricular, el daño miocárdico en las valvulopatías severas asintomáticas o el diagnóstico de la miocarditis aguda. Contrariamente, el estudio de la función auricular a nivel clínico es anecdótico y actualmente está limitado al campo de la investigación.

Estudios previos han demostrado que una proporción de ictus catalogados de criptogénicos son en realidad de origen cardioembólico por FA silente paroxística no diagnosticada. Por otra parte, el remodelado auricular patológico es el sustrato de esta arritmia y se detecta por ecocardiograma con aumento del tamaño auricular y/o deterioro de la función auricular medida por *speckle tracking* y FEAI. Consecuentemente, el ecocardiograma permite evaluar la afectación estructural y/o funcional de la aurícula izquierda que se puede asociar a FA oculta en el ictus criptogénico.

La disfunción auricular es parte de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca tanto preservada como deprimida que incluye distintos aspectos: fallo de la contractilidad miocárdica auricular, la pérdida de la adaptación al incremento de presión con transmisión retrógrada a venas pulmonares, la presencia de alteraciones

neurohormonales (péptidos natriuréticos, sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema simpático) y en fases avanzadas la fibrilación auricular.

Puesto que la función principal de la AI es modular el llenado del ventrículo izquierdo, además del tamaño, el estudio de la función de la AI proporciona una estimación de los cambios adaptativos y estructurales en respuesta a distintas patologías. Actualmente, se dispone de técnicas de imagen, entre las que destaca el *speckle tracking*, que permiten una valoración funcional de la aurícula. Es por estos motivos que, en esta tesis se evalúa el estudio de la función auricular por ecocardiografía en la práctica clínica diaria de pacientes hospitalizados por ictus criptogénico e insuficiencia cardíaca aguda.

### 3. HIPÓTESIS

- La disfunción auricular izquierda estudiada mediante ecocardiografía con *speckle tracking* se relaciona con la fibrilación auricular silente en el ictus criptogénico.
- La disfunción auricular izquierda evaluada con ecocardiografía con *speckle tracking* se relaciona con una mayor morbimortalidad en la insuficiencia cardiaca aguda.

## 4. OBJETIVOS

### Objetivo principal:

Estudio de la función auricular izquierda en el ictus criptogénico y en la insuficiencia cardíaca aguda mediante la ecocardiografía con *speckle tracking*.

### Objetivos secundarios:

- 1) Evaluación de la aurícula izquierda en el ictus criptogénico mediante la ecocardiografía con *speckle tracking* en relación a la detección de fibrilación auricular silente con monitorización cardíaca continua (Holter insertable) durante el primer año después de un ictus criptogénico.
- 2) Evaluación de la aurícula izquierda mediante el ecocardiograma con *speckle tracking* como signo pronóstico en la insuficiencia cardíaca aguda a largo plazo.



## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1. PROYECTO 1: Evaluación de la aurícula izquierda por ecocardiografía con *speckle tracking* en ictus criptogénico: en búsqueda de la fibrilación auricular silente

El objetivo del estudio fue evaluar la anatomía y función auricular izquierda por ecocardiografía con *speckle tracking* para la detección de FA silente en el ICr con la implantación de Holter insertable.

Se incluyeron de forma prospectiva a pacientes mayores de 50 años, ingresados en la Unidad de ictus del Servicio de Neurología del Hospital del Mar de Barcelona, entre octubre del 2013 y septiembre del 2016. Se seleccionaron los ictus que según los criterios SSS-TOAST eran criptogénicos. Se excluyeron a los pacientes con contraindicación de tratamiento anticoagulante o indicación del mismo por otros motivos, los que la expectativa de vida fuese inferior a un año y los que presentaron comorbilidades graves o ictus invalidantes (escala Rankin modificada > 4).

El diagnóstico del ictus criptogénico (ICr) se realizó de acuerdo con las guías de práctica clínica<sup>100</sup> cuando la resonancia magnética o el TC craneales mostraron un infarto no lacunar y se descartaron lesiones de arterias cerebrales extra o intracraneales y cardiopatía cardioembólica diagnosticada por ecocardiograma Doppler. Para ello, se les realizó un estudio completo que incluyó: ecocardiograma, ECG de 12 derivaciones, TC/RM cerebral, monitorización electrocardiográfica continua 48 horas en la unidad de ictus, estudio vascular de troncos supraaórticos (eco-Doppler, angio-TC, angio-RM y/o angiografía) y en casos seleccionados estudio de trombofilia.

## **Análisis ecocardiográfico de la anatomía y la función auriculares**

Se realizó el ecocardiograma transtorácico 2D/3D con equipo General Electric Vivid E9 (GE Healthcare Vingmed, Trodheim) que incluyó la valoración anatómica y funcional de la AI. La adquisición 3D multilatido se ajustó al tiempo de apnea respiratoria y a la frecuencia cardíaca (> 20 volumen/s). Para la obtención de imágenes para *strain* se realizó optimización de *frame rate* de acuerdo a la frecuencia cardíaca (50-100 fotogramas/s). Las imágenes fueron almacenadas para su posterior análisis “*off-line*” en la estación de trabajo EchoPAC v201.

El tamaño auricular fue valorado según las recomendaciones para la cuantificación de cámaras cardíacas<sup>52</sup> por distintos métodos: el diámetro anteroposterior, el área biplanar, el volumen 2D biplanar (planos apicales 4C y 2C con método área-longitud) y el volumen tridimensional. Para el análisis 3D se adaptó el Software de General Electric para el estudio del ventrículo izquierdo. Se definió dilatación auricular como el volumen 2D indexado > 34 mL/m<sup>2</sup>.

El estudio de la función auricular incluyó la fracción de eyección auricular izquierda (FEAI) 2D/3D y la deformación miocárdica con *speckle tracking* 2D. El análisis de la FEAI 2D biplanar se utilizó la fórmula: volumen máximo–volumen mínimo/volumen máximo x 100. La FEAI 3D se calculó de forma semiautomática con ajuste manual al borde miocárdico auricular en imágenes triplanares (figura 18). Para el estudio del *strain* se utilizó la aplicación Q-analysis de GE, trazando manualmente el borde endocárdico en un único plano apical 4C con reducción del ancho de zona de interés (ROI = *region of interest*) para ajustar al grosor del miocardio auricular. Se valoró el *strain* longitudinal global sistólico máximo (PALS) que corresponde a la fase auricular de reservorio y el

*strain* de contracción auricular (PACS) correspondiente a la fase de bomba contráctil<sup>47</sup> (figura 19). Referencia para cálculo de *strain* 0 al final de la diástole tomando el inicio del complejo QRS en el electrocardiograma de superficie.

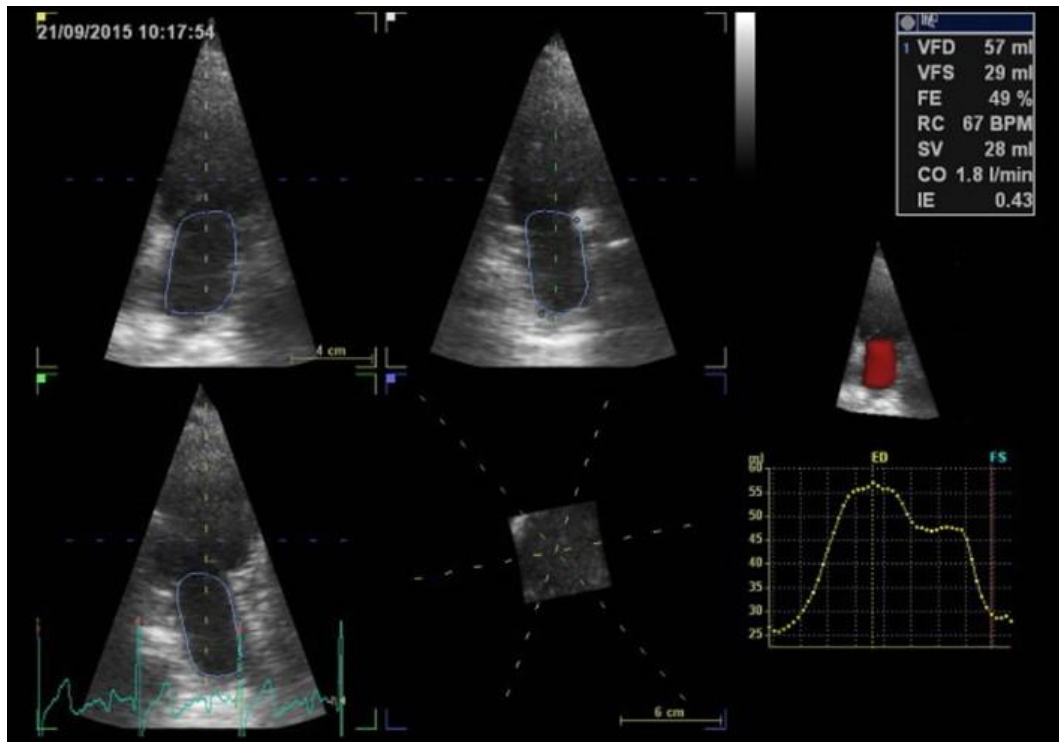


Figura 18. Análisis volumétrico 3D de la aurícula izquierda que muestra las imágenes triplanares apicales, curvas de volumen y reconstrucción del molde auricular 3D.

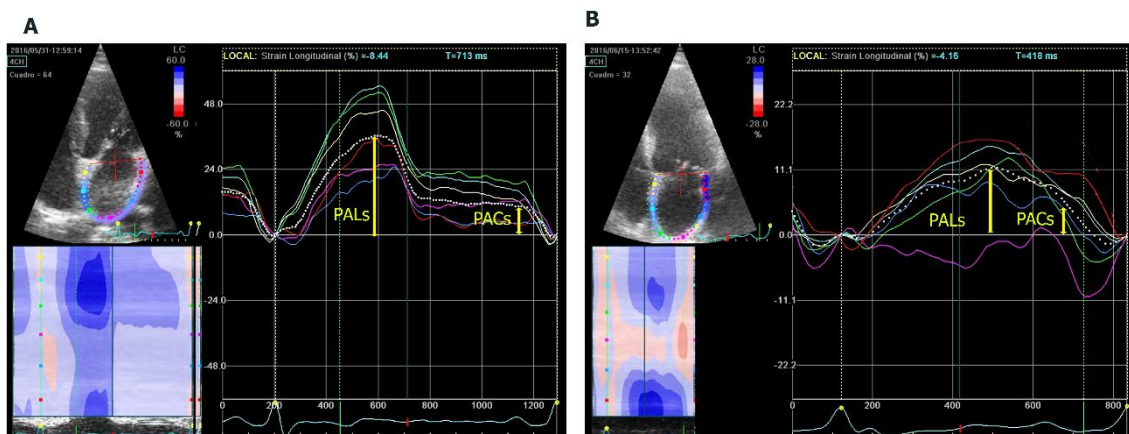


Figura 19. Análisis de deformación miocárdica auricular por ecocardiograma 2D con speckle tracking. A: plano apical 4-cámaras con *strain* longitudinal atrial normal en paciente sin documentación de FA y B: *strain* longitudinal atrial reducido en paciente con detección de FA.

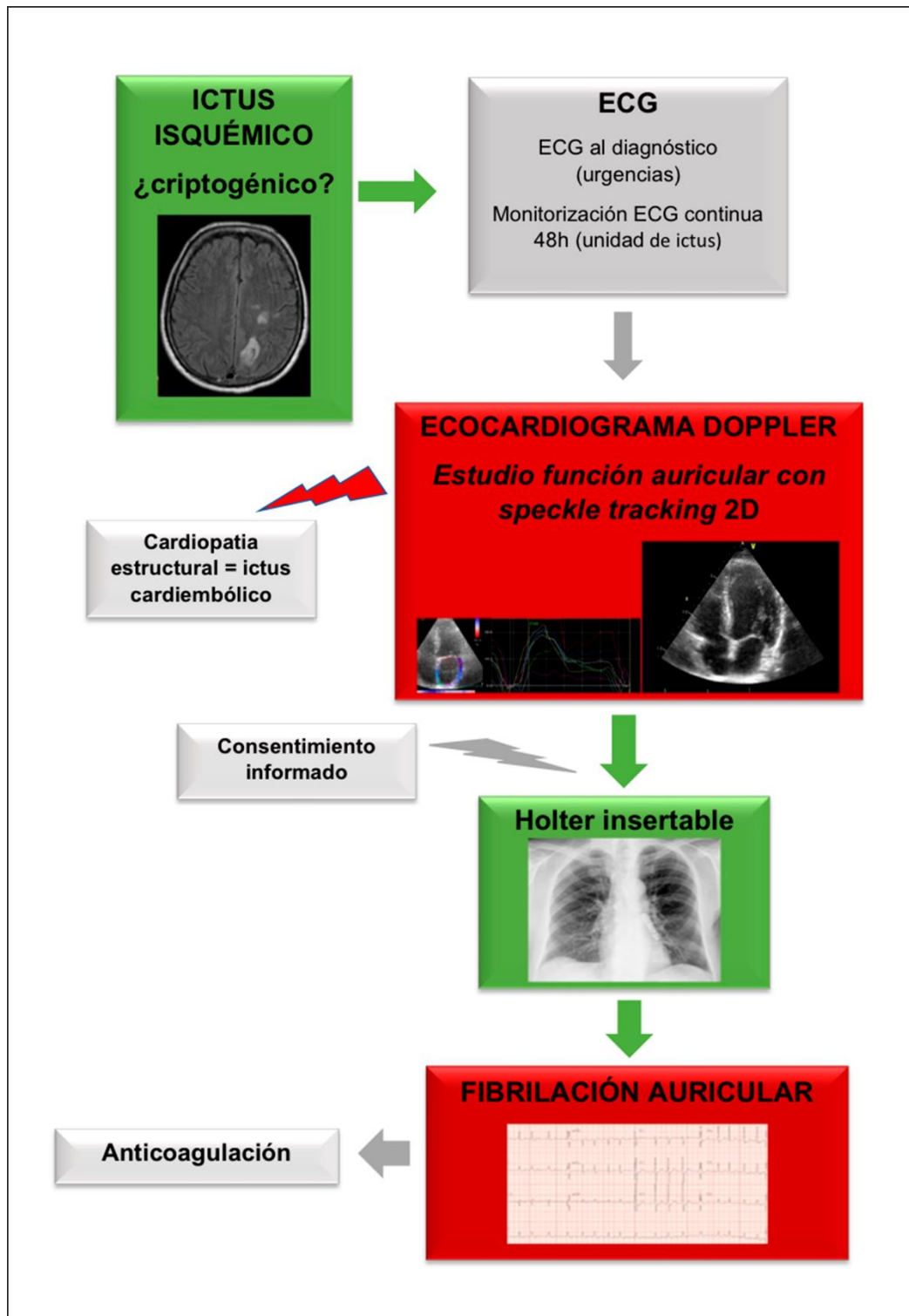
## **Holter Insertable**

A todos los pacientes se les implantó un Holter insertable previo al alta hospitalaria. Se definió la aparición de FA como un episodio de duración mínima  $\geq 1$  minuto en el primer año post-ictus para poder establecer una relación causal. El dispositivo utilizado fue el Biomonitor-2 (Biotronik®) que dispone de algoritmos específicos para la detección de FA, definida por una variabilidad de RR  $> 12,5\%$ . Se registraron asimismo los episodios de bradicardia ( $< 30$ lpm), asistolia ( $> 3$  segundos) y taquicardia ( $> 160$  lpm) así como eventos activados manualmente por el usuario en caso de tener síntomas. El dispositivo cardíaco insertable permite la lectura y obtención de datos diariamente a través de mensaje telemático al equipo tratante (Biotronik Home Monitoring, HM). La lectura e interpretación del registro se realizó por cardiólogos especializados en arritmias, sin conocimiento de los resultados ecocardiográficos.

## **Seguimiento clínico**

Se llevó a cabo un control en consultas externas de Neurología y Cardiología a los 3, 6 y 12 meses junto con un seguimiento diario telemático según algoritmos preestablecidos del Holter insertable. En caso de detección automática de FA por el dispositivo se procedió a comprobar el registro por cardiólogos especialistas en electrofisiología y una vez confirmada la presencia de FA se inició tratamiento anticoagulante. Del mismo modo, si en ECG de seguimiento del paciente con o sin síntomas se detectó FA, se empezó el tratamiento anticoagulante (figura 20).

El estudio siguió las directrices nacionales e internacionales (Declaración de Helsinki) y fue aprobado por el comité ético local CEIC-Parc de Salut Mar (código 2013/5055/I). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.



## **Análisis estadístico**

Se comprobó que las variables numéricas seguían una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilks y QQ-Plots y sus valores se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencia y porcentajes. Las diferencias entre los dos grupos, con y sin FA, se evaluaron utilizando el test de Ji-Cuadrado o la prueba de Fisher para las variables categóricas y la prueba de la T de Student para muestras independientes para las variables continuas.

Se llevó a cabo un análisis entre el volumen indexado obtenido por ecocardiografía 2D y 3D mediante el coeficiente de correlación de Pearson y se dibujaron gráficos de dispersión entre las variables 2D y 3D para ver si existían diferencias entre ambos métodos. También se examinó la concordancia entre ambas mediciones por el método de Bland-Altman y los coeficientes de correlación intraclass. La buena concordancia obtenida entre ambos, comportó la inclusión del volumen indexado 2D para evaluar el tamaño auricular en el análisis multivariado.

Se realizó un modelo de regresión logística multivariado ajustado por edad y sexo que incluyó las variables volumen auricular 2D indexado, FEAI, PALS y PACS con la finalidad de detectar la asociación entre ellas y la aparición de FA. De cada modelo se presenta el área bajo la curva (AUC) del análisis de *receiver operating characteristic* (ROC). Para obtener los mejores valores de corte que discriminaran a los pacientes con mayor probabilidad de presentar una FA, se utilizó el análisis de *bootstrapping* (con 1000 repeticiones) para cada una de las variables siguientes: volumen 2D indexado, FEAE, PALS, PACS, definido como la mediana de todos los puntos y los percentiles 2,5 y 97,5 como intervalo de confianza.

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el software estadístico R versión 3.4.2 (*R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

## **5.2. PROYECTO 2: Valor pronóstico de la función auricular izquierda por ecocardiografía con *speckle tracking* en insuficiencia cardíaca aguda a largo plazo**

### **Población a estudio**

El objetivo del estudio consistió en evaluar la importancia pronóstica de la función auricular izquierda mediante ecocardiografía con *speckle tracking* en la insuficiencia cardíaca aguda, respecto al primer reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y/o la mortalidad cardíaca.

Durante 12 meses, desde marzo del 2015 a abril del 2016, se incluyeron a pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en el servicio de Cardiología del Hospital del Mar. Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento clínico donde se valoró la variable compuesta de primer reingreso por insuficiencia cardíaca y/o mortalidad cardíaca.

Se definió insuficiencia cardíaca aguda como el inicio o empeoramiento de síntomas (disnea, edemas en extremidades inferiores y cansancio) y signos (ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares y edema periférico) en presencia de alteración anatómica y/o funcional cardíaca. En todos los casos implicó el inicio o la intensificación del tratamiento farmacológico previo, incluyendo diuréticos endovenosos, además de los procedimientos específicos según la cardiopatía de base. La IC aguda comprendió: la insuficiencia cardíaca de debut cuando consistió en la primera manifestación clínica

y la insuficiencia cardíaca crónica descompensada cuando hubo un empeoramiento de la enfermedad previamente diagnosticada.

Los criterios de inclusión fueron edad > 18 años y superar 5 días de ingreso hospitalario. Los criterios de exclusión fueron: valvulopatía severa o cardiopatía isquémica tributaria de intervencionismo o de tratamiento conservador, insuficiencia cardíaca avanzada en tratamiento paliativo, taponamiento cardíaco, hemorragia mayor durante la hospitalización (hemorragia cerebral o sangrado clínicamente relevante con caída de hemoglobina mayor de 5 g/dL), ventana ecocardiográfica deficiente y no firmar el consentimiento informado para participar en el estudio. Se definió la mortalidad cardíaca como el fallecimiento por insuficiencia cardíaca refractaria, shock cardiogénico, arritmias ventriculares o muerte súbita.

Se recogieron variables clínicas: demográficas (edad, sexo), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad definida como índice de masa corporal  $\geq 30$ ), etiología de la cardiopatía y las comorbilidades (ictus, vasculopatía periférica, enfermedad pulmonar crónica que requiera tratamiento broncodilatador e insuficiencia renal crónica definida como filtrado glomerular  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ). Como variables analíticas de interés se determinaron: NT-proBNP, filtrado glomerular (FG) y hemoglobina (Hb).

El estudio siguió las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, declaración de Helsinki) y la normativa legal de confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales-LOPD) y fue aprobado por el comité ético local CEIC-Parc de Salut Mar. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.



## **Ecocardiograma Doppler**

Se realizó de forma sistemática a todos los pacientes un ecocardiograma Doppler transtorácico con equipo General Electric Vivid E9 (GE Healthcare Vingmed, Trodheim) que incluyó la valoración anatómica y funcional de la AI según las recomendaciones para cuantificación de cámaras cardíacas<sup>52</sup>. Las imágenes fueron almacenadas para posterior análisis “*off-line*” en estación de trabajo EchoPAC v201. La adquisición de imágenes se realizó por cardiólogos con experiencia en ecocardiografía.

El estudio de la función ventricular izquierda incluyó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por método Simpson biplanar en planos apicales 4 y 2-cámaras y se clasificó el fenotipo de la IC según las últimas guías de práctica clínica<sup>20</sup>: fracción de eyección reducida si FEVI  $\leq 40\%$ , FE levemente reducida si FEVI 41-49%, FE preservada si FEVI  $\geq 50\%$ . También se registró la relación E/e' dividiendo la onda E del flujo transmitral respecto a la onda e' del Doppler tisular a nivel del anillo mitral lateral que permite estimar las presiones de llenado ventricular de forma no invasiva.

El tamaño auricular fue valorado por los siguientes métodos: diámetro anteroposterior, área biplanar y volumen 2D biplanar en planos apicales 4 y 2 cámaras con método área-longitud.

### **Evaluación de la función auricular por ecocardiografía**

El estudio de la función auricular comprendió la fracción de eyección de la aurícula izquierda y la deformación miocárdica con *speckle tracking* 2D. La FEAI biplanar se calculó según la fórmula: volumen máximo-volumen mínimo/volumen máximo x 100. El estudio de la deformación miocárdica se llevó a cabo a partir de la ecocardiografía bidimensional utilizando *speckle tracking*. La obtención de imágenes para *strain* se realizó con optimización de *frame rate* de acuerdo a la frecuencia cardíaca (60-90

fotogramas/s). El análisis de *strain* se realizó con la aplicación *Q-analysis* de GE, trazando manualmente el borde endocárdico en dos planos apicales (4-cámaras y 2-cámaras) con ajuste del ancho de zona de interés (ROI = *region of interest*) al grosor del miocardio auricular. Con el promedio de las curvas de *strain* de todos los segmentos de 4 y 2 cámaras, se valoró el *strain* longitudinal global sistólico máximo (PALS) que corresponde a la fase auricular de reservorio (figura 21). Puesto que se incluyeron pacientes en ritmo sinusal y en fibrilación auricular, para hacer una muestra uniforme no se valoró el *strain* de contracción auricular (PACS) correspondiente a la fase de bomba contráctil que no está presente en casos de fibrilación auricular. El punto de referencia para el cálculo de *strain* 0 se llevó a cabo al final de la diástole tomando el inicio del complejo QRS en el electrocardiograma de superficie.

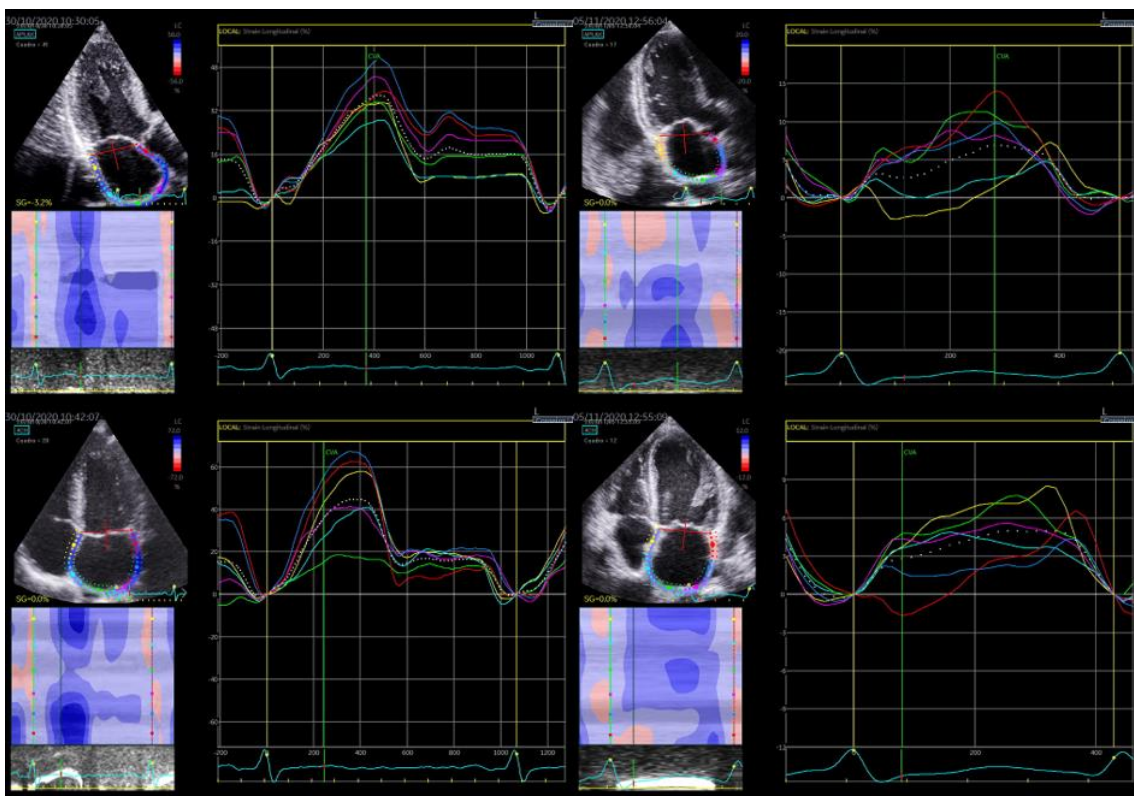


Figura 21. *Strain* longitudinal auricular en planos apicales 3-cámaras y 4-cámaras. Las imágenes de la derecha corresponden a un paciente con IC y peor función auricular que las imágenes de la izquierda.

## **Seguimiento clínico**

Se realizó un seguimiento clínico presencial a 1 y 12 meses del ingreso hospitalario, a parte del control estándar según el criterio clínico habitual. Posteriormente se continuó el seguimiento de forma telemática mediante la historia clínica compartida y, en aquellos pacientes que se trasladaron fuera de la comunidad autónoma de Cataluña, por contacto telefónico.

## **Análisis estadístico**

Las variables numéricas se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar o la mediana [intervalo intercuartílico], en función de que la distribución de los datos fuese normal o no, evaluada mediante gráficos Q-Q de normalidad. Las variables categóricas se expresaron en forma de número absoluto y porcentaje. La fase de reservorio auricular (PALS) y la FEAI incluyó el promedio de la suma de los planos apicales 4 y 2 cámaras; ambos parámetros se dividieron en terciles. Para estas variables se obtuvieron las curvas de riesgos de tiempo con la variable clínica compuesta de primer reingreso y/o mortalidad cardíaca mediante las curvas de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de rangos logarítmicos (*log-rank test*).

Las diferencias entre los tres grupos en las variables categóricas se evaluaron mediante el test de Ji-Cuadrado de Pearson o la prueba de Fisher, cuando fue necesario. Para las variables numéricas se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) y en caso de diferencias significativas se realizó la prueba de Turkey o de Kruskal-Wallis y entre dos grupos independientes con el test de la U de Mann-Whitney, si la variable no seguía una distribución normal. Se realizó una transformación logarítmica para lograr una distribución normal para la variable sesgada de NT-proBNP.

Para evaluar la asociación entre el *strain* auricular (PALS) o la FEAI con la variable compuesta de tiempo hasta el primer reingreso y/o mortalidad cardíaca; se llevó a cabo modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los modelos se ajustaron respecto a los factores de confusión asociados con el pronóstico de la variable compuesta que incluyeron además de la edad y el sexo: la IC descompensada, el ritmo cardíaco, el volumen auricular indexado, la relación E/e' y la FEVI. Las variables con multicolinealidad con otras fueron excluidas del análisis. Los resultados se presentan como *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Con el objetivo de determinar la relación entre el *strain* auricular y las variables ecocardiográficas se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman.

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa SPSS versión 22.0 (SPSS, Chicago, IL) para Windows.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. PROYECTO 1: Evaluación de la aurícula izquierda por ecocardiografía con *speckle tracking* en ictus criptogénico: en búsqueda de la fibrilación auricular silente

#### Características demográficas y detección de fibrilación auricular

Durante el periodo de inclusión ingresaron por ictus isquémico 530 pacientes entre 50 y 89 años. Durante el ingreso hospitalario se realizó un estudio exhaustivo con exploraciones complementarias para evaluar la etiología del ictus. Posteriormente, se incluyeron consecutivamente a 80 pacientes, de los que se excluyeron 5: 1 por aterosclerosis aórtica complicada, 2 por diagnóstico de cardiopatía estructural y 2 por negativa a la implantación del Holter insertable. El grupo de estudio final estuvo constituido por 75 pacientes con ICr con una edad media de  $76 \pm 9$  años (56% varones).

La FA se detectó en 37 (49%) pacientes durante el seguimiento. El diagnóstico de FA se produjo durante los 3 meses tras el ictus en 16 casos (21%), de los 3 a los 6 meses en 11 (15%) y de 6 a 12 meses en los 10 restantes (13%). Inicialmente la FA fue paroxística y durante el seguimiento se documentaron recurrencias de FA en 20 pacientes (duración variable entre 2 minutos hasta 3 horas) y en 11 casos la FA progresó a persistente.

No se observaron diferencias significativas en las características demográficas ni en los factores de riesgo entre los pacientes con y sin FA, a excepción de una edad más avanzada en grupo con FA (78 vs. 73 años;  $p = 0,047$ ) (tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas y variables ecocardiográficas en pacientes sin y con detección de fibrilación auricular.**

	No FA (N= 38)	FA (N=37)	p
Edad (años $\pm$ DS)	73,4 $\pm$ 9,7	77,6 $\pm$ 8,3	0,047
Sexo masculino (n,%)	23 (60,5%)	19 (51,4%)	0,57
Hipertensión arterial (n,%)	29 (76,3%)	28 (75,7%)	1
Diabetes mellitus (n,%)	8 (21,1%)	9 (24,3%)	0,95
Dislipemia (n,%)	21 (55,3%)	19 (51,4%)	0,914
IMC (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ DS)	27 $\pm$ 4,14	28,1 $\pm$ 5,08	0,31
Filtrado glomerular < 60mL/min/1,73m <sup>2</sup> (n, %)	76,4 $\pm$ 22,2	70,3 $\pm$ 26,2	0,286
Enfermedad coronaria (n,%)	1 (2,63%)	3 (8,11%)	0,358
Neuropatía (n,%)	5 (13,2%)	4 (10,8%)	1
Antecedente ictus (n,%)	6 (15,8%)	7 (18,9%)	0,958
CHA2DS2-VASc score ( $\pm$ DS)	4,79 $\pm$ 1,43	5,22 $\pm$ 1,20	0,167
<b>Ecocardiograma</b>			
FEVI (% $\pm$ DS)	63,2 $\pm$ 3,85	63,2 $\pm$ 2,83	0,996
Masa VI (g $\pm$ DS)	172 $\pm$ 39,5	173 $\pm$ 56,3	0,924
Masa VI indexada (g/m <sup>2</sup> )	96,9 $\pm$ 19,6	98,1 $\pm$ 29,1	0,827
Diámetro AI (mm $\pm$ DS)	35 $\pm$ 4,03	38,5 $\pm$ 4,82	<0,001
Área AI (cm <sup>2</sup> $\pm$ DS)	16,8 $\pm$ 2,55	19,8 $\pm$ 3,58	<0,001
Volumen AI 2D (ml $\pm$ DS)	47,9 $\pm$ 12,5	60,8 $\pm$ 16,2	<0,001
Volumen 2D AI index (mL/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 6,49	34,7 $\pm$ 9,77	<0,001
Dilatación AI (>34mL/m <sup>2</sup> )	5 (13%)	17 (46%)	
Volumen AI normal	33 (87%)	20 (54%)	0,002
FEAI 2D (% $\pm$ DS)	60,6 $\pm$ 5,2	46,8 $\pm$ 11,5	<0,001
PALS (% $\pm$ DS)	29,5 $\pm$ 7,24	19,6 $\pm$ 5,73	<0,001
PACS (% $\pm$ DS)	16,5 $\pm$ 6	8,99 $\pm$ 3,92	<0,001

VI: ventrículo izquierdo IMC: índice de masa corporal FG: filtrado glomerular FE: fracción de eyección AI: aurícula izquierda Index: indexado

Los pacientes diagnosticados de FA recibieron tratamiento anticoagulante sin presentar ningún evento neurológico en seguimiento. Por otro lado, el grupo de pacientes en ritmo sinusal durante los 12 meses post-ictus, sólo en un caso requirió de reingreso por ictus junto al debut de FA paroxística a los 13 meses.

### **Características de la aurícula izquierda y detección de fibrilación auricular**

En el análisis univariado, el área biplanar, el diámetro anteroposterior y el volumen auricular 2D/3D fueron superiores en el grupo de pacientes con FA en comparación con el grupo sin FA ( $p < 0,001$ ). Asimismo, el grupo de pacientes con FA mostró alteración de la contractilidad auricular con peor FEAI ( $46,8 \pm 11,5\%$  vs.  $60,6 \pm 5,2\%$ ;  $p < 0,001$ ) y reducción de la función de reservorio (PALS:  $19,6 \pm 5,7\%$  vs.  $29,5 \pm 7,2\%$ ;  $p < 0,001$ ) y de la función de bomba contráctil (PACS:  $8,9 \pm 3,9\%$  vs.  $16,5 \pm 6\%$ ;  $p < 0,001$ ) (tabla 1).

La comparación entre el volumen máximo 3D y el obtenido por método biplanar 2D mostró valores inferiores en el 2D respecto al 3D, pero con buena correlación ( $r = 0,893$ ) que se confirmó en el análisis de *Bland-Altman* entre ambos métodos de medición. Igualmente, la comparación de la FEAI obtenida por 2D y 3D mostró una ligera disminución en los valores de 2D respecto al 3D, pero demostró una elevada correlación ( $r = 0,918$ ) que se confirmó con el análisis de *Bland-Altman* (figura 22). Dada la buena correlación entre ambos métodos de medida y la mayor generalización de la ecocardiografía 2D, los análisis posteriores se llevaron a cabo con el volumen 2D indexado.

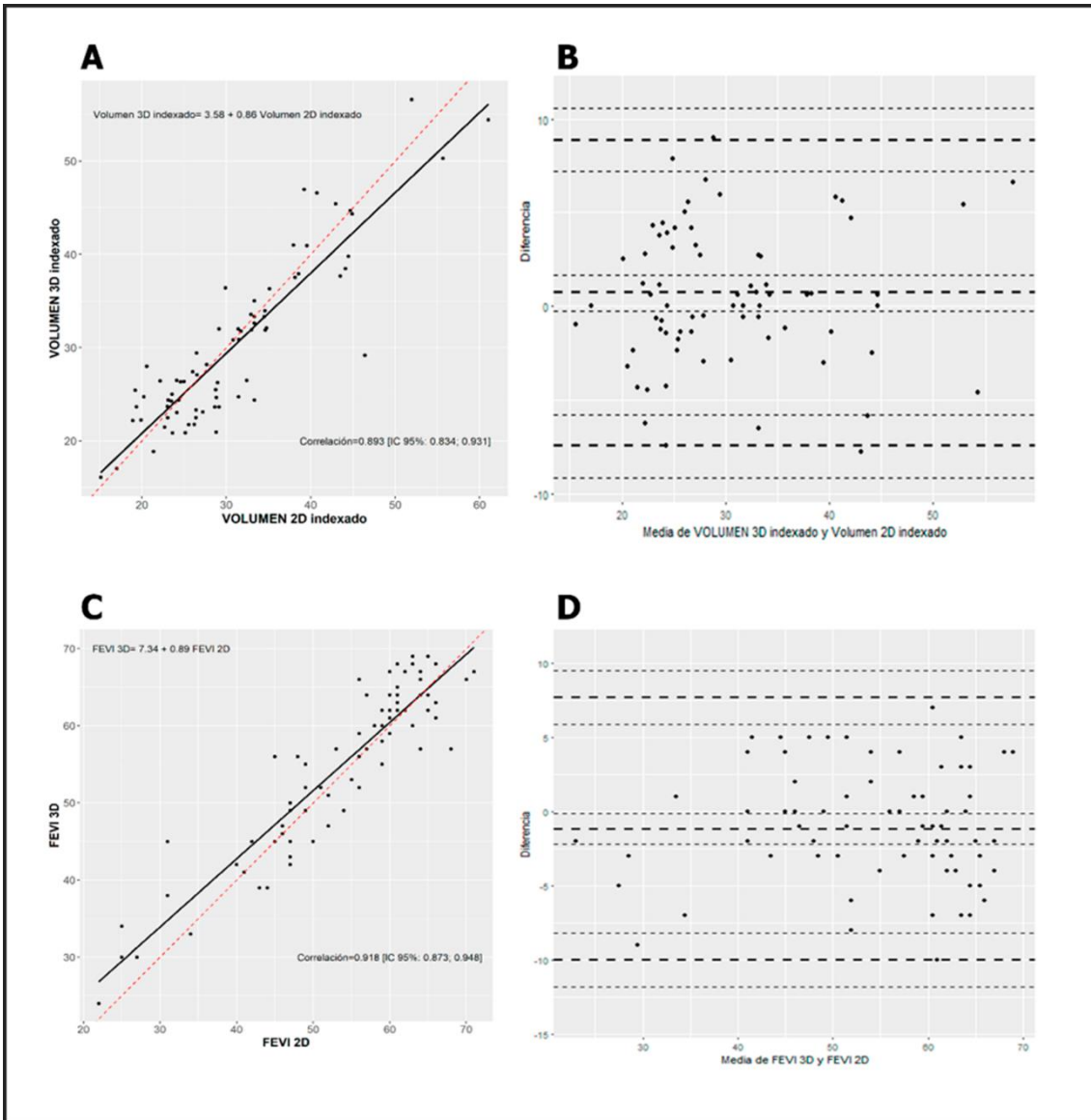


Figura 22. Comparación entre los valores de volumen y FEAI por 3D y 2D mediante el coeficiente de correlación (A y C) y los gráficos de Bland-Altman (B y D).

El análisis de regresión logística multivariado ajustado por edad y sexo (tabla 2) mostró que el volumen 2D auricular indexado o la FEAI, así como la función de reservorio (PALS) o la contracción auricular (PACS) estuvieron asociados con la detección de FA en pacientes que han presentado un ICr. Asimismo, las curvas ROC de estos parámetros ecocardiográficos mostraron una buena sensibilidad y especificidad para la detección de FA (figura 23).



**Tabla 2. Modelos de análisis de regresión logística multivariado para la detección de fibrilación auricular después de un ictus criptogénico.**

	OR	IC 95%	P
<b>Modelo 1</b>			
Edad	1,04	0,98 – 1,11	0,216
Sexo masculino	1,40	0,47 – 4,15	0,546
Volumen AI index	1,13	1,05 – 1,21	0,001
<b>Modelo 2</b>			
Edad	1,04	0,96 – 1,12	0,342
Sexo masculino	0,63	0,16 – 2,41	0,627
FEAI	0,80	0,72 – 0,89	<0,001
<b>Modelo 3</b>			
Edad	1,01	0,94 – 1,09	0,783
Sexo masculino	1,90	0,47 – 7,71	0,370
PALS	0,80	0,71 – 0,84	<0,001
Volumen AI index	1,12	1,02-1,23	0,013
<b>Modelo 4</b>			
Edad	1,05	0,97 – 1,13	0,223
Sexo masculino	1,69	0,44 – 6,48	0,446
PACS	0,72	0,59 – 0,87	0,001
Volumen AI index	1,10	1,00 – 1,20	0,057

*AI: aurícula izquierda index: indexado*

*FEAI: fracción de eyección auricular izquierda*

*PALS: strain longitudinal auricular pico*

*PACS: strain de contracción auricular pico*

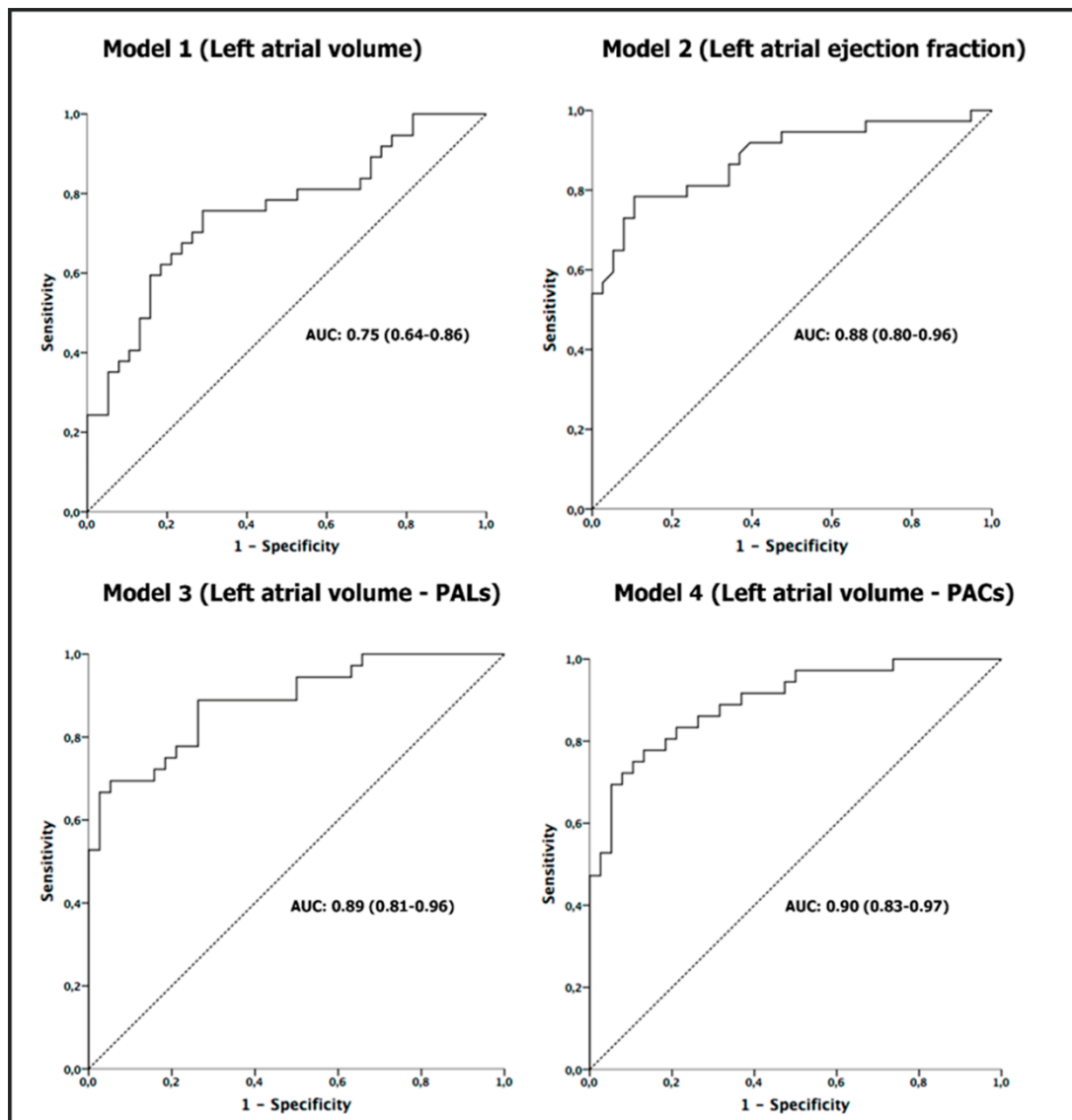


Figura 23. Análisis de las curvas ROC (receiver-operating characteristic) para predicción de FA silente en todos los pacientes tras un ictus criptogénico

Mediante el método de *bootstrapping* se obtuvieron los puntos de corte asociados a la aparición de FA (figura 24). Estos valores fueron los siguientes: la FEAI < 55%, el PALS < 21,4% y el PACS < 12,9%.

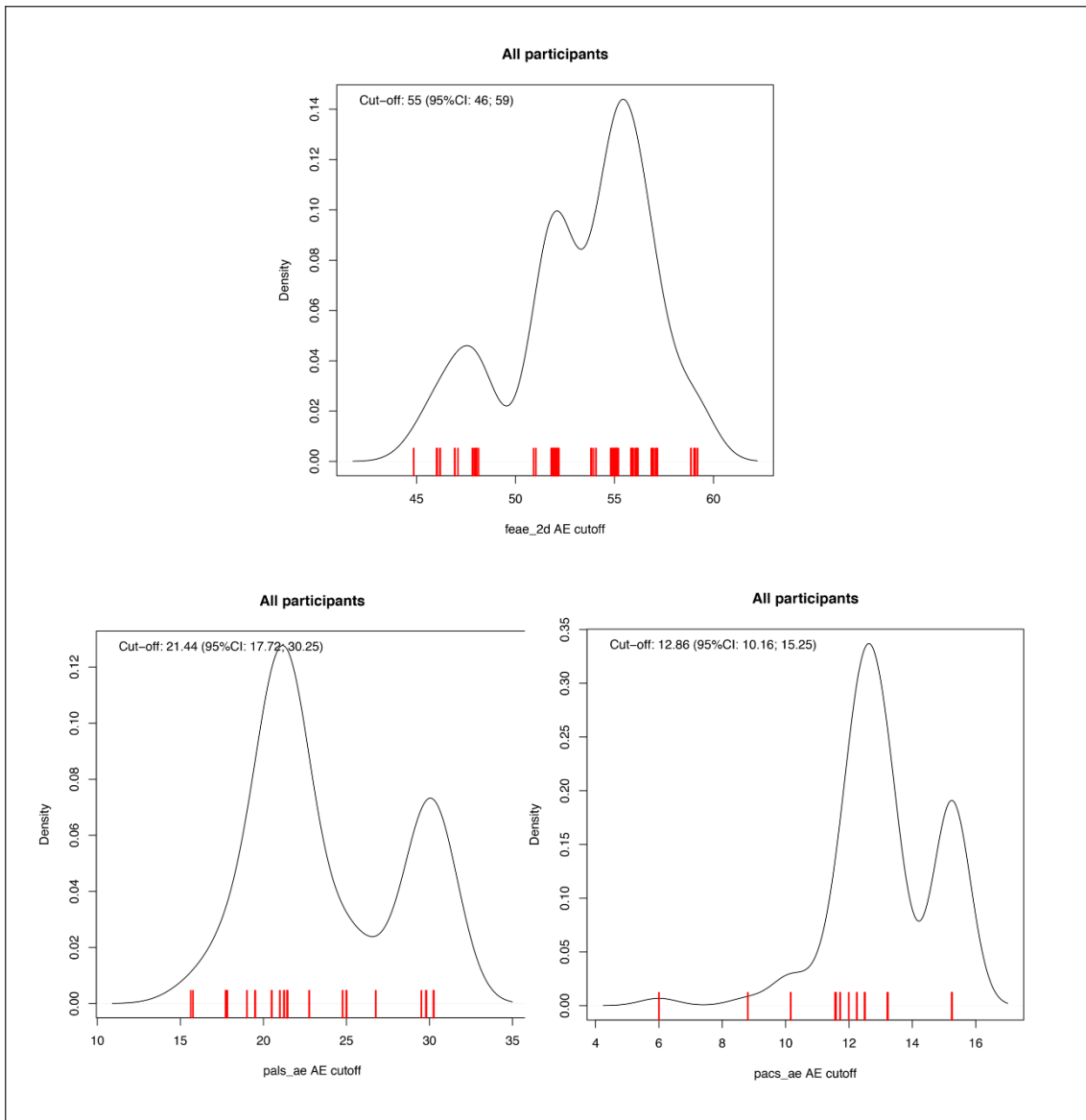


Figura 24. Análisis de bootstrapping de las variables ecocardiográficas. Indexed 2D volumen: volumen auricular 2D indexado. 2D FEAE: fracción de eyección auricular 2D. PALS: strain longitudinal atrial pico. PACS: strain de contracción atrial pico.

### Carga de fibrilación auricular en aurículas con o sin dilatación

Como se muestra en la figura 25, 22 de los 75 (29%) pacientes presentaron dilatación auricular, y en 17 (77%) de ellos se detectó FA: paroxística en 10 y la FA evolucionó a persistente en 7. A demás, en 53 pacientes con volumen auricular normal, también se diagnosticó FA en 20 (38%). A pesar de un tamaño auricular normal, se documentó

disfunción auricular por *strain* o por FEAI en 29 pacientes y en 18 (62%) de ellos se encontró FA: 14 casos paroxística y 4 persistente. Por el contrario, en 24 pacientes con función y tamaño auriculares normales, tan sólo se detectó FA en 2 (8%;  $p < 0,001$ ) casos, ambos de tipo paroxístico.

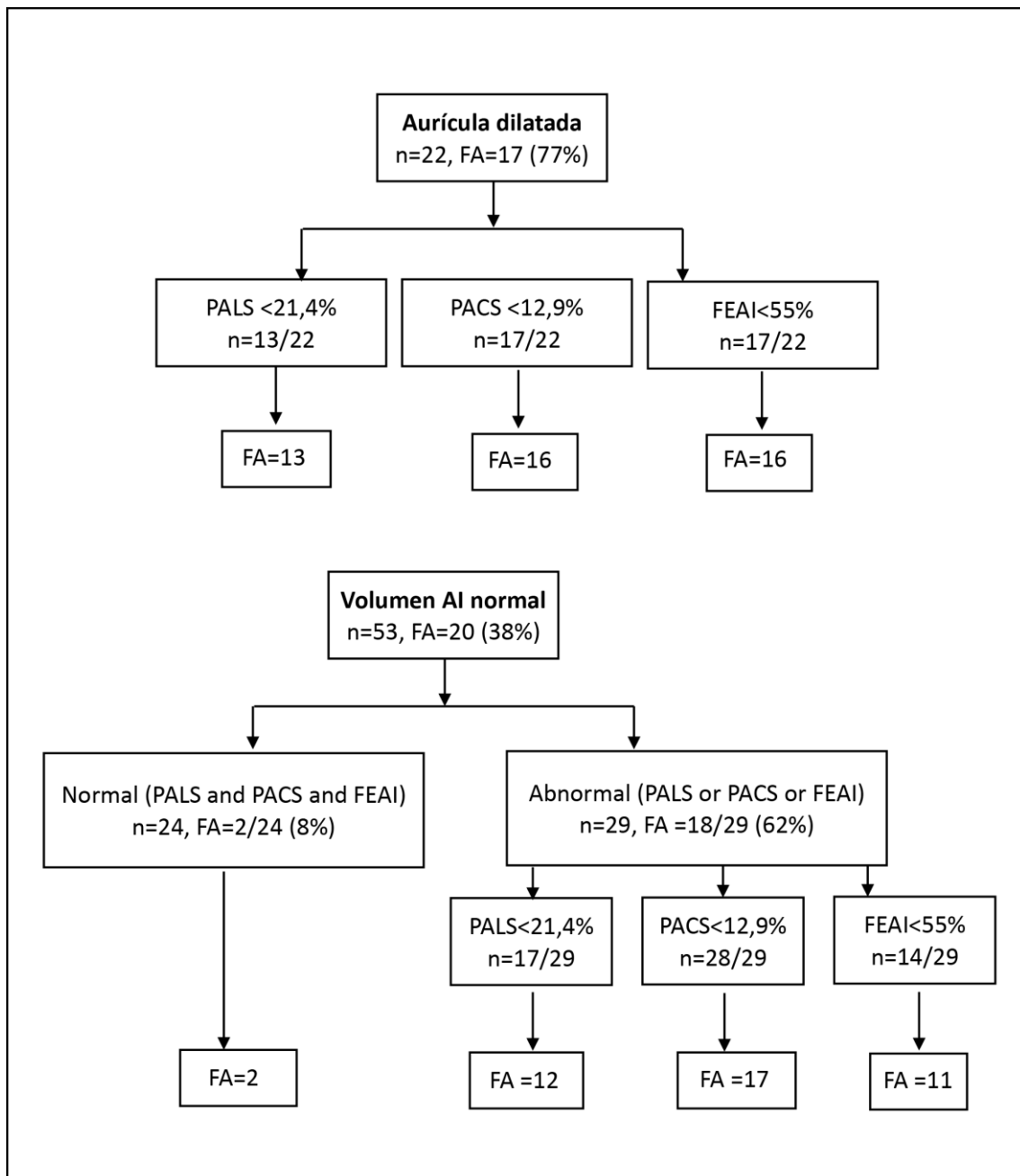


Figura 25. Diagrama en árbol que muestra los resultados de los parámetros ecocardiográficos y la detección de FA clasificado según la aurícula izquierda estuviese dilatada o no.

## 6.2. PROYECTO 2: Valor pronóstico de la función auricular izquierda por ecocardiografía con *speckle tracking* en insuficiencia cardíaca aguda a largo plazo

### Características clínicas de la población con insuficiencia cardíaca aguda.

Entre marzo de 2015 y abril de 2016 se evaluaron 334 pacientes consecutivos ingresados por insuficiencia cardíaca aguda, de los que 122 fueron incluidos y 212 excluidos (figura 26). La edad media de los pacientes incluidos fue de  $72 \pm 11$  años (68% varones) con una mediana de seguimiento de 3,73 años (rango intercuartílico 1,57- 4,80).

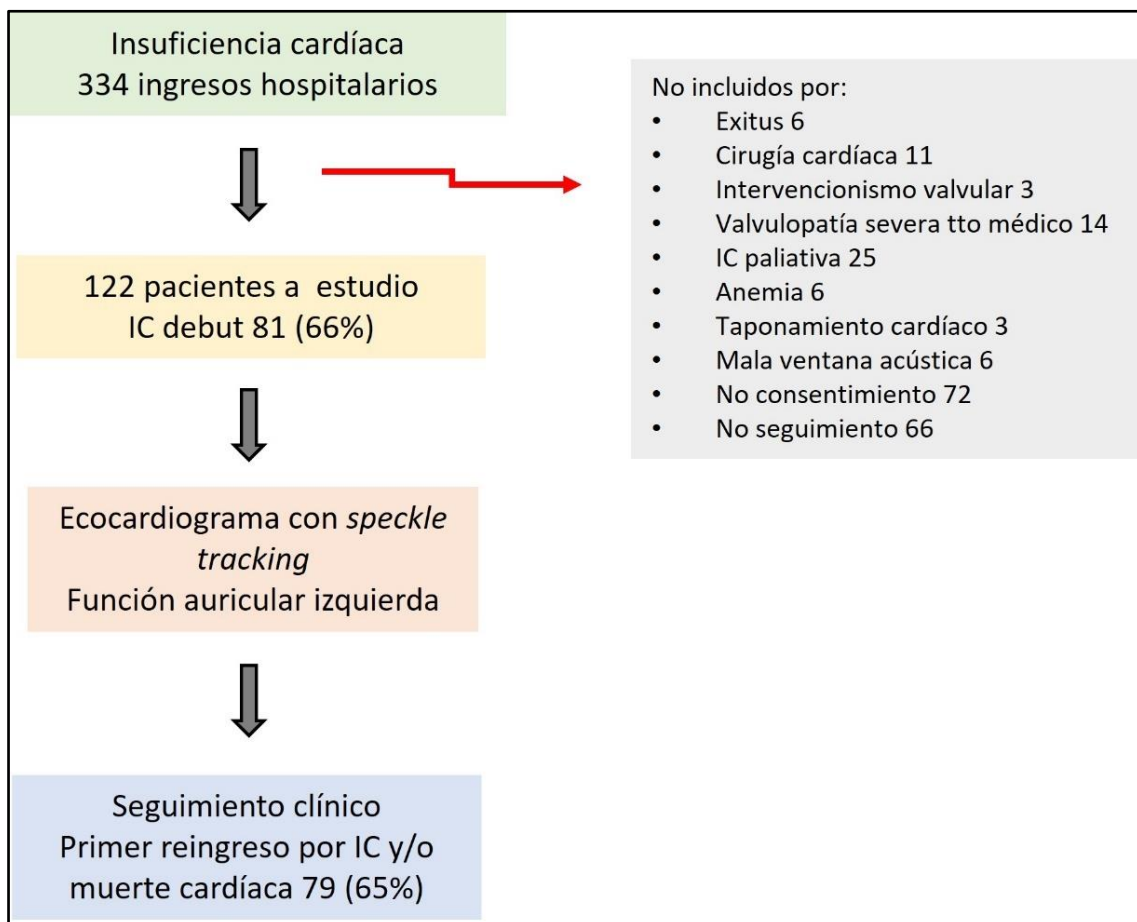


Figura 26. Algoritmo de trabajo del estudio  
Tto: tratamiento

**TABLA 3. Características clínicas y seguimiento de 1<sup>er</sup> reingreso por IC y/o mortalidad en la población global y dividida en terciles de PALS**

	PALS en terciles			
	Todos los pacientes (n = 122)	≤ 7,10% (n = 40)	7,11–11,35% (n = 41)	≥ 11,36% (n = 41)
<b>Variables clínicas:</b>				
Edad (n ± DS)	72 ± 11	76 ± 10	71 ± 12	70 ± 12
Sexo varón (n, %)	83 (68)	28 (70)	27 (66)	28 (68)
Hipertensión arterial (n, %)	105 (86)	33 (83)	36 (88)	36 (88)
Diabetes mellitus (n, %)	65 (53)	18 (45)	21 (51)	26 (63)
Dislipemia (n, %)	68 (56)	22 (55)	20 (49)	26 (64)
IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup> (n, %)	42 (34)	10 (25)	16 (39)	16 (39)
Ictus (n, %)	22 (18)	8 (21)	7 (17)	7 (18)
Vasculopatía (n, %)	28 (23)	6 (15)	10 (24)	12 (30)
Enfermedad pulmonar crónica (n,%)	39 (32)	13 (33%)	13 (32%)	13 (32%)
Filtrado glomerular <60mL/min/1,73m <sup>2</sup> (n, %)	70 (57)	23 (58)	24 (59)	23 (56)
Hemoglobina (g/dL) (n ± DS)	12,2 ± 2,2	12,56 ± 2,53	12,33 ± 2,17	11,75 ± 1,91
Log NT-proBNP (n ± DS)	8,46 ± 1,19	8,5 ± 1,09	8,5 ± 1,09	8,29 ± 1,39
IC descompensada (n, %)	41 (34)	20 (50)	12 (29)	9 (22) ‡
<b>Tratamiento al alta (n, %):</b>				
IECA/ARAI (n, %)	75 (62)	25 (63)	23 (56)	27 (66)
β-Bloqueantes (n, %)	98 (80)	35 (86)	34 (83)	29 (71)
ARM (n, %)	36 (30)	11 (28)	15 (37)	10 (24)
Diuréticos (n, %)	115 (94)	40 (100)	39 (95)	36 (88)
<b>Variables ecocardiográficas:</b>				
Ritmo FA (n, %)	57 (47)	33 (83)	21 (52) *	3 (7,3) § #
Fracción eyección VI (n, %)				
FEVI ≤ 40%	47 (39)	17 (43)	15 (37)	15 (37%)
FEVI 41-49%	21 (17)	7 (18)	6 (15)	8 (20)
FEVI ≥ 50%	54 (43)	16 (40)	20 (49)	18 (44)
Relación E/e' (⊥)	11,8 (8,8-15,3)	12,5 (9,1-20)	12,5 (9,5-14,3)	10 (7,0-13,8) ‡ ¶
Volumen AI indexado (mL/m <sup>2</sup> ) (⊥)	44 (37-56)	52 (45-70)	47 (41-56) *	36 (31-40) § #
Área AI (cm <sup>2</sup> ± DS) (⊥)	25 (21-28)	27 (23-33)	26 (22-28) *	21 (19-23) § #
Diámetro AI (mm) (n ± DS)	44 ± 6	47 ± 5	44 ± 5*	39 ± 4 ‡ § ¶
PALS 4-cámaras (%) (⊥)	9,6 (5,9-14,2)	5,0 (3,6 -6,2)	9,5 (8,3-10,6) †	16,4 (14,2-19,7) § #
PALS 2-cámaras (%) (⊥)	9,7 (6,3-14)	5,6 (4,2-6,7)	9,7 (8,4-10,3) †	17,6 (14,0-21) § #
Fracción de eyección AI (%) (n ± DS)	36 ± 13	26 ± 9	34 ± 9*	47 ± 12 § ¶
<b>1<sup>er</sup> reingreso IC y/o mortalidad:</b>				
Reingreso y/o mortalidad cardíaca (n,%)	79 (65)	29 (73)	32 (78)	18 (44) ‡ ¶
Mortalidad cardíaca (n, %)	43 (35)	20 (50)	16 (39)	7 (17) ‡ ¶
Mortalidad no cardíaca (n, %)	26 (21)	7 (18)	7 (17)	12 (29)

\* P <0,05: primero vs segundo tercil

§ P<0,001: primero vs tercero tercil

† P<0,001: primero vs segundo tercil

¶ P<0,05: segundo vs tercero tercil

‡ P <0,05: primero vs tercero tercil

# P <0,001: segundo vs tercero tercil; ⊥ mediana (intercuartil)

IMC: índice de masa corporal; IECA: inhibidor de la enzima conversor de la angiotensina; ARAII: antagonistas del receptor de la angiotensina II; Antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM); PALS: strain longitudinal auricular máximo

**TABLA 4. Características clínicas y seguimiento de 1er reingreso por IC y/o mortalidad en la población global y dividida en terciles de FEAI**

	Todos los pacientes (n=122)	Fracción eyección aurícula izquierda (terciles)		
		≤ 28 % (n=42)	29-41% (n=42)	≥ 42% (n=38)
<b>Variables clínicas:</b>				
Edad (n ± DS)	72 ± 11	76 ± 9	72 ± 12	70 ± 10
Sexo varón (n, %)	83 (68)	31 (74)	26 (62)	26 (68)
Hipertensión arterial (n, %)	105 (86)	36 (86)	38 (91)	31 (82)
Diabetes mellitus (n, %)	65 (53)	23 (56)	18 (43)	24 (63)
Dislipemia (n, %)	68 (56)	21 (50)	25 (60)	22 (58)
IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup> (n, %)	42 (34)	10 (24)	20 (47)	12 (32)
Ictus (n, %)	22 (18)	9 (21)	8 (20)	5 (14)
Vasculopatía (n, %)	28 (23)	5 (12)	13 (32)	10 (27)
Enfermedad pulmonar crónica (n, %)	39 (32)	15 (36%)	12 (30%)	12 (32%)
Filtrado glomerular <60mL/min/1,73m <sup>2</sup> (n,%)	70 (57)	26 (62)	24 (57)	20 (53)
Hemoglobina (g/dL) (n ± DS)	12,2 ± 2,2	12,3 ± 2,3	12,0 ± 1,9	12,3 ± 2,5
Log NT-proBNP (n, %)	8,7 ± ,52	8,7 ± 1,15	8,3 ± 1,14	8,4 ± 1,3
IC descompensada (n, %)	41 (34)	17 (41)	19 (45)	5 (13) †¶
<b>Tratamiento al alta:</b>				
IECA/ARA II (n, %)	75 (62)	24 (57)	27 (64)	24 (63)
β-Bloqueantes (n, %)	98 (80)	35 (84)	33 (79)	30 (79)
ARM (n, %)	36 (30)	15 (36)	8 (19)	13 (34)
Diuréticos (n, %)	115 (94)	42 (100)	40 (95)	33 (87) ‡
<b>Variables ecocardiográficas:</b>				
Ritmo en FA (n, %)	57 (47)	33 (79)	17 (41) †	7 (18) § ¶
Fracción eyección VI (n, %)				
FEVI <40%	47 (39)	19 (45)	12 (29)	16 (42%)
FEVI 41-49%	21 (17)	6 (14)	8 (19)	7 (18)
FEVI > 50%	54 (43)	17 (41)	22 (52)	15 (40)
Relación E/e' ¶	11,8 (8,8-15,3)	12,5 (9,0-18,4)	12,4 (9,4 -15)	10,9 (7,1-14,2)
Volumen AI indexado (ml/m <sup>2</sup> ) ¶	44 (37-56)	57 (47-65)	47 (40-53) *	36 (30 - 39) § #
Área AI (cm <sup>2</sup> ) ¶	25 (21 - 28)	29 (25 - 33)	26 (24 -26) *	21 (19-23) § #
Diámetro AI (mm) (n, %)	44 ± 6	47 ± 6	44 ± 4 *	39 ± 4 § #
PALS 4-cámaras (%) ¶	9,6 (5,9-14,2)	5,9 (3,9 -9,2)	9,1 (7,2-11,3) †	15,4 (11,9-21,0) § #
PALS 2-cámaras (%) ¶	9,7 (6,3-14,0)	6,4 (5,0 -8,3)	9,8 (6,7-11,9) †	17,4 (11,9-21,0) § #
PALS (4+2 cámaras) ¶	9,7 (5,8 - 14,2)	6,2 (4,4 -7,7)	9,9 (7,3-10,7) †	16,5 (11,2 -21,3) § #
<b>1<sup>er</sup> Reingreso y/o mortalidad cardíaca:</b>				
Reingreso y/o mortalidad cardíaca (n,%)	79 (65)	28 (67)	34 (81)	17 (45) ‡ ¶
Mortalidad cardíaca (n, %)	43 (34)	21 (50)	13 (31)	9 (24) ‡
Mortalidad no cardíaca (n, %)	26 (21)	9 (21)	8 (19)	9 (24)

\* P <0,05: primero vs segundo tercil

§ P<0,001: primero vs tercero tercil

† P<0,001: primero vs segundo tercil

¶ P<0,05: segundo vs tercero tercil

‡ P <0,05: primero vs tercero tercil

# P <0,001: segundo vs tercero tercil; ¶ mediana (intercuartil)

IMC: índice de masa corporal; IECA: inhibidor de la enzima conversor de la angiotensina; ARAII: antagonistas del receptor de la angiotensina II; Antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM); PALS: strain longitudinal auricular máximo

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de comorbilidades fue elevada: 86% hipertensión arterial, 53% diabetes mellitus, 56% dislipemia, 57% insuficiencia renal crónica (FG < 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>), 32% neumopatía crónica y 23% de los pacientes vasculopatía periférica. En el 34% de los casos el ingreso fue por IC descompensada. (Tabla 3-4).

La etiología de la cardiopatía de la IC fue la siguiente: cardiopatía isquémica en 40 (33%), cardiopatía hipertensiva en 28 (23%), cardiopatía valvular en 19 (16%), miocardiopatía dilatada idiopática en 8 (7%) y otras etiologías en 27 (21%) de los pacientes. Con respecto a la función ventricular izquierda, hubo presencia de los tres fenotipos de IC: 39% casos con FEVI reducida, 17% pacientes con FEVI levemente reducida y 43% con FEVI preservada (Tabla 3-4).

Durante el periodo de seguimiento se observaron un total de 79 eventos clínicos adversos: 65 (53%) por reingreso por IC y 14 (18%) fueron por fallecimiento de origen cardiaco. La mortalidad global por cualquier causa fue de 67 (55%) pacientes; de los que en 43 (64%) pacientes fue de origen cardiaco.

### **Estudio anatómico y funcional de la aurícula izquierda en insuficiencia cardíaca aguda.**

El análisis anatómico ecocardiográfico de la aurícula izquierda en la población estudiada mostró un volumen auricular indexado de 44 mL/m<sup>2</sup> (37-56 mL/m<sup>2</sup>) (tabla 3-4). El estudio funcional de la AI por ecocardiografía con *speckle tracking* demostró la presencia de disfunción auricular con deterioro de la función de reservorio con un valor de mediana de 9,6% (5,9-14,2) y 9,7% (5,8-14,2) en planos apicales 4 y 2 cámaras, respectivamente (tabla 3). Por lo que respecta a la FEAI, también se documentó reducción de la misma con valor promedio de 36 ± 13% (tabla 4).



### **Evaluación funcional de la aurícula izquierda: *strain* auricular por *speckle tracking*.**

Al agrupar a los pacientes en terciles según la función auricular medida por ecocardiografía con *speckle tracking*, no se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a las características demográficas ni en la presencia de comorbilidades clínicas (tabla 3). Sin embargo, los pacientes incluidos en el tercil con peor función auricular (PALS  $\leq 7,10\%$ ) tuvieron una mayor incidencia de IC descompensada (50% vs 22%,  $p < 0,05$ ) y una relación E/e' superior respecto al tercil con mejor función auricular (PALS  $\geq 11,36\%$ ) (12,5 vs 10  $p < 0,05$ , respectivamente). Igualmente, el tercil con peor función auricular (PALS  $\leq 7,10\%$ ) presentó una incidencia superior de FA en relación a los otros dos terciles (83%, 52%, 7,3%); mayor volumen auricular indexado (52 mL/m<sup>2</sup>, 47 mL/m<sup>2</sup>, 36 mL/m<sup>2</sup>), área (27 cm<sup>2</sup>, 26 cm<sup>2</sup>, 21 cm<sup>2</sup>) y diámetro auricular (47 mm, 44 mm, 39 mm);  $p < 0,05$  y  $p < 0,001$  respectivamente.

La variable compuesta de primer reingreso y/o mortalidad cardiaca se observó en un 73% en el grupo con un PALS  $\leq 7,10\%$  en relación a un 44% del grupo con mejor deformación auricular (PALS  $\geq 11,36\%$ ,  $p < 0,05$ ). La mortalidad cardiaca durante el seguimiento fue de un 50% en PALS  $\leq 7,10\%$  vs. 17% en PALS  $\geq 11,36\%$  ( $p < 0,05$ ).

### **Evaluación funcional de la aurícula izquierda: fracción de eyección auricular.**

Igualmente se agruparon a los pacientes en terciles según la FEAI (tabla 4), y tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a las características demográficas o la presencia de comorbilidades clínicas. Asimismo, los pacientes incluidos en el tercil con peor función auricular (FEAI  $\leq 28\%$ ) se observó una mayor incidencia de IC descompensada respecto a la FEAI  $\geq 42\%$  ( $p < 0,05$ ), mayor incidencia de FA en relación a los otros dos terciles, mayor volumen auricular indexado, área y diámetro auricular ( $p < 0,05$  y  $p < 0,001$  respectivamente).

De igual forma al *strain* auricular, la variable compuesta de primer reingreso y/o mortalidad cardiaca se observó en un 67% del grupo con un FEAI  $\leq 28\%$  en relación a un 45% del grupo FEAI  $\geq 42\%$  ( $p < 0,05$ ). La mortalidad cardiaca durante el seguimiento ocurrió en un 50% en la FEAI  $\leq 28\%$  vs. 24% en la FEAI  $\geq 42\%$  ( $p < 0,05$ ).

### Correlación entre el *strain* auricular y otras variables ecocardiográficas

La función de reservorio (PALS) mostró una correlación positiva y significativa con la FEAI de  $r = 0,748$  ( $p < 0,001$ ) y una correlación negativa y significativa con el volumen auricular indexado de  $r = -0,643$  ( $p < 0,001$ ) y más débil con el área de la aurícula izquierda de  $r = -0,578$  ( $p < 0,001$ ), la relación E/e' de  $r = -0,225$  ( $p = 0,013$ ) y marginalmente significativa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de  $r=0,177$  ( $p = 0,051$ ), (figura 27).

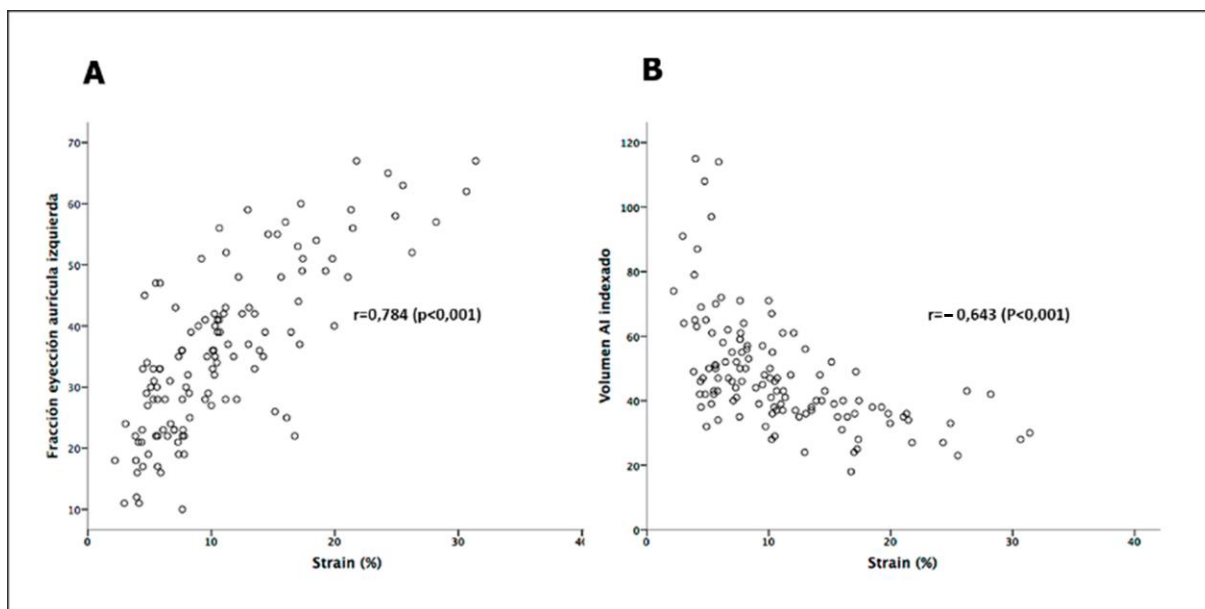


Figura 27. Gráfico de correlación entre las variables ecocardiográficas: A) FEAI y *strain* auricular, B) volumen auricular indexado y *strain* auricular.

## Valor pronóstico de la función auricular izquierda: primer reingreso por insuficiencia cardíaca y muerte cardíaca.

La distribución de la población según la función auricular dividida por terciles de *strain* auricular o FEAI mostró diferencias significativas entre los grupos (figura 28). El grupo con mejor función de reservorio, definido como *strain*  $\geq 11,36\%$ , mostró una supervivencia superior libre de los eventos de la variable compuesta que los grupos inferiores (*log-rank*  $p = 0,009$ ). Igualmente sucedió con el grupo con FE  $\geq 42\%$  respecto a los dos grupos con peor FEAI (*log-rank*  $p = 0,003$ ). A los 12 meses en el grupo con mejor deformación auricular fue del 75% (*strain*  $\geq 11,36\%$ ) a diferencia de los grupos de *strain* 7,11-11,35% y *strain*  $\leq 7,10\%$ , que fueron de 67% y 51 %, respectivamente. Igualmente sucedió con la FEAI, con la única diferencia que las curvas de supervivencia libre de eventos adversos se separaron a partir de los 6 meses. En el grupo con FE  $\geq 42\%$  fue superior de 84% respecto a los grupos FEAI 29-41% y FEAI  $\leq 28\%$  que fue de 69% y 70%, respectivamente.

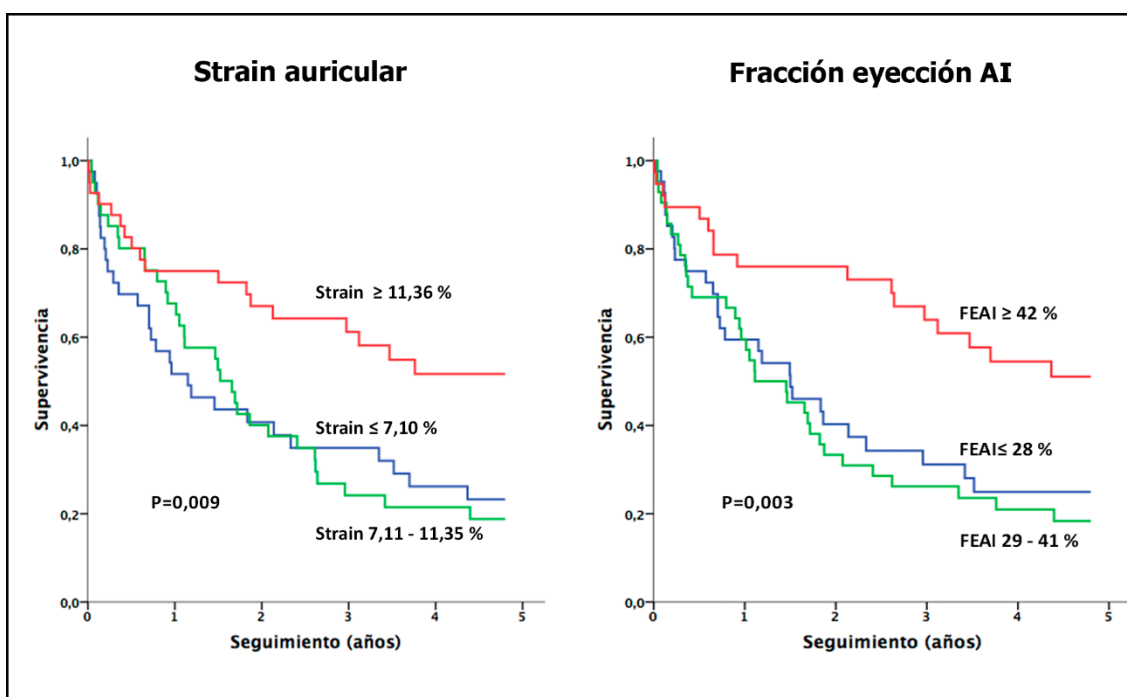


Figura 28. Curvas de Kaplan Meyer según la función auricular por terciles de *strain* (PALS) y FEAI.

En el análisis multivariado ajustado por distintas variables, se presentan dos modelos según la función auricular se valore mediante el *strain* auricular o la FEAI. La función auricular de reservorio medida por *speckle tracking* (PALS  $\leq 7,10\%$ ) demostró, de forma significativa e independiente, su asociación con una mayor frecuencia de primer reingreso por IC y/o muerte de causa cardíaca con HR 2,33 (IC 95%: 1,20- 4,52;  $p = 0,012$ ) respecto a PALS  $\geq 11,36\%$ . De forma semejante se comportó la FEAI que también demostró una asociación significativa para el primer reingreso por IC y/o muerte cardíaca con HR 2,24 (IC al 95%: 1,14- 4,38;  $p = 0,018$ ), (tabla 5).

**Tabla 5. Análisis de regresión de Cox multivariable: asociación de los índices funcionales de la aurícula izquierda con el criterio de variable compuesta (primer reingreso por insuficiencia cardíaca y/o mortalidad cardíaca)**

	HR	IC 95%	P
<b>Modelo 1 (<i>strain</i>):</b>			
PALS $\geq 11,36\%$		Referencia	
PALS 7,11 -11,35 %	1,57	0,68 - 3,95	0,284
PALS $\leq 7,10\%$	2,33	1,20 - 4,52	0,012
<b>Modelo 2 (FEAI):</b>			
FEAI $\geq 42\%$		Referencia	
FEAI 29-41%	1,22	0,55 - 2,72	0,618
FEAI $\leq 28\%$	2,24	1,14 - 4,38	0,018

*Ajustado por edad, sexo, IC descompensada, fibrilación auricular, volumen 2D indexado, fracción de eyección ventrículo izquierdo y ratio E/e'.*

Otras variables que mostraron una asociación significativa con el evento compuesto IC y/o muerte cardíaca fueron: la edad, la IC descompensada y la relación E/e'; como se observa en la figura 29.

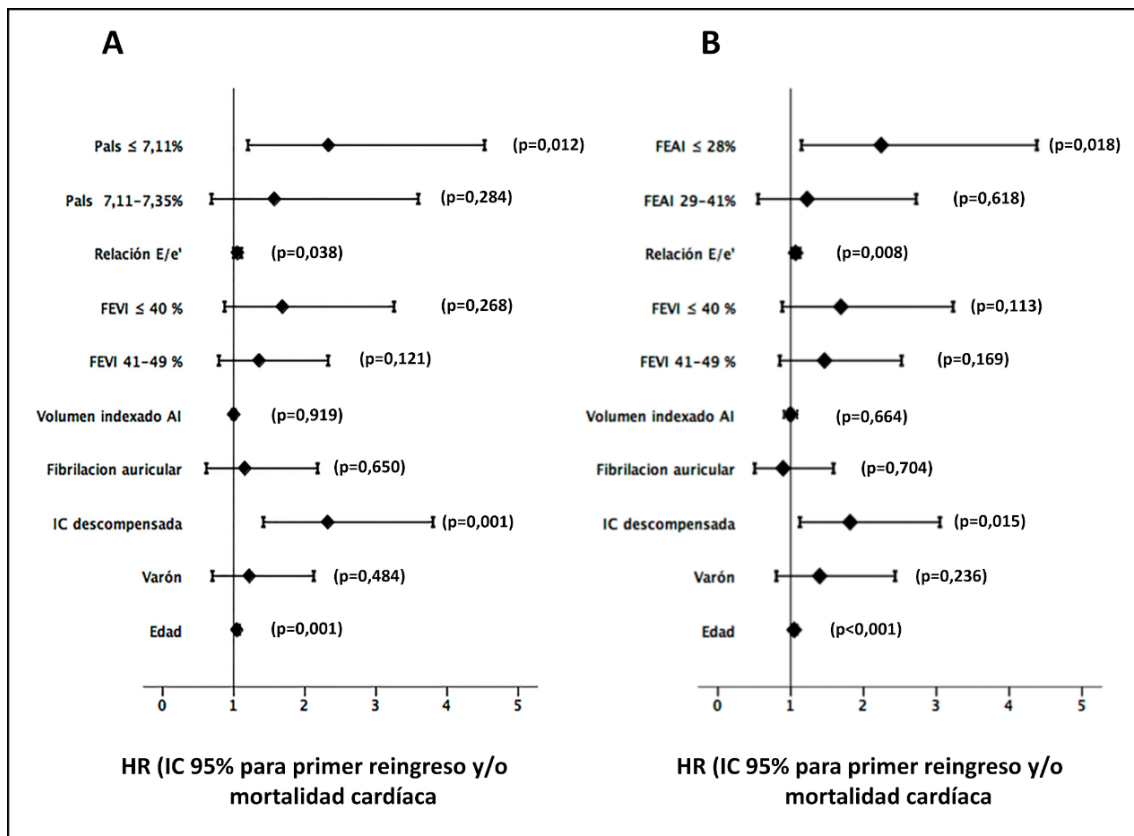


Figura 29. Hazard ratio (HR) para primer reingreso por IC y/o mortalidad cardíaca con subgrupo de PALS (A) y con FEAI (B).

El mismo análisis multivariado se llevó a cabo con el evento compuesto de primer reingreso por IC y la mortalidad global (tabla 4). La función auricular peor evaluada por ecocardiografía (FEAI ≤ 28%) demostró una asociación independiente con esta variable compuesta (HR 1,86; IC 95%: 1,01-3,42; p = 0,046) a diferencia de la función de reservorio auricular (PALS ≤ 7,10%) que fue marginalmente significativa (p = 0,057)

(tabla 6). Los fallecimientos de causa no cardíaca fueron las siguientes: infecciones (entre las que se incluye la infección por SARS-CoV2), neoplasias, reagudización de patología respiratoria crónica o el ictus.

**Tabla 6. Análisis de regresión de Cox multivariable: asociación de los índices funcionales de la aurícula izquierda con el criterio de variable compuesta (primer reingreso por insuficiencia cardíaca y/o mortalidad global)**

<b>Modelo 1 (<i>strain</i>)</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
PALS $\geq$ 11,36%		Referencia	
PALS 7,11 -11,35 %	1,36	0,64 - 2,87	0,414
PALS $\leq$ 7,10%	1,77	0,98 - 3,21	0,057
<b>Modelo 2 (FEAI)</b>			
FEAI $\geq$ 42%		Referencia	
FEAI 29-41%	1,42	0,70 - 2,87	0,327
FEAI $\leq$ 28	1,86	1,01 -3,42	0,046

*Ajustado por edad, sexo, IC descompensada, fibrilación auricular, volumen 2D indexado, fracción de eyección ventrículo izquierdo y ratio E/e'.*

## 7. DISCUSIÓN

En la actualidad, el ecocardiograma Doppler se ha convertido en una técnica indispensable para el clínico y resulta de utilidad en el diagnóstico de distintas patologías. Ejemplo del interés que genera esta exploración, se encuentra en la difusión de su aplicación fuera de la cardiología<sup>101</sup> como en urgencias, medicina interna, medicina intensiva o medicina de familia.

A lo largo del tiempo, la evaluación de la aurícula izquierda ha sido meramente estática mediante el estudio del tamaño auricular y con poca atención en la valoración de su funcionalidad. Esta tesis demuestra la importancia de la función auricular izquierda medida por ecocardiografía con *speckle tracking* y/o la fracción de eyección auricular (FEAI) para dar a conocer su utilidad en la práctica clínica. El diagnosticar y cuantificar la disfunción auricular nos permite mejorar el conocimiento fisiopatológico de dos enfermedades prevalentes: el ictus y la insuficiencia cardíaca.

En el primer estudio se demuestra el valor de la función auricular medida en ritmo sinusal con ecocardiografía con *speckle tracking* para el diagnóstico de fibrilación auricular (FA) silente en el ictus criptogénico (ICr). El grupo de pacientes que presentó una FA después del ICr, mostró una alteración de la contractilidad auricular con disminución de la FEAI de  $46,8 \pm 11,5\%$  en relación al grupo que persistió en ritmo sinusal que fue de  $60,6 \pm 5,2\%$  ( $p < 0,001$ ). Igualmente, esta disfunción auricular se observó con el *strain* auricular que presentó un deterioro de la función de reservorio (PALS:  $19,6 \pm 5,7\%$  vs.  $29,5 \pm 7,2\%$ ;  $p < 0,001$ ) y/o de la función de bomba contráctil (PACS:  $8,99 \pm 3,9\%$  vs.  $16,5 \pm 6\%$ ;  $p < 0,001$ , respectivamente). El análisis de regresión logística multivariante ajustado por edad y sexo demuestra que la FEAI y el *strain* auricular (PALS y PACS) están

asociados con la detección de FA silente en pacientes con ICr (OR FEAI 0,8 IC 95%: 0,72-0,89; OR PALS 0,8 IC 95%: 0,71-0,84; OR PACS 0,72 IC 95%: 0,59- 0,87; todos  $p < 0,001$ ). A destacar que se diagnosticó FA en 20 de 53 pacientes sin dilatación auricular, de los que 18 sí presentaron disfunción auricular. Finalmente, la frecuencia elevada de eventos ha permitido obtener valores de corte que predicen la detección de FA oculta: la FEAI  $< 55\%$ , el PALS  $< 21,4\%$  y el PACS  $< 12,9\%$ .

En el segundo estudio se demuestra la utilidad de la cuantificación de la función auricular izquierda por ecocardiografía en insuficiencia cardíaca (IC) aguda como marcador pronóstico de reingreso por IC o muerte cardíaca. Durante el periodo de seguimiento con una mediana de 3,73 años (rango intercuartílico 1,57-4,80) se observaron un total de 79 eventos clínicos adversos; primer reingreso por IC en 65 (53%) y fallecimiento de origen cardíaco en 14 (18%). El deterioro de la función de reservorio auricular (PALS)  $\leq 7,10\%$  demostró de forma significativa e independiente su asociación con una mayor frecuencia de reingreso por IC y/o muerte de causa cardíaca (HR 2,33; IC 95%: 1,20-4,52;  $p = 0,012$ ) respecto a una función menos deprimida (PALS  $\geq 11,36\%$ ). De forma semejante se comportó la FEAI  $\leq 28\%$  que también demostró una asociación significativa con el evento compuesto (HR 2,24; IC 95%: 1,14- 4,38;  $p = 0,018$ ) respecto a la FEAI  $\geq 42\%$ .

### **7.1. El remodelado auricular evaluado por ecocardiografía**

El remodelado auricular representa una modificación del tamaño y un deterioro de la función auricular secundario a cambios celulares en el tejido miocárdico auricular. Estudios observacionales sugieren que distintos factores de riesgo<sup>102</sup> como la edad avanzada, la HTA<sup>103</sup>, y la DM<sup>104</sup>, entre otros, favorecen el remodelado estructural con desarrollo de fibrosis intersticial y el aumento del volumen auricular. En la práctica clínica estos parámetros pueden ser valorados mediante técnicas de imagen<sup>105</sup>.



Concretamente, el grado de fibrosis auricular se correlaciona inversamente con el valor del *strain* por ecocardiografía, hecho confirmado en estudios histológicos<sup>15-16</sup>. La fibrosis es el principal sustrato para el desarrollo de FA al crear heterogeneidad en la conducción eléctrica a nivel del miocardio auricular. De forma análoga a nivel del ventrículo izquierdo, la fibrosis ventricular es la base de la formación de arritmias cardíacas malignas que pueden ser la etiología de casos de muerte súbita<sup>106</sup>.

El aumento del volumen auricular es un signo de remodelado auricular en respuesta a la sobrecarga de presión y/o volumen o de alteraciones arrítmicas. No obstante, el remodelado funcional evaluado mediante la reducción de la deformación miocárdica por *speckle tracking* ha demostrado ser más sensible y precoz para detectar disfunción auricular subclínica que las alteraciones en el volumen auricular<sup>107-108</sup>. En esta línea, Mondillo y cols.<sup>84</sup> demostraron que el *strain* longitudinal auricular estaba reducido en pacientes con HTA o DM en aurículas que presentaban un tamaño normal.

## **7.2. Valor del estudio ecocardiográfico de la función aurícula izquierda en el ictus para la predicción de fibrilación auricular**

Estudios previos han demostrado que la dilatación de la AI por ecocardiografía es un importante predictor de FA después de un ictus de características embólicas de origen indeterminado<sup>109-110</sup>.

En un estudio reciente retrospectivo con 190 pacientes que presentaron un ataque isquémico transitorio, Arnautu y cols.<sup>111</sup>, evaluaron si las alteraciones en la estructura y función auricular izquierda detectadas en la ecocardiografía, podrían identificar a los pacientes que presentaban una FA silente. El diagnóstico de FA se realizó mediante un ECG de 12 derivaciones o por un Holter de 24 horas, con una duración mínima de 30 segundos. La FA se detectó en un 33% de los pacientes que presentaban unas aurículas más dilatadas respecto a los que no se registró la arritmia (media  $50,5 \pm 14,0$  mL/m<sup>2</sup> vs

43,5 ± 10,3 mL/m<sup>2</sup>). No obstante, en el análisis multivariable únicamente se asociaron de forma independiente con la FA: la edad, la FEAI y el *strain* auricular, no siendo significativo el volumen.

Los resultados de nuestro estudio en pacientes con un ICr están en consonancia con estos datos. En el análisis multivariante, el volumen auricular indexado, el *strain* auricular y la FEAI se asociaron con la aparición de FA después de un ICr (tabla 2 del primer proyecto). Sin embargo, el área bajo la curva ROC del volumen auricular aislado tiene menor capacidad discriminativa en la predicción de FA (AUC 0,75) respecto a la FEAI (AUC 0,88) o a la combinación del volumen y el *strain* auricular (PALS AUC 0,89 y PACS AUC 0,9) (figura 23). Del mismo modo, Kusunose y cols.<sup>112</sup> en pacientes con ictus embólico de origen indeterminado, también demostraron que el área bajo la curva del volumen auricular indexado fue significativamente menor (AUC 0,68 ± 0,04) para predecir la FA de nueva aparición en comparación con el *strain* auricular (PALS AUC 0,76 ± 0,05; PACS AUC 0,86 ± 0,04; p <0,05). La principal diferencia entre ambos estudios fue que en éste la monitorización del ECG fue únicamente hospitalaria. En esta línea, Rasmussen y cols.<sup>113</sup> en un estudio retrospectivo realizado en ICr sugiere que la ecocardiografía con *speckle tracking* es una técnica factible para predecir el riesgo de FA. En este estudio, el *strain* de la fase de reservorio fue el único parámetro que se asoció de forma independiente a FA paroxística tras ajustar por variables clínicas y ecocardiográficas; como el volumen auricular o el *strain* del ventrículo izquierdo (OR 1,13; 95% IC 1,04-1,22; p = 0,003).

### **7.3. Valores de corte de las variables ecocardiográficos para la predicción de fibrilación auricular después de un ictus criptogénico**

En el presente estudio, se determinaron los puntos de corte de las variables ecocardiográficas significativas para la predicción de FA después de un ICr, mediante el análisis de *bootstrapping*. Estos puntos fueron los siguientes: FEAI < 55%, PALS <

21,4% y PACS < 12,9%. Estos valores son concordantes con los hallados en estudios que avalúan recurrencia de FA después de practicar la ablación de venas pulmonares. En el metaanálisis de Bajraktari y cols.<sup>114</sup> observaron un valor de corte de PALS < 19% y en el estudio de Wen y cols.<sup>115</sup> con 144 pacientes demostraron que un PACS < 12% era predictor de recidiva de la FA después de la ablación.

#### **7.4. Importancia del *strain* auricular para predicción de fibrilación auricular en el ictus en aurículas no dilatadas**

De los resultados de nuestro estudio, merece especial atención que en 53 (71%) pacientes con ICr, el tamaño auricular se encontró dentro de los límites normales. No obstante, de ellos se diagnosticó FA durante el seguimiento en un 38% (20 de 53).

El análisis de deformación miocárdica detectó disfunción auricular en 29 pacientes, de los cuáles 18 (62%) presentaron FA. A diferencia de los 24 pacientes con tamaño y función auricular normal, que sólo se diagnosticó FA en 2 (18%) (figura 25 del primer proyecto).

Los datos del presente estudio confirman los hallazgos previos descritos por Pagola y cols.<sup>79</sup>, en que hallaron FA en 86% de ICr con aurículas no dilatadas, pero con reducción de *strain* auricular en el 33% de casos. Asimismo, Pilichowska-Paszkiel y cols.<sup>116</sup> en pacientes con FA paroxística, sin cardiopatía estructural y un 65% sin dilatación auricular, observaron que el *strain* auricular (fase reservorio) fue un predictor independiente de recurrencia de FA con un área bajo la curva ROC superior a 0,90. También, Sarvari y cols.<sup>117</sup> observaron que, en aurículas normales o ligeramente dilatadas, el *strain* auricular es un parámetro poderoso para predecir la recurrencia de FA después de la ablación de las venas pulmonares.

Estos estudios junto con nuestros resultados en pacientes con un ICr confirman que la ausencia de dilatación auricular no descarta una afectación estructural de la aurícula izquierda y que el *strain* auricular es un marcador precoz de disfunción auricular y puede predecir la aparición de una FA.

### **7.5. La fibrilación auricular silente en el ictus: el Holter insertable**

La FA es una arritmia frecuente y su naturaleza paroxística, a menudo de carácter silente, comporta una dificultad en su diagnóstico. El Holter insertable permite un registro continuo y prolongado del ritmo cardíaco y se ha demostrado que es más sensible para la detección de FA que los sistemas intermitentes usados en la práctica clínica<sup>118</sup>. En un metaanálisis de ictus isquémico, Tzivgoulis y cols.<sup>119</sup> reportan una mayor detección de FA con Holter insertable respecto a otros dispositivos: 23,3% respecto 13,6% ( $p < 0,05$ ). También, Bernstein y cols.<sup>120</sup>, en un estudio clínico randomizado multicéntrico en ictus de pequeño y gran vaso, donde se definió la FA con una duración 30 segundos en los primeros 12 meses del evento, demostraron una tasa superior de detección de FA con el uso de Holter insertable respecto a la estrategia convencional: 12,1% vs 1,8% (HR 7,4%; IC 95% 2,6- 21,3;  $p < 0,001$ ).

En nuestra población con ICr, la implantación del Holter insertable detectó FA silente en un 49% de pacientes. En los que presentaron dilatación auricular (22 de 75) se documentó FA en 17 (77%): 10 de tipo paroxístico y 7 que evolucionaron a persistente durante el seguimiento. De los casos sin dilatación auricular (53 de 75) se diagnosticó FA en 20 (38%): 16 paroxística y en 4 progresó a persistente.

El diagnóstico de FA posterior a un ICr en nuestro estudio, fue superior a la publicada en estudios previos<sup>121-122</sup>. Esta diferencia puede ser consecuencia de que la población incluida en nuestro estudio fue de edad avanzada, con una media de 76 años y, con

elevada prevalencia de HTA (75%); ambos potentes predictores de FA. Asimismo, el grupo que presentó FA fue de mayor edad que el grupo en ritmo sinusal (78 vs 73 años,  $p = 0,047$ ). Además, la implantación del Holter cardíaco previo al alta hospitalaria en el presente estudio permitió el diagnóstico de FA en un 21% durante los primeros 3 meses después del ictus. A diferencia del estudio CRYSTAL AF<sup>121</sup> donde la inclusión de pacientes para la monitorización continua con el Holter insertable se realizó hasta 90 días post-ictus y la edad media de los pacientes fue de 61 años. En el estudio SURPRISE<sup>123</sup>, el Holter de 30 días fue también más tardío (mediana de 69 días) y la población más joven que el actual proyecto.

## **7.6. Prevención secundaria después del ictus: importancia de la detección de fibrilación auricular silente y la anticoagulación**

La prevalencia de la FA ha aumentado sustancialmente en los últimos años, sobre todo por el envejecimiento de la población y por el incremento de los factores de riesgo cardiovascular. La FA constituye un factor de riesgo significativo de tromboembolismo sistémico y casi quintuplica el riesgo de un ictus<sup>124</sup>. Los ictus cardioembólicos se asocian, en general, a un mayor déficit neurológico, a una mayor mortalidad, a tasas más elevadas de recurrencia y a una mayor discapacidad permanente en comparación con los ictus de otras etiologías isquémicas. En consecuencia, la reducción del riesgo de recurrencia del ictus mediante el tratamiento anticoagulante es esencial para la prevención secundaria en los pacientes con FA<sup>125</sup>.

En relación a lo comentado, Triantafyllou y cols.<sup>74</sup> evaluaron la estrategia de monitorización convencional respecto al Holter insertable en la prevención de la recurrencia del ictus en 497 pacientes con ICr. Estos autores demostraron una mayor frecuencia de diagnóstico de FA con el Holter insertable que con la monitorización convencional (18,7% vs 6,4%,  $p < 0,001$ ) y el iniciar el tratamiento anticoagulante en los pacientes que presentaron FA, demostró una menor recidiva de ictus (4,1% vs 11,8%,

p = 0,013). En esta línea, un estudio de nuestro grupo también ha demostrado que el diagnóstico de FA mediante la monitorización del Holter cardíaco insertable después de ICr fue superior respecto a un grupo control con estrategia convencional (58,5% vs. 21,3%, p < 0,001) y que el tratamiento anticoagulante disminuyó la recurrencia del ictus (10,9% vs 3,3%; p = 0,04)<sup>126</sup>.

Por otra parte, estudios randomizados realizados en prevención secundaria de ICr, con tratamiento anticoagulante sin detección de FA y sin estudio estructural y/o funcional de la AI, no han demostrado reducción de ictus e incluso han comportado un mayor riesgo hemorrágico<sup>127-128</sup>.

En conclusión, la evaluación anatómica y funcional de la AI por ecocardiografía con *speckle tracking* en el ictus criptogénico permite mejorar la estratificación del riesgo tromboembólico y mejorar el diagnóstico de la FA silente e indicar su adecuado tratamiento.

### **7.7. La función auricular como marcador pronóstico de reingreso y/o mortalidad en insuficiencia cardíaca**

La AI es una estructura dinámica y su función es esencial para un rendimiento cardíaco óptimo. La actividad mecánica auricular comprende tres fases principales: a) reservorio, b) conducto y c) función de bomba contráctil. La fase de reservorio de la AI esta influenciada por la distensibilidad auricular que asegura el mantenimiento de las presiones de llenado normales, por la relajación y la contractilidad de la AI y las características funcionales del VI. En consecuencia, la alteración de cualquier de estos componentes afecta a la función hemodinámica del corazón y puede ser causa de IC, incluso en ausencia de afectación del VI<sup>44</sup>. Por otro lado, la IC es un síndrome con un amplio espectro de gravedad y aunque se han logrado mejoras significativas en la calidad de vida, el pronóstico de los pacientes ingresados con IC sigue siendo adverso

con repetidos episodios de descompensación y con un incremento de la mortalidad<sup>129</sup>. Es por ello que es importante aportar parámetros pronósticos que permitan diferenciar a los pacientes con mayor gravedad, para individualizar su seguimiento clínico.

En el segundo proyecto se valoró la implicación pronóstica de la función auricular evaluada por ecocardiografía en pacientes que ingresaron por IC. Los resultados demuestran que el deterioro de la función de reservorio medida por *speckle tracking* (PALS  $\leq 7,10\%$ , HR 2,33; IC 95%: 1,20- 4,52;  $p = 0,012$ ) o la reducción de la FEAI  $\leq 28\%$  (HR 2,24; IC 95%: 1,14- 4,38;  $p = 0,018$ ) están asociados independientemente a un primer reingreso por IC y/o muerte de causa cardíaca (tabla 5 del segundo proyecto).

La dilatación de la aurícula izquierda ha demostrado ser un predictor independiente de morbimortalidad en la IC<sup>130-131</sup>. Ramu y cols.<sup>132</sup> en un metaanálisis en IC preservada y deprimida demuestran que por cada aumento de 10 mL/m<sup>2</sup> en el volumen auricular se incrementa un 22% el riesgo de mortalidad. En el presente proyecto, los pacientes con mayor dilatación auricular correspondieron al grupo con peor mecánica auricular. Éstos presentaron valores inferiores de función de reservorio (PALS  $\leq 7,10\%$ ) en relación a los que la deformación auricular estaba más conservada (PALS  $> 11,36\%$ ): volumen de AI de 52 mL/m<sup>2</sup> vs 36 mL/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ , respectivamente). Igualmente, se observó en la FEAI  $\leq 28\%$  (volumen 57 mL/m<sup>2</sup>) respecto a la FEAI  $\geq 42\%$  (36 mL/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), tabla 3 y 4 del segundo proyecto. Sin embargo, en el análisis multivariante, el PALS  $\leq 7,10\%$  mostró su asociación significativa con la morbimortalidad independientemente del volumen auricular y de la fracción de eyección del VI (HR 2,33; IC 95%: 1,20- 4,52;  $p = 0,012$ ). También la FEAI  $\leq 28\%$  se asoció a mayor morbimortalidad en seguimiento (HR 2,24; IC 95%: 1,14-4,38;  $p = 0,018$ ).

La insuficiencia cardíaca con FEVI preservada y deprimida presenta cambios estructurales y funcionales en la AI. La dilatación de la AI es un marcador de elevación

crónica de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y, por lo tanto, refleja un mayor tiempo de evolución de la IC y una mayor gravedad. Es por ello, que las últimas guías de IC enfatizan el valor pronóstico del tamaño auricular y en especial del volumen auricular indexado<sup>20</sup>. No obstante, parece no existir suficiente evidencia científica sobre el estudio de la función auricular para su recomendación en la clínica. La reciente incorporación de técnicas de imagen, como el análisis de la deformación de las fibras miocárdicas, han permitido profundizar en la investigación de la mecánica de la AI como parte esencial de la fisiología cardíaca. En consecuencia, evaluar la función auricular en la práctica clínica permitiría difundir su utilidad y la posibilidad de generalizar su uso en el futuro.

La AI es un componente esencial para el adecuado rendimiento del corazón. La AI disfuncionante pierde su efecto amortiguador de la elevación de presión en cavidades cardíacas izquierdas, hecho que conduce a la congestión pulmonar. Además, la función de bomba contráctil en condiciones normales es responsable de hasta el 30% del volumen sistólico izquierdo. Por tanto, la pérdida de la contracción auricular implica menor llenado ventricular y en consecuencia reduce el gasto cardíaco. En IC aguda, el tratamiento depletivo se correlaciona con una reducción rápida de la presión de la AI y se asocia a una mejoría inmediata de la función de reservorio independientemente de la FEVI, el volumen auricular o la gravedad de la insuficiencia mitral<sup>133-134</sup>.

En nuestro estudio, los casos de IC descompensada con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, respecto a la IC de debut, se traducen en peor remodelado funcional de la AI. Los pacientes con IC descompensada representan el 50% del subgrupo de PALS  $\leq 7,10\%$  respecto al 22% de casos en el tercil con mejor PALS  $\geq 11,36\%$  ( $p < 0,001$ ).

Asimismo, la aplicación del estudio de la función auricular en la IC aguda pone de manifiesto la frecuente presencia de disfunción auricular. Los resultados en la población



global mostraron una función de reservorio (PALS) con una mediana de 9,7% (5,8-14,2) en los planos apicales 4 y 2-cámaras y una FEAI media de  $36 \pm 13\%$  (tabla 3-4 del segundo proyecto).

El valor pronóstico de la función auricular izquierda en IC aguda de nuestro estudio concuerda con los resultados de un estudio retrospectivo con 3818 pacientes con IC aguda, dónde Park y cols.<sup>99</sup> demostraron que la función de reservorio (PALS) fue un factor pronóstico independiente del volumen auricular indexado y de la función ventricular izquierda (ICFEp, ICFEI<sub>r</sub> o ICFEr) con HR 0,984 (IC 95%: 0,971-0,996; p=0,012).

En la literatura, existen estudios previos sobre la función auricular en IC, principalmente en pacientes ambulatorios. Carluccio y cols.<sup>94</sup> en pacientes con ICFEr en ritmo sinusal con una edad media de 65,2 años, más jóvenes que nuestra población (edad media de 72 años), documentan valores reducidos de función auricular con una media de PALS de 15,5% (11,2 - 20,6%) aunque, superiores a nuestra población en IC aguda y con FA. En su estudio la función de reservorio continúa siendo un parámetro potente para la predicción del evento compuesto de hospitalización por IC y muerte global (HR 1,38; IC 95% 1,05-1,84; p = 0,003 en tercil de PALS  $\leq$  12,9%). Del mismo modo, Freed y cols.<sup>135</sup> en pacientes con ICFEp tras un ingreso hospitalario demuestran que la función de reservorio de la aurícula es un factor pronóstico mejor que el *strain* del ventrículo izquierdo o del ventrículo derecho, obteniendo HR 1,54 (IC 95% 1,15-2,07; p = 0,006) para el evento compuesto de hospitalización cardiovascular o muerte global. También, observaron que el 56% de los pacientes con ICFEp presentaron una reducción del *strain* que ellos definen como PALS < 34,1%. Santos y cols.<sup>93</sup> en pacientes del estudio TOPCAT con ICFEp demuestran que la disfunción auricular se asocia a mayor riesgo de hospitalización por IC, muerte cardiovascular o muerte súbita recuperada.

La incidencia acumulada de mortalidad cardíaca en nuestra población con IC aguda fue significativamente superior cuando mayor fue la reducción de la función auricular; medida por la deformación miocárdica auricular (figura 28 *log-rank*  $p = 0,009$ ) o la FEAI (figura 28 *log-rank*  $p = 0,003$ ). En esta línea, Pellicori y cols.<sup>136</sup> en un estudio en pacientes con IC ambulatoria, en ritmo sinusal evaluados mediante RM cardíaca, demuestran que la FEAI, pero no la FEVI, se asoció de forma independiente con la supervivencia (HR para cambio de 10% 0,81; IC 95%: 0,73-0,90;  $p < 0,001$ ); además el valor pronóstico de la FEAI en esta población fue superior al volumen AI. También, Modin y cols.<sup>137</sup> en un estudio prospectivo de pacientes ambulatorios con IC y FEVI  $< 45\%$ , demuestran que la FEAI es un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa con HR 1,11 ( $p=0,033$ ) por cada reducción del 5%. Además, la FEAI fue el parámetro pronóstico más robusto siendo superior al volumen AI.

La aplicación del estudio de la función auricular en patologías cardíacas concretas como la amiloidosis cardíaca también ha demostrado su valor pronóstico con peor supervivencia a dos años en casos con FEAI  $< 34\%$  o PALS  $< 14\%$  por ecocardiograma 3D<sup>138</sup>. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica, Vasquez y cols. en un estudio retrospectivo, encuentran que un valor de PALS  $\leq 23,8\%$  se asocia a mayor riesgo de eventos adversos incluyendo IC, ictus o mortalidad<sup>139</sup>. En esta misma línea, otro estudio prospectivo demostró que la disfunción auricular por RM cardíaca en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST aumentó la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) con una mediana de seguimiento de 1,7 años. Estos investigadores obtuvieron los siguientes puntos de corte: PALS 19,2%, PACS 9,7% y FEAI 38,5% (todos  $p < 0,001$ )<sup>140</sup>.

En resumen, los resultados de nuestro estudio prospectivo apoyan la utilidad de evaluar la función auricular en IC aguda como dato pronóstico de reingreso por IC o de

mortalidad cardíaca independientemente de variables clásicas como el volumen auricular o la FEVI.

### **7.8. Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y función auricular: tres entidades interrelacionadas**

La fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca coexisten con frecuencia en una relación peligrosa que les confiere un incremento mutuo de la morbimortalidad<sup>141</sup>. La FA se asocia a cambios hemodinámicos: la ausencia de contracción auricular coordinada, la frecuencia cardíaca elevada, la alteración en el llenado ventricular y la reducción del gasto cardíaco. En especial, la FA aparece cuando la IC progresa y suele implicar un deterioro funcional e incluso ser la causa de la descompensación de la misma. En relación a este hecho, en el segundo proyecto en IC aguda, se ha observado mayor presencia de FA a menor valor de *strain* auricular: el 83% en el grupo con un PALS  $\leq 7,10\%$  respecto el 7,3% en el grupo con PALS  $\geq 11,36\%$ ;  $p < 0,001$  (tabla 3 del proyecto 2). Igualmente se observaron diferencias significativas en la prevalencia de FA según la FEAI: un 79% en FEAI  $\leq 28\%$  vs 18% en el grupo FE  $\geq 42\%$ ;  $p < 0,001$  (tabla 4 del proyecto 2).

El valor pronóstico de la función auricular en pacientes con IC y FA se basa en la capacidad de discriminar los pacientes con peor función de reservorio que se traduce en menor distensibilidad del miocardio auricular. Esta situación sería equivalente a una mayor severidad de la miopatía atrial y en general, a un estadio de enfermedad más avanzado.

Inciardi y cols.<sup>142</sup> del estudio ENGAGE AF-TIMI 48, evaluaron el valor pronóstico del tamaño y función auriculares en pacientes con FA. Durante un seguimiento con mediana de 2,5 años se registraron un 14,6% de eventos en forma de muerte cardiovascular o ingreso por IC. Al igual que otros estudios, en el análisis univariado, los valores

superiores de volumen auricular y los valores inferiores de FEAI se asociaron a mayor riesgo del evento adverso. Después de ajustar por variables clínicas y ecocardiográficas, tan sólo la función auricular resultó significativa (FEAI HR por reducción 1DS FEAI 1,35; IC 95%: 1,09-1,67;  $p = 0,005$ ).

En conjunto, estos datos nos reflejan que la disfunción auricular medida por *speckle tracking* o por la FEAI está presente de forma habitual en pacientes con IC aguda, especialmente aquellos con FA, y que su cuantificación nos permite graduar la severidad de la IC. Cuanto más deteriorada se encuentra la función auricular, mayor es el riesgo de reingreso o muerte cardíaca; representado un estadio más avanzado de la IC.

### **7.9. Valor de la miocardiopatía auricular en la práctica clínica del ictus y la insuficiencia cardíaca**

La aurícula izquierda es una estructura compleja, con una estrecha interacción entre sus aspectos anatómicos, ultraestructurales y funcionales, y desempeña un papel trascendente en el funcionamiento global del corazón. En 2016, un consenso internacional de expertos de Sociedades Científicas de Europa, América, Asia y América Latina elaboró un documento para unificar la comprensión y el reconocimiento de la patología auricular, que se designó como miocardiopatía auricular<sup>9</sup>. Ésta se definió como una enfermedad auricular caracterizada por alteraciones en la estructura, en la contractilidad y en las propiedades electrofisiológicas con el potencial de producir manifestaciones clínicamente relevantes. En la práctica clínica, la miocardiopatía auricular puede manifestarse con arritmias supraventriculares y hallazgos compatibles con anomalías funcionales o estructurales auriculares.

La FA es la arritmia por excelencia relacionada con la miopatía atrial pero no siempre ambas patologías coexisten. Distintos estudios en pacientes portadores de marcapasos

o desfibrilador implantable demuestran que la FA silente se asocia con un riesgo incrementado de ictus o embolismo sistémico (ASSERT<sup>143</sup>, IMPACT<sup>144</sup>). Sin embargo, la ausencia de una relación temporal entre la FA y el ictus, apoya la hipótesis del riesgo embólico en ausencia de FA. En este contexto, el embolismo se podría atribuir a la contracción auricular inefectiva debida a cambios eléctricos y estructurales de la AI que forman parte de la miocardiopatía auricular<sup>145</sup>. Los mecanismos implicados en el desarrollo de la miopatía auricular: la inflamación, la disfunción endotelial, la hipocontractilidad de la AI y la estasis sanguínea pueden conllevar la formación de trombos sin alteración del ritmo cardíaco<sup>146</sup>. Aunque, el potencial beneficio clínico de iniciar el tratamiento anticoagulante en base al diagnóstico de miocardiopatía auricular en forma de disfunción auricular y/o dilatación auricular, sin esperar a la aparición de FA, queda por definir en futuros estudios.

Por otro lado, la detección de un primer episodio de FA posterior a un ictus puede corresponder a dos escenarios: a) paroxismos previamente no diagnosticados y la FA es la causa etiológica del ictus, b) FA de novo posterior al ictus no constituyendo la causa del mismo. Sposato y cols.<sup>147</sup> presentan un estudio interesante de revisión sobre la detección de FA tras un ictus o AIT. Estos autores concluyen que aquellos casos con presencia de miocardiopatía auricular y factores de riesgo cardiovascular presentan un mayor riesgo tromboembólico y es más probable que la FA sea la causa etiológica del ictus. Además, hay que remarcar que la indicación de anticoagulación para prevención tromboembólica en la FA no depende de las características o la duración de la FA sino, de la presencia y número de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. En nuestro estudio los pacientes con FA silente presentaron varios factores de riesgo: HTA (75%), dislipemia (51%), DM (24%) con una puntuación elevada en la escala CHADS2-VASc ( $5,22 \pm 1,2$ ). El diagnóstico de la disfunción auricular se observó en el 62% de casos con aurícula no dilatada y en el 77% de casos con dilatación auricular. Tanto la presencia de factores de riesgo cardiovascular como la afectación estructural y funcional

cardíaca en el ecocardiograma apoyarían que la FA fuese la causa del ictus en nuestra población.

En la fisiopatología de la miopatía atrial participan múltiples mecanismos: la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso autónomo, la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la hipocontractilidad miocárdica. La evaluación sistemática de la miocardiopatía auricular puede resultar de interés para identificar aquellos pacientes con IC que presentan mayor disfunción mecánica de la AI y consecuentemente peor pronóstico: descompensación de IC o fallecimiento<sup>148-149</sup>. La pérdida de la función de la aurícula puede conllevar un empeoramiento de la capacidad funcional, congestión pulmonar, hipertensión pulmonar y en fases avanzadas disfunción ventricular derecha. En esta línea, Songsangjinda y cols.<sup>150</sup> muestran en un estudio retrospectivo con RM cardíaca que, la población con antecedente de IC respecto a controles sanos, presentan peor *strain* auricular y FEAI; demostrando que la FEAE 50% y PALS < 23% se asocian de forma independiente con la clase funcional NYHA ≥ II (OR 3,38 p < 0,001, OR 2,06 p = 0,021 respectivamente).

La FA i la IC comparten un mecanismo fisiopatológico común que es la alteración de la función y de la anatomía de la AI que conforman la miopatía auricular. La miocardiopatía auricular es una entidad que está presente en la ICFEp y en la ICFEr, con algunas particularidades diferenciables. La ICFEr se caracteriza por un remodelado auricular con dilatación excéntrica y la ICFEp se asocia a un aumento de la rigidez auricular<sup>151</sup>. El aumento de la presión intraauricular podría explicar, en parte, la mayor asociación de ICFEp con la FA. Sonaglioni y cols.<sup>152</sup> en pacientes con ictus isquémico sin FA documentada demuestran que la función auricular de reservorio, por ecocardiograma con *speckle tracking*, es predictor del evento compuesto de mortalidad global y rehospitalización cardiovascular con un valor de corte de 15,5%. Además, los resultados positivos del segundo proyecto de la función auricular de reservorio en IC y mortalidad

cardíaca refuerzan el vínculo estrecho entre la severidad de la miopatía atrial y la gravedad clínica del paciente con IC y su consecuente riesgo de mortalidad cardíaca.

El diagnóstico de miocardiopatía auricular implicaría un tratamiento con el objetivo de mejorar los síntomas (la congestión) e intentar un remodelado inverso para reducir la progresión de la enfermedad. Actualmente los fármacos que se utilizan son los propios de la IC: diuréticos, IECA/ARA2, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidor del cotransportador del sodio-glucosa 2, sacubitril-valsartan y betabloqueantes<sup>153-154</sup>. Sin embargo, el estudio de la miocardiopatía auricular permitiría en un futuro, la investigación de nuevos tratamientos dirigidos al propio sustrato de la miocardiopatía. Por otra parte, las técnicas de imagen, además de facilitar el diagnóstico, permiten evaluar la respuesta de la aurícula a los tratamientos aplicados. En esta línea, un estudio interesante sobre el *strain* auricular en IC aguda de Deferm y cols.<sup>134</sup> demuestra que es un parámetro variable que empeora en caso de descompensación y mejora si hay respuesta al tratamiento depletivo y/o con fármacos que mejoran el remodelado miocárdico. Estos autores concluyen que el mejor momento para su evaluación como marcador pronóstico es cuando el paciente se encuentra compensado previo al alta hospitalaria, en que probablemente se refleja el daño estructural auricular no reversible.

En conclusión, los resultados de nuestro proyecto muestran la importancia de evaluar la función auricular en la práctica clínica para comprender mejor los mecanismos de la trombogénesis en el ictus criptogénico y como marcador pronóstico en la historia natural de la insuficiencia cardíaca.

## 7.10. Limitaciones

El proyecto se ha realizado en un solo centro con inclusión de un número limitado de pacientes. Futuros estudios aplicados a una población de mayor tamaño deberían confirmar nuestros hallazgos; en especial, los valores de *strain* auricular debido a su conocida variabilidad entre los distintas marcas comerciales y los ecógrafos.

En el estudio del valor pronóstico de la función auricular en IC no se dispone de control ecocardiográfico durante el seguimiento para evaluar potenciales cambios en la función auricular como resultado de los tratamientos aplicados. Tampoco se registró el cumplimiento terapéutico ni la presencia de insuficiencia mitral funcional moderada; ambos factores podrían haber influido en la posterior evolución clínica.



## 8. CONCLUSIONES

El estudio funcional de la aurícula izquierda en el ictus criptogénico mediante la ecocardiografía con *speckle tracking* permite detectar la disfunción auricular, en forma de reducción del *strain* y/o de la fracción de eyección auricular, que se asocia a fibrilación auricular silente en aurículas con y sin dilatación.

En la insuficiencia cardíaca aguda la cuantificación de la disfunción auricular permite una estratificación pronóstica demostrando mayor riesgo de reingreso por insuficiencia cardíaca y/o mortalidad cardíaca en valores inferiores del *strain* auricular o de la fracción de eyección auricular; independientemente del volumen auricular, la fracción de eyección ventricular izquierda o el ritmo cardíaco.

En global, el estudio de la función auricular izquierda por ecocardiograma con *speckle tracking* tiene un potencial valor para su aplicabilidad en la práctica clínica.

## 9. LÍNEAS DE FUTURO

Actualmente se está realizando un estudio en nuestro centro de pacientes con un ictus criptogénico con la finalidad de valorar la miocardiopatía auricular mediante el estudio anatómico y funcional de la aurícula izquierda por ecocardiografía. Se realiza una randomización a estrategia convencional con Holter-ECG de superficie de 72 horas respecto a monitorización con Holter subcutáneo, para evaluar la detección de fibrilación auricular o recidiva del ictus.

Como consecuencia de los resultados obtenidos de la presente investigación se plantean posibles hipótesis de trabajos y proyectos para desarrollar en el futuro:

- Como se ha comentado, los estudios previos randomizados de pacientes con ictus criptogénico, sin detección de fibrilación auricular ni estudio de miopatía auricular, no han demostrado ningún beneficio con el tratamiento anticoagulante y mayor riesgo hemorrágico. Un ensayo clínico que incluya la evaluación ecocardiográfica de la función auricular, con la finalidad de mejor selección de pacientes con riesgo elevado de fibrilación auricular silente después de un ictus criptogénico; podría permitir disminuir la recidiva de un ictus evitando el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante no indicado.
- Estudio multicéntrico en insuficiencia cardíaca aguda con valoración funcional de la aurícula durante el ingreso, al alta y en seguimiento para evaluar si existe mejoría del remodelado auricular con el tratamiento farmacológico óptimo y confirmar su valor pronóstico en morbimortalidad. El objetivo sería demostrar que

el ecocardiograma con *speckle tracking* permite monitorizar la respuesta al tratamiento y predecir la mala evolución clínica.

- Estudio de la anatomía y de la función auricular en pacientes onco-hematológicos que reciben tratamiento antitumoral que potencialmente puede inducir fibrilación auricular (por ejemplo, ibrutinib). El objetivo sería evaluar un mayor riesgo arrítmico de los pacientes con anomalías de función y/o tamaño auricular que se beneficiasen de un seguimiento clínico más preciso que incluya el ECG.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec;7(12):1251-65. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009. PMID: 25496544.
2. DeSimone CV, Prakriti BG, Tri J, Syed F, Sm AN, Asirvatham SJ. A Review Of The Relevant Embryology, Pathohistology, And Anatomy Of The Left Atrial Appendage For The Invasive Cardiac Electrophysiologist. *J Atr Fibrillation*. 2015 Aug 31;8(2):1129. doi: 10.4022/jafib.1129. PMID: 27957182; PMCID: PMC4830433.
3. Korhonen M, Muuronen A, Arponen O, Mustonen P, Hedman M, Jäkälä P, et al. Left atrial appendage morphology in patients with suspected cardiogenic stroke without known atrial fibrillation. *PLoS One*. 2015 Mar 9;10(3):e0118822. doi: 10.1371/journal.pone.0118822. PMID: 25751618; PMCID: PMC4353716.
4. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 7;60(6):531-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032. PMID: 22858289.
5. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 18;63(6):493-505. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.055. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24291276.
6. Doménech M, Berruezo A, Molina I, Mont L, Coca A. Nighttime ambulatory blood pressure is associated with atrial remodelling and neurohormonal activation in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jun;66(6):458-63. doi: 10.1016/j.rec.2012.11.011. Epub 2013 Feb 18. PMID: 24776048.
7. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019 Jan;111:18-25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012. Epub 2018 May 31. PMID: 29859763.

8. Williams DO, Jones EL, Nagle RE, Smith BS. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Q J Med.* 1972 Oct;41(164):491-508. PMID: 4636548.
9. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm.* 2017 Jan;14(1):e3-e40. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27320515; PMCID: PMC5548137.
10. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 8;70(6):756-765. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.033. PMID: 28774383.
11. Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells.* 2021 Sep 30;10(10):2605. doi: 10.3390/cells10102605. PMID: 34685585.
12. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res.* 2014 Apr 25;114(9):1483-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226. PMID: 24763466.
13. Shimano M, Shibata R, Inden Y, Yoshida N, Uchikawa T, Tsuji Y, et al. Reactive oxidative metabolites are associated with atrial conduction disturbance in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009 Jul;6(7):935-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.03.012. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19560081.
14. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2015 Aug;25(6):475-84. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.015. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25661032; PMCID: PMC5658790.
15. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2013 Feb 15;111(4):595-601. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.049. Epub 2012 Dec 1. PMID: 23211360.
16. Her AY, Choi EY, Shim CY, Song BW, Lee S, Ha JW, et al. Prediction of left atrial fibrosis with speckle tracking echocardiography in mitral valve disease: a comparative study with histopathology. *Korean Circ J.* 2012 May;42(5):311-8.

doi: 10.4070/kcj.2012.42.5.311. Epub 2012 May 24. PMID: 22701133; PMCID: PMC3369962.

17. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May;3(3):231-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.865683. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20133512.
18. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 Aug;3(8):791-802. doi: 10.1016/j.jacep.2017.07.004. Epub 2017 Aug 21. PMID: 29759774.
19. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 Nov;18(11):1307-1320. doi: 10.1002/ejhf.645. PMID: 27813305.
20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14; PMID: 34447992.
21. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2239-51. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.557. PMID: 25998669.
22. Ning Y, Tse G, Luo G, Li G. Atrial Cardiomyopathy: An Emerging Cause of the Embolic Stroke of Undetermined Source. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 9;8:674612. doi: 10.3389/fcvm.2021.674612. PMID: 34434973; PMCID: PMC8382140.
23. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr, Elkind MS, Soliman EZ. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015 May;11(3):323-31. doi: 10.2217/fca.15.22. PMID: 26021638; PMCID: PMC4868349.

24. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Oct;2(5):474-80. doi: 10.1161/CIRCEP.109.849638. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19843914.
25. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575. Erratum in: *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):998. PMID: 22236222.
26. Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, Oluleye OW, Gottesman RF, Lutsey PL, et al. Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):961-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000173. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23471272; PMCID: PMC3614093.
27. 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 Feb 25;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24345399; PMCID: PMC4151302.
28. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32716709; PMCID: PMC7577553.
29. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6:213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385. PMID: 24966695; PMCID: PMC4064952.
30. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart

- Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.PMID: 32860505.
31. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, Dominic P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):33-42. doi: 10.1093/europace/eux013. PMID: 28444307.
  32. Liżewska-Springer A, Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, Drelich Ł, Królak T, Raczak G. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A literature review. *Cardiol J*. 2020;27(6):848-856. doi: 10.5603/CJ.a2018.0067. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29924375; PMCID: PMC8079104.
  33. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3. Erratum in: *JAMA*. 2014 Nov 5;312(17):1805. PMID: 24496537.
  34. Vergara GR, Marrouche NF. Tailored management of atrial fibrillation using a LGE-MRI based model: from the clinic to the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Apr;22(4):481-7. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01941.x. Epub 2010 Nov 2. PMID: 21044212.
  35. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M, Amano M, Kurabayashi M. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Jul;27(7):709-716.e4. doi: 10.1016/j.echo.2014.03.010. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24767972.
  36. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;17(4):355-83. doi: 10.1093/ehjci/jev354. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26864186.
  37. Darlington A, McCauley MD. Atrial Cardiomyopathy: An Unexplored Limb of Virchow's Triad for AF Stroke Prophylaxis. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Feb



- 18;7:11. doi: 10.3389/fcvm.2020.00011. PMID: 32133372; PMCID: PMC7039862.
38. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Mar;13(3):131-47. doi: 10.1038/nrcardio.2015.191. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26658575.
39. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail*. 2019 Jun;7(6):447-456. doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.005. PMID: 31146871.
40. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 15;68(20):2217-2228. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.048. PMID: 27855811.
41. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail*. 2012 Sep;14(9):1030-40. doi: 10.1093/eurjhf/hfs097. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22733981.
42. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, et al; PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2490-2500. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.027. PMID: 29145948.
43. Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1056-64. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.021. Epub 2008 Oct 2. PMID: 19032999.
44. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 21;75(2):222-232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.013. PMID: 31948652.
45. Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, et al. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 26;70(25):3157-3172. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.063. PMID: 29268928.

46. Buechel RR, Sommer G, Leibundgut G, Rohner A, Riede F, Kessel-Schaefer A, et al. Assessment of left atrial functional parameters using a novel dedicated analysis tool for real-time three-dimensional echocardiography: validation in comparison to magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;29(3):601-8. doi: 10.1007/s10554-012-0127-0. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23001198.
47. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012 Feb 1;10:4. doi: 10.1186/1476-7120-10-4. PMID: 22296702; PMCID: PMC3298523.
48. Alfuhied A, Kanagala P, McCann GP, Singh A. Multi-modality assessment and role of left atrial function as an imaging biomarker in cardiovascular disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 24. doi: 10.1007/s10554-021-02316-x. Epub ahead of print. PMID: 34169399.
49. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, D'Andrea A, Di Salvo G, Arenga F, et al. Left atrium by echocardiography in clinical practice: from conventional methods to new echocardiographic techniques. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:451042. doi: 10.1155/2014/451042. Epub 2014 Jun 9. PMID: 25009828; PMCID: PMC4070331.
50. Vizzardi E, D'Aloia A, Rocco E, Lupi L, Rovetta R, Quinzani F, et al. How should we measure left atrium size and function? *J Clin Ultrasound*. 2012 Mar-Apr;40(3):155-66. doi: 10.1002/jcu.21871. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22271659.
51. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):1018-23. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.077. Epub 2006 Feb 9. PMID: 16516087.
52. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.

53. To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jul;4(7):788-98. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.02.018. PMID: 21757171.
54. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, Ashida K, Ishihara M. Predictors of left atrial appendage stunning after electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep;35(9):1549-1555. doi: 10.1007/s10554-019-01592-y. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30941564.
55. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, Tsang TS. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Jun;12(6):421-30. doi: 10.1093/ejechocard/jeq175. Epub 2011 May 12. PMID: 21565866.
56. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Feb;8(1):29-46. doi: 10.21037/cdt.2017.06.08. PMID: 29541609; PMCID: PMC5835645.
57. Badano LP, Koliaf TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):591-600. doi: 10.1093/ehjci/jey042.
58. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Jan;30(1):59-70.e8. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.007. Epub 2016 Oct 27. PMID: 28341032.
59. Leischik R, Littwitz H, Dworrak B, Garg P, Zhu M, Sahn DJ, et al. Echocardiographic Evaluation of Left Atrial Mechanics: Function, History, Novel Techniques, Advantages, and Pitfalls. *Biomed Res Int*. 2015;2015:765921. doi: 10.1155/2015/765921. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26236735; PMCID: PMC4508385.
60. Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, et al. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol*.

- 2010 Jun 1;105(11):1635-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.027. PMID: 20494675.
61. Kebed KY, Addetia K, Lang RM. Importance of the Left Atrium: More Than a Bystander? *Heart Fail Clin.* 2019 Apr;15(2):191-204. doi: 10.1016/j.hfc.2018.12.001. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30832811; PMCID: PMC6813805.
62. Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, Seward JB, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons > or = 65 years of age. *Am J Cardiol.* 2008 Jun 1;101(11):1626-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.051. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18489941.
63. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Lopez-Sobrinio T, Montserrat S, Perez-Villa F, et al. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Outpatients with De Novo Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Nov;29(11):1035-1042.e1. doi: 10.1016/j.echo.2016.07.012. Epub 2016 Sep 10. PMID: 27624593.
64. Azemi T, Rabdiya VM, Ayirala SR, McCullough LD, Silverman DI. Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk CHADS(2) scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Dec;25(12):1327-32. doi: 10.1016/j.echo.2012.09.004. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23067897.
65. Ersbøll M, Andersen MJ, Valeur N, Mogensen UM, Waziri H, Møller JE, et al. The prognostic value of left atrial peak reservoir strain in acute myocardial infarction is dependent on left ventricular longitudinal function and left atrial size. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Jan 1;6(1):26-33. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.978296. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23192848.
66. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, Berry JD, Patel PC, Markham DW, et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J.* 2013 Jan;34(4):278-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehs188. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22782941; PMCID: PMC3549524.
67. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, Jahangir A, Carerj S, Oreto L, et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Dec;13(12):973-84. doi: 10.1093/ehjci/jes174. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22909795; PMCID: PMC3598416.

68. Tsujiuchi M, Ebato M, Maezawa H, Ikeda N, Mizukami T, Nagumo S, et al. The Prognostic Value of Left Atrial Reservoir Functional Indices Measured by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography for Major Cardiovascular Events. *Circ J*. 2021 Apr 23;85(5):631-639. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0617. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33191318.
69. Yuda S. Current clinical applications of speckle tracking echocardiography for assessment of left atrial function. *J Echocardiogr*. 2021 Sep;19(3):129-140. doi: 10.1007/s12574-021-00519-8. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33687616.
70. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211. doi: 10.1055/s-0038-1649503. Epub 2018 May 23. PMID: 29791947.
71. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):688-97. doi: 10.1002/ana.20617. PMID: 16240340.
72. Powers WJ. Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):252-260. doi: 10.1056/NEJMcp1917030. PMID: 32668115.
73. Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):e26. doi: 10.1056/NEJMc1609156. PMID: 27626542.
74. Triantafyllou S, Katsanos AH, Dilaveris P, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Adreanides E, et al. Implantable Cardiac Monitoring in the Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke. *Ann Neurol*. 2020 Nov;88(5):946-955. doi: 10.1002/ana.25886. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32827232.
75. Pérez Rodon J, Francisco Pascual J, Rivas Gándara N, Roca Luque I, Bellera N, Moya Mitjans À. Cryptogenic Stroke and role of Loop Recorder. *J Atr Fibrillation*. 2014 Dec 31;7(4):1178. doi: 10.4022/jafib.1178. PMID: 27957141; PMCID: PMC5135209.
76. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7. PMID: 24646875.

77. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 28;75(3):333-340. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.024. PMID: 31976872.
78. Sanchis L, Montserrat S, Obach V, Cervera Á, Chamorro Á, Vidal B, et al. Left Atrial Function Is Impaired in Some Patients With Stroke of Undetermined Etiology: Potential Implications for Evaluation and Therapy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Jul;69(7):650-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2015.11.033. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26949013.
79. Pagola J, González-Alujas T, Flores A, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Seró L, et al. Left atria strain is a surrogate marker for detection of atrial fibrillation in cryptogenic strokes. *Stroke.* 2014 Aug;45(8):e164-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005540. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24968931.
80. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017 Apr;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2. PMID: 28785469; PMCID: PMC5494150.
81. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug;22(8):1342-1356. doi: 10.1002/ejhf.1858. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32483830; PMCID: PMC7540043.
82. Paulus WJ. H<sub>2</sub>FPEF Score: At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018 Aug 28;138(9):871-873. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711. PMID: 30354456.
83. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011. PMID: 27037982.
84. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011

- Aug;24(8):898-908. doi: 10.1016/j.echo.2011.04.014. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21665431.
85. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rütke M, Hättasch R, Wagelöhner T, et al. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Aug;29(8):750-758. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.013. Epub 2016 May 4. PMID: 27156904.
86. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;10(7):735-743. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28017389; PMCID: PMC5741456.
87. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1405-1415. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29153567.
88. Potter EL, Ramkumar S, Kawakami H, Yang H, Wright L, Negishi T, et al. Association of Asymptomatic Diastolic Dysfunction Assessed by Left Atrial Strain With Incident Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov;13(11):2316-2326. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.028. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32771583.
89. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al; PARAMOUNT Investigators. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014 Oct;16(10):1096-103. doi: 10.1002/ejhf.147. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25138249; PMCID: PMC5535768.
90. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, Falces C, Duchateau N, Perez-Villa F, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):62-7. doi: 10.1093/ehjci/jeu165. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25187609.
91. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jul;21(7):891-900. doi: 10.1002/ejhf.1464. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30919562.

92. Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, Lin G, Borlaug BA. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 1;76(9):1051-1064. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.009. PMID: 32854840; PMCID: PMC7455760.
93. Santos AB, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016 Apr;9(4):e002763. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002763. PMID: 27056882; PMCID: PMC4826720.
94. Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, Francesca Cerasa M, Lauciello R, Zuchi C, et al. Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;11(11):e007696. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007696. PMID: 30571318.
95. Sugimoto T, Bandera F, Generati G, Alfonzetti E, Bussadori C, Guazzi M. Left Atrial Function Dynamics During Exercise in Heart Failure: Pathophysiological Implications on the Right Heart and Exercise Ventilation Inefficiency. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10 Pt B):1253-1264. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.09.021. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28017395.
96. Cameli M, Sparla S, Losito M, Righini FM, Menci D, Lisi M, et al. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Stratified for Different Values of Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016 Mar;33(3):398-405. doi: 10.1111/echo.13094. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26493278.
97. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17000631.
98. Miró Ò, García Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, et al; ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail*. 2019



- Oct;21(10):1231-1244. doi: 10.1002/ejhf.1567. Epub 2019 Aug 7. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):2172. PMID: 31389111.
99. Park JH, Hwang IC, Park JJ, Park JB, Cho GY. Prognostic power of left atrial strain in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan 22;22(2):210-219. doi: 10.1093/ehjci/jeaa013. PMID: 32031588.
100. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30.
101. Garcia Fernandez MA. Is it possible to train non-cardiologists to perform echocardiography? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Mar;67(3):168-70. doi: 10.1016/j.rec.2013.07.010. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24774389.
102. Mitrega K, Lip GYH, Sredniawa B, Sokal A, Streb W, Przuldzki K, et al. Predicting Silent Atrial Fibrillation in the Elderly: A Report from the NOMED-AF Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2021 May 26;10(11):2321. doi: 10.3390/jcm10112321. PMID: 34073411; PMCID: PMC8199269.
103. Furukawa A, Ishii K, Hyodo E, Shibamoto M, Komasa A, Nagai T, et al. Three-Dimensional Speckle Tracking Imaging for Assessing Left Atrial Function in Hypertensive Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2016 Dec 2;57(6):705-711. doi: 10.1536/ihj.16-121. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27818478.
104. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007 Aug 7;69(6):546-54. doi: 10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d. PMID: 17679673.
105. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jan;10(1):65-77. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003. PMID: 28057220.
106. Chery G, Kamp N, Kosinski AS, Schmidler GS, Lopes RD, Patel M, et al. Prognostic value of myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy: A systematic review. *Am Heart J*. 2020

- Nov;229:52-60. doi: 10.1016/j.ahj.2020.08.004. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32916608; PMCID: PMC7417269.
107. Boyd AC, Richards DA, Marwick T, Thomas L. Atrial strain rate is a sensitive measure of alterations in atrial phasic function in healthy ageing. *Heart*. 2011 Sep;97(18):1513-9. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300134. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21749989.
108. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr;16(4):364-72. doi: 10.1093/ehjci/jeu219. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25368210.
109. Jordan K, Yaghi S, Poppas A, Chang AD, Mac Grory B, Cutting S, et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):1997-2001. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025384. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31189435; PMCID: PMC6646078.
110. Tan BYQ, Ho JSY, Sia CH, Boi Y, Foo ASM, Dalakoti M, Chan MY, Ho AFW, Leow AS, Chan BPL, Teoh HL, Seow SC, Kojodjojo P, Seet RCS, Sharma VK, Yeo LLL. Left Atrial Volume Index Predicts New-Onset Atrial Fibrillation and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(3):285-291. doi: 10.1159/000508211. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32554958.
111. Arnăutu SF, Morariu VI, Arnăutu DA, Tomescu MC, Dan TF, Dragos Jianu C. Left Atrial Strain Helps Identifying the Cardioembolic Risk in Transient Ischemic Attacks Patients with Silent Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Ther Clin Risk Manag*. 2022 Mar 10;18:213-222. doi: 10.2147/TCRM.S359490. PMID: 35299625; PMCID: PMC8922319.
112. Kusunose K, Takahashi H, Nishio S, Hirata Y, Zheng R, Ise T, et al. Predictive value of left atrial function for latent paroxysmal atrial fibrillation as the cause of embolic stroke of undetermined source. *J Cardiol*. 2021 Nov;78(5):355-361. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.05.005. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34119401.

113. Rasmussen SMA, Olsen FJ, Jørgensen PG, Fritz-Hansen T, Jespersen T, Gislason G, et al. Utility of left atrial strain for predicting atrial fibrillation following ischemic stroke. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep;35(9):1605-1613. doi: 10.1007/s10554-019-01601-0. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028567.
114. Bajraktari G, Bytyçi I, Henein MY. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2020 Jan;40(1):1-13. doi: 10.1111/cpf.12595. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31556215.
115. Wen S, Indrabhinduwat M, Brady PA, Pislaru C, Miller FA, Ammash NM, et al. Post Procedural Peak Left Atrial Contraction Strain Predicts Recurrence of Arrhythmia after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2021 Jun 11;19(1):22. doi: 10.1186/s12947-021-00250-5. PMID: 34116696; PMCID: PMC8194218.
116. Pilichowska-Paszkiel E, Baran J, Kułakowski P, Zaborska B. Echocardiographic assessment of left atrial function for prediction of efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 24;100(38):e27278. doi: 10.1097/MD.00000000000027278. PMID: 34559133; PMCID: PMC8462594.
117. Sarvari SI, Haugaa KH, Stokke TM, Ansari HZ, Leren IS, Hegbom F, et al. Strain echocardiographic assessment of left atrial function predicts recurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;17(6):660-7. doi: 10.1093/ehjci/jev185. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26219297; PMCID: PMC4871234.
118. Choe WC, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, et al; CRYSTAL AF Investigators. A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). *Am J Cardiol*. 2015 Sep 15;116(6):889-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.012. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26183793.
119. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, Caso V, Perren F, Palaiodimou L, et al. Duration of Implantable Cardiac Monitoring and Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke*. 2019 Sep;21(3):302-311. doi: 10.5853/jos.2019.01067. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31590474; PMCID: PMC6780018.

120. Bernstein RA, Kamel H, Granger CB, Piccini JP, Sethi PP, Katz JM, et al. Effect of Long-term Continuous Cardiac Monitoring vs Usual Care on Detection of Atrial Fibrillation in Patients With Stroke Attributed to Large- or Small-Vessel Disease: The STROKE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2169-2177. doi: 10.1001/jama.2021.6470. PMID: 34061145; PMCID: PMC8170544.
121. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2478-86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600. PMID: 24963567.
122. Dalen JE, Alpert JS. Silent Atrial Fibrillation and Cryptogenic Strokes. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):264-267. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.027. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27756556.
123. Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, Pedersen OD, Karlsen FM, Jacobsen MD, et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. *Eur J Neurol*. 2014 Jun;21(6):884-9. doi: 10.1111/ene.12400. Epub 2014 Mar 15. PMID: 24628954.
124. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983. PMID: 1866765.
125. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):235-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516344. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18757287.
126. Cuadrado-Godia E, Benito B, Ois A, Vallès E, Rodríguez-Campello A, Giralt-Steinhauer E, et al. Ultra-early continuous cardiac monitoring improves atrial fibrillation detection and prognosis of patients with cryptogenic stroke. *Eur J Neurol*. 2020 Feb;27(2):244-250. doi: 10.1111/ene.14061. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31424609.
127. Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, et al; RESPECT ESUS Investigators. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with

- Embolitic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke*. 2015 Dec;10(8):1309-12. doi: 10.1111/ijvs.12630. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26420134.
128. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191-2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686. Epub 2018 May 16. PMID: 29766772.
129. AlFaleh H, Elasfar AA, Ullah A, AlHabib KF, Hersi A, Mimish L, et al. Worsening heart failure in 'real-world' clinical practice: predictors and prognostic impact. *Eur J Heart Fail*. 2017 Aug;19(8):987-995. doi: 10.1002/ehf.515. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071748.
130. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 4;45(1):87-92. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.054. PMID: 15629380.
131. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Nitobe J, Hirono O, Kubota I. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2011 Mar;17(3):210-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.10.006. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21362529.
132. Ramu B, Elwan AM, Coleman CI, Silverman DI, Gluck JA. The Association Between Baseline Left Atrial Volume Index and All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *Conn Med*. 2015 Sep;79(8):469-75. PMID: 26506678.
133. Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A, et al. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 13;8:704762. doi: 10.3389/fcvm.2021.704762. PMID: 34485406; PMCID: PMC8414134.
134. Deferm S, Martens P, Verbrugge FH, Bertrand PB, Dauw J, Verhaert D, et al. LA Mechanics in Decompensated Heart Failure: Insights From Strain Echocardiography With Invasive Hemodynamics. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 May;13(5):1107-1115. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.12.008. Epub 2020 Jan 15.

135. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3):10.1161/CIRCIMAGING.115.003754 e003754. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754. PMID: 26941415; PMCID: PMC4780261.
136. Pellicori P, Zhang J, Lukaschuk E, Joseph AC, Bourantas CV, Loh H, et al. Left atrial function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure: clinical associations and prognostic value. *Eur Heart J*. 2015 Mar 21;36(12):733-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehu405. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25336215.
137. Modin D, Sengeløv M, Jørgensen PG, Olsen FJ, Bruun NE, Fritz-Hansen T, et al. Prognostic Value of Left Atrial Functional Measures in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2019 Feb;25(2):87-96. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.11.016. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30472280.
138. Mohty D, Petitalot V, Magne J, Fadel BM, Boulogne C, Rouabhia D, et al. Left atrial function in patients with light chain amyloidosis: A transthoracic 3D speckle tracking imaging study. *J Cardiol*. 2018 Apr;71(4):419-427. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.10.007. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29153741.
139. Vasquez N, Ostrander BT, Lu DY, Ventoulis I, Haileselassie B, Goyal S, et al. Low Left Atrial Strain Is Associated With Adverse Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 May;32(5):593-603.e1. doi: 10.1016/j.echo.2019.01.007. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30904367.
140. Nayyar D, Nguyen T, Pathan F, Vo G, Richards D, Thomas L, et al. Cardiac magnetic resonance derived left atrial strain after ST-elevation myocardial infarction: an independent prognostic indicator. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Apr;11(2):383-393. doi: 10.21037/cdt-20-879. PMID: 33968617; PMCID: PMC8102246.
141. Sugumar H, Nanayakkara S, Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Ling LH, et al. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions. *Cardiol Clin*. 2019 May;37(2):131-138. doi: 10.1016/j.ccl.2019.01.002. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30926014.

142. Inciardi RM, Giugliano RP, Claggett B, Gupta DK, Chandra A, Ruff CT, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Left atrial structure and function and the risk of death or heart failure in atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec;21(12):1571-1579. doi: 10.1002/ejhf.1606. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31777160; PMCID: PMC7321836.
143. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2094-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24633881.
144. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY, et al; IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015 Jul 7;36(26):1660-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv115. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25908774.
145. Kotadia ID, Sim I, Mukherjee R, O'Hare D, Chiribiri A, Birns J, et al. Secondary Stroke Prevention Following Embolic Stroke of Unknown Source in the Absence of Documented Atrial Fibrillation: A Clinical Review. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 6;10(13):e021045. doi: 10.1161/JAHA.121.021045. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34212774; PMCID: PMC8403300.
146. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Sep 23;4(5):640-654. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.05.005. PMID: 31768479; PMCID: PMC6872845.
147. Sposato LA, Chaturvedi S, Hsieh CY, Morillo CA, Kamel H. Atrial Fibrillation Detected After Stroke and Transient Ischemic Attack: A Novel Clinical Concept Challenging Current Views. *Stroke*. 2022 Mar;53(3):e94-e103. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034777. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34986652.
148. Rossi A, Gheorghiade M, Triposkiadis F, Solomon SD, Pieske B, Butler J. Left atrium in heart failure with preserved ejection fraction: structure, function, and significance. *Circ Heart Fail*. 2014 Nov;7(6):1042-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001276. PMID: 25415957.
149. Khan MS, Memon MM, Murad MH, Vaduganathan M, Greene SJ, Hall M, et al. Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020 Mar;22(3):472-485. doi: 10.1002/ejhf.1643. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31919960.
150. Songsangjinda T, Krittayaphong R. Impact of different degrees of left ventricular strain on left atrial mechanics in heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 Apr 9;22(1):160. doi: 10.1186/s12872-022-02608-7. PMID: 35397510; PMCID: PMC8994220.
151. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015 Mar;8(2):295-303. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25593126.
152. Sonaglioni A, Vincenti A, Baravelli M, Rigamonti E, Tagliabue E, Bassi P, et al. Prognostic value of global left atrial peak strain in patients with acute ischemic stroke and no evidence of atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019 Apr;35(4):603-613. doi: 10.1007/s10554-018-1485-z. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30377893.
153. Peigh G, Shah SJ, Patel RB. Left Atrial Myopathy in Atrial Fibrillation and Heart Failure: Clinical Implications, Mechanisms, and Therapeutic Targets. *Curr Heart Fail Rep.* 2021 Jun;18(3):85-98. doi: 10.1007/s11897-021-00510-5. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33864224; PMCID: PMC8994870.
154. Patel RB, Shah SJ. Therapeutic Targeting of Left Atrial Myopathy in Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2020 May 1;5(5):497-499. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0136. PMID: 32129796; PMCID: PMC7529338.



## **11. ANEXOS**

### **11.1 Presentación en congreso nacional**

Título: Predicción de fibrilación auricular mediante ecocardiograma con *speckle tracking* en ictus criptogénico.

Referencia bibliográfica: Rev Esp Cardiol. 2019;72(Supl 1):400.



## 7009-16 - PREDICCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAMA CON *SPECKLE-TRACKING* EN ICTUS CRIPTOGENICO

Mireia Blé Gimeno<sup>1</sup>, Begoña Benito Villabriga<sup>2</sup>, Elisa Cuadrado Godia<sup>1</sup>, Miguel Gómez Pérez<sup>3</sup>, Aleksandra Mas-Stachurska<sup>1</sup>, Helena Tizón-Marcos<sup>1</sup>, Luis Molina Ferragut<sup>1</sup>, Rodolfo Montiel Quintero<sup>1</sup>, Marc Llagostera Martín<sup>1</sup>, Francisco Escalante<sup>1</sup>, Beatriz Vaquerizo Montilla<sup>1</sup> y Mercedes Cladellas Capdevila<sup>1</sup>, del <sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona y <sup>3</sup>Hospital de Barcelona, Barcelona.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El ictus es una patología con una elevada morbimortalidad. A pesar de la realización de múltiples exámenes hasta en el 30% de los casos la etiología no queda aclarada, conformando el grupo denominado ictus criptogénico (ICr). Estudios previos han demostrado que el 20-28% de ICr podrían ser de etiología cardioembólica por una fibrilación auricular (FA) paroxística oculta. El objetivo de nuestro estudio consistió en evaluar prospectivamente la anatomía y función auricular mediante ecocardiografía con *speckle-tracking*, para la detección de FA en pacientes con ICr monitorizados con Holter insertable.

**Métodos:** Estudio prospectivo de pacientes ingresados con ICr a los que se realizó ecocardiograma con equipo GE Vivid E9 y análisis con estación de trabajo echoPAC. Se analizó la anatomía y función de aurícula izquierda mediante estudio de volumen auricular biplanar 2D, fracción de eyección auricular (FEAI) y deformación miocárdica auricular con *speckle-tracking*: *strain* longitudinal global sistólico máximo (PALs) y *strain* de contracción auricular (PACs). Se definió FA como episodio de  $\geq 30$  segundos durante el primer año posictus.

**Resultados:** Se estudiaron 80 pacientes, excluyéndose a 5. La edad media de los 75 pacientes incluidos fue 76 años, 56% varones, HTA 75%, diabetes 22% y dislipemia 52%. Se diagnosticó FA en 37 (49%) de los casos y en un 42% de ellos se observó durante los primeros 30 días del ictus. Los pacientes con FA presentaron volumen auricular significativamente superior y una reducción en la función de reservorio (PALs), conducción pasiva y función de bomba (PACs) tanto en el análisis univariado como multivariado ajustado por edad y sexo. Se realizaron distintos modelos con combinaciones binarias de los valores de volumen auricular, FEAI y PALs/PACs con curvas ROC que mostraron elevada especificidad y sensibilidad para detección de FA (figura). Mediante análisis por *bootstrapping* se seleccionaron los puntos de corte de dichas variables: volumen 2D 32 ml/m<sup>2</sup>, FEAI 55%, PALs 21,4% y PACs 12,9%.

**Conclusiones:** La evaluación ecocardiográfica de la aurícula izquierda mediante el estudio del volumen, *speckle-tracking* y FEAI en un ictus criptogénico permite predecir FA en el seguimiento. En pacientes de edad avanzada e hipertensión arterial, la presencia de FA después de un ictus es elevada (casi 50%) y esta acontece de forma precoz (30 primeros días posictus).

1579-2242 © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

## 11.2 Artículo original publicado

Título: Evaluación de la aurícula izquierda por ecocardiografía con speckle tracking en ictus criptogénico: en búsqueda de la fibrilación auricular silente.

Referencia bibliográfica: Ble M, Benito B, Cuadrado-Godia E, Pérez-Fernández S, Gómez M, Mas-Stachurska A, Tizón-Marcos H, Molina L, Martí-Almor J, Cladellas M. Left Atrium Assessment by Speckle Tracking Echocardiography in Cryptogenic Stroke: Seeking Silent Atrial Fibrillation. J Clin Med. 2021 Aug 9;10(16):3501. doi: 10.3390/jcm10163501. PMID: 34441797; PMCID: PMC8397042.

Article

# Left Atrium Assessment by Speckle Tracking Echocardiography in Cryptogenic Stroke: Seeking Silent Atrial Fibrillation

Mireia Ble <sup>1,2,\*</sup>, Begoña Benito <sup>3,4</sup>, Elisa Cuadrado-Godia <sup>3,5</sup>, Sílvia Pérez-Fernández <sup>3,6</sup>, Miquel Gómez <sup>7</sup>, Aleksandra Mas-Stachurska <sup>2,3</sup>, Helena Tizón-Marcos <sup>2,3</sup>, Lluís Molina <sup>2,3,7</sup>, Julio Martí-Almor <sup>2,3</sup> and Mercè Cladellas <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Medicine Department, Universidad Autónoma de Barcelona, 08035 Barcelona, Spain; mcladellas@psmar.cat

<sup>2</sup> Cardiology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, 08003 Barcelona, Spain; amasstachurska@psmar.cat (A.M.-S.); Htizon@parcdesalutmar.cat (H.T.-M.); lmolina@psmar.cat (L.M.); JMarti@parcdesalutmar.cat (J.M.-A.)

<sup>3</sup> Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain; b.benito.v@gmail.com (B.B.); ECuadrado@parcdesalutmar.cat (E.C.-G.); silvia\_medina2712@hotmail.com (S.P.-F.)

<sup>4</sup> Cardiology Department, Hospital Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Neurology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, 08003 Barcelona, Spain

<sup>6</sup> CIBER of Cardiovascular Diseases (CIBERCIV), 08003 Barcelona, Spain

<sup>7</sup> Cardiology Department, Hospital de Barcelona, 08034 Barcelona, Spain; miquelgomez@scias.com

\* Correspondence: mble@parcdesalutmar.cat; Tel.: +34-932-483-018



**Citation:** Ble, M.; Benito, B.; Cuadrado-Godia, E.; Pérez-Fernández, S.; Gómez, M.; Mas-Stachurska, A.; Tizón-Marcos, H.; Molina, L.; Martí-Almor, J.; Cladellas, M. Left Atrium Assessment by Speckle Tracking Echocardiography in Cryptogenic Stroke: Seeking Silent Atrial Fibrillation. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3501. <https://doi.org/10.3390/jcm10163501>

Academic Editor: Amir Jadidi

Received: 8 July 2021

Accepted: 4 August 2021

Published: 9 August 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Silent atrial fibrillation (AF) may be the cause of some cryptogenic strokes (CrS). The aim of the study was to analyse atrial size and function by speckle tracking echocardiography in CrS patients to detect atrial disease. Patients admitted to the hospital due to CrS were included prospectively. Echocardiogram analysis included left atrial ejection fraction (LAEF) and atrial strain. Insertable cardiac monitor was implanted, and AF was defined as an episode of  $\geq 1$  min in the first year after stroke. Left atrial enlargement was defined as indexed volume  $> 34$  mL/m<sup>2</sup>. Seventy-five consecutive patients were included, aged  $76 \pm 9$  years (arterial hypertension 75%). AF was diagnosed in 49% of cases. The AF group had higher atrial volume and worse atrial function: peak atrial longitudinal strain (PALS)  $19.6 \pm 5.7\%$  vs.  $29.5 \pm 7.2\%$ , peak atrial contraction strain (PACs)  $8.9 \pm 3.9\%$  vs.  $16.5 \pm 6\%$ , LAEF  $46.8 \pm 11.5\%$  vs.  $60.6 \pm 5.2\%$ ;  $p < 0.001$ . AF was diagnosed in 20 of 53 patients with non-enlarged atrium, and in 18 of them, atrial dysfunction was present. The multivariate logistic regression analysis demonstrated an independent association between detection of AF and atrial volume, LAEF, and strain. Cut-off values were obtained: LAEF  $< 55\%$ , PALS  $< 21.4\%$ , and PACs  $< 12.9\%$ . In conclusion, speckle tracking echocardiography in CrS patients improves silent atrial disease diagnosis, with or without atrial enlargement.

**Keywords:** atrial fibrillation; echocardiography; atrial strain; atrial disease; cryptogenic stroke

## 1. Introduction

Nowadays, stroke is one of the main causes of morbidity and mortality, leading to it being the second cause of death worldwide (World Health Organisation <http://who.int/home-page/index.es.shtml> (accessed on 8 July 2021)). Despite new technologies and the carrying out of accurate diagnostic procedures, between 20 and 30% of ischemic strokes are of unknown cause and currently are classified as being cryptogenic stroke (CrS) [1,2]. Several mechanisms can lead to CrS and, among these, cardioembolic stroke due to silent atrial fibrillation (AF) could be detected in up to 30% of cases [1,2].

Left atrium (LA) size is a strong predictor of cardioembolic stroke and AF [3,4]. However, the presence of atrial enlargement in other diseases such as diastolic dysfunction and arterial hypertension limits its interpretation to assess thromboembolic risk. Moreover, it has been described that the paroxysmal AF can also be present with normal LA size [5].

Recently, speckle tracking echocardiography has been widely accepted as a novel technology for evaluating mechanics, function, and LA remodelling useful in the prediction of AF [6,7]. Previous studies have shown a significant association between decreased LA strain and stroke [8,9], even in patients with low-risk CHADS<sub>2</sub> score  $\leq 1$  [10].

AF in CrS can appear as a paroxysmal and asymptomatic form, which leads to underdiagnosed cases [11,12]. This has important implications due to the lack of appropriate secondary stroke prevention with anticoagulation. In this regard, continuous electrocardiographic monitoring has been shown to be superior to the intermittent or short recordings for detecting AF [13,14].

In spite of the proven usefulness of all these echocardiographic parameters and prolonged monitoring to detect AF, there are no studies that have evaluated both techniques together in patients with CrS. For this reason, the main objective of the study was to evaluate prospectively atrial anatomy and function using speckle tracking echocardiography in patients with CrS and detection of silent AF by an insertable cardiac monitor.

## 2. Materials and Methods

From October 2013 to September 2016, patients between 50 and 89 years old who were admitted to the Stroke Unit with CrS according to the SSS-TOAST criteria were prospectively included. Patients with permanent contraindication for oral anticoagulant treatment or indication for anticoagulation for other reasons, those whose life expectancy was lower than 1 year, and those with severe comorbidity or disabling stroke (modified Rankin scale  $> 4$ ) were ruled out.

CrS diagnosis was in accordance with clinical practice guidelines [15] when magnetic resonance angiography or angioCT displayed a non-lacunar brain infarct that excluded extracranial and intracranial arterial stenosis or occlusion due to atherosclerosis, vasculitis, or dissection and ruling out a cardioembolic source. All patients underwent a comprehensive work-up during admission, including 12-lead ECG, transthoracic echocardiography, brain computed tomography, blood test, and neurovascular imaging (magnetic resonance angiography, angioCT, and/or 2D ultrasound of supra-aortic trunks and intracranial territory).

### 2.1. Patient Monitoring

All patients were continuously ECG-monitored for at least 48 h and underwent implant of an insertable cardiac monitor before hospital discharge. AF was defined as an episode  $\geq 1$  min in the first year after the stroke. The device used was the Biomonitor-2 (Biotronik®) that has specific algorithms for the detection of AF, defined by a variability of RR  $> 12.5\%$ ; bradycardia ( $< 30$  bpm), asystole ( $> 3$  s), and tachycardia events ( $> 160$  bpm) were also recorded, as well as episodes manually activated by the user in case of symptoms. The insertable cardiac monitor allows for reading and obtaining data daily by telematic message to the treating team (Biotronik Home Monitoring, HM). The insertable loop recorder was read and interpreted by cardiologists specialised in arrhythmias, without knowledge of echocardiographic results.

### 2.2. Echocardiographic Analysis of Atrial Anatomy and Function

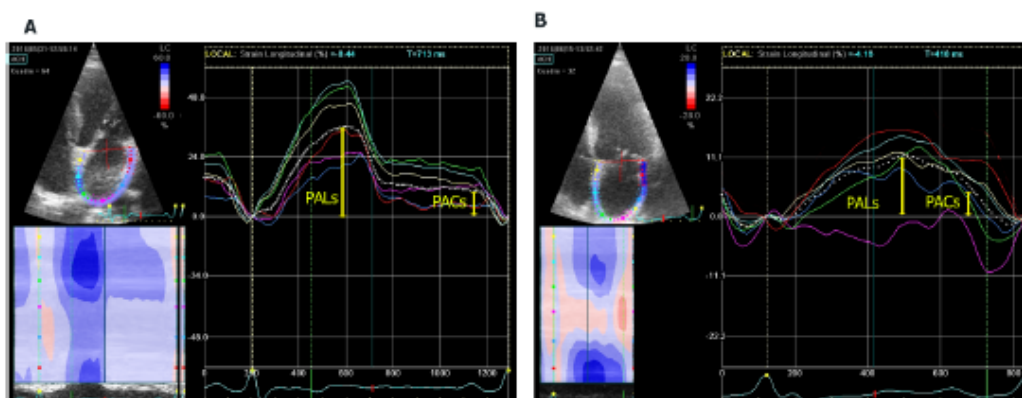
Standard 2D transthoracic echocardiogram was performed with General Electric Vivid E9 equipment (GE Healthcare Vingmed, Trodheim, Norway) that included anatomical and functional assessment of the left atrium. All patients were in sinus rhythm.

Atrial size was assessed according to the recommendations for quantification of chambers [16] by different methods: anteroposterior diameter, biplanar area, and 2D biplanar volume. LA enlargement was considered when indexed volume was greater than 34 mL/m<sup>2</sup>.

The atrial function study included left atrial ejection fraction (LAEF) and speckle tracking. For the analysis of biplanar LAEF, we used the following formula: maximum volume – minimum volume/maximum volume  $\times 100$ . GE Q-analysis application was used



to analyse the strain. Speckle tracking echocardiography is a technique that uses acoustic back-scatter (speckles) generated by the reflected ultrasound beam. The displacement of this speckles is considered to follow myocardial movement and represents myocardial deformation. LA endocardial surface is manually traced by a point-and-click approach in four-chamber view, between the mitral annulus to the opposite mitral annulus side and excluding pulmonary veins and LA appendage. An epicardial surface tracing is then automatically generated by the system, thus creating a region of interest (ROI), and after manual adjustment of ROI, with the software divides into six segments. Lastly, the software analyses and generates longitudinal strain curves for each segment and a mean curve of all segments. The speckle analysis reflects the pathophysiology of the left atrium: the maximum systolic global longitudinal strain (PALS), corresponding to the atrial reservoir phase, and the atrial contraction strain (PACs), corresponding to the contractile pump phase [17] (Figure 1). The frame rate was maintained at a level > 50 frames/s, and onset of the QRS complex was used as a reference point (R-R gating).



**Figure 1.** Analysis of left atrial myocardial deformation by 2D speckle tracking. (A) Four-chamber (4CH) apical longitudinal strain of a patient without AF with normal strain and (B) a patient with AF and reduced strain. PALS: peak atrial longitudinal strain. PACs: peak atrial contraction strain.

### 2.3. Clinical Follow-Up

A clinical control was carried out in neurology and cardiology outpatients at 3, 6, and 12 months, together with a daily telematic follow-up. In case of detection of AF by the device, the registry was checked, and once the presence of AF was confirmed, anticoagulation treatment was started.

After this period, the patients continued with their telematic and standard clinical control in order to evaluate the recurrence of a new stroke and AF burden.

The study followed national and international guidelines (Declaration of Helsinki) and was approved by the local ethical committee CEIC-Parc de Salut Mar (code 2013/5055/I). All patients signed the informed consent form.

### 2.4. Statistical Analysis

The numerical variables were checked to follow a normal distribution using the Shapiro-Wilk and QQ-Plots tests, and their values are presented as mean  $\pm$  standard deviation. Categorical variables are expressed by frequency and percentages. Differences between the two groups, with or without AF, were evaluated using the chi-squared test or Fisher's test for categorical variables and Student's *t*-test for independent samples for continuous variables.

Multivariate logistic regression analysis adjusted for age and sex was performed in several models. It included the variables indexed 2D volume, LAEF, PALs, and PACs in order to detect the association between them and the presence of AF in all patients. The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) analysis is presented for each model. To obtain the best cut-off points that discriminate the patients with the highest probability of presenting AF, we used bootstrapping analysis (with 1000 repetitions) for each of the following variables: indexed 2D volume, LAEF, PALs, and PACs, defined as the median of all points and the 2.5 and 97.5 percentiles as the confidence interval.

A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical software R version 3.4.2 (R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used.

### 3. Results

#### 3.1. Demographic Characteristics and Atrial Fibrillation

During the study period, a total of 530 ischemic stroke patients between 50 and 89 years of age were seen at our hospital. After complete work-up during hospital stay, 80 patients were diagnosed with a cryptogenic stroke and met the eligibility criteria to participate in the study. During follow-up, five patients were ruled out for several reasons: complex aortic atherosclerotic plaques ( $n = 1$ ), structural heart disease in echocardiogram ( $n = 2$ ), or refusing insertable cardiac monitor ( $n = 2$ ). Finally, the study group consisted of 75 patients with a mean age of  $76 \pm 9$  years (56% male).

AF was detected in 37 (49%) patients during follow-up. The rate of AF detection after the stroke was 16 (21%) from implantation to 3 months, 11 (15%) at 6 months, and 10 (13%) at 12 months.

Initially, the AF was paroxysmal, but during the study follow up, AF recurrence was detected in 20 cases (temporal range from 2 min to 3 h), and AF became permanent in 11 cases.

No significant differences in demographic characteristics or risk factors were observed between patients with or without AF, with the exception of more advanced age in the group with AF (78 vs. 73 years,  $p = 0.047$ ) (Table 1).

**Table 1.** Clinical characteristics and echocardiographic parameters of patients with or without atrial fibrillation.

	Non AF ( $n = 38$ )	AF ( $n = 37$ )	$p$
Age	$73.4 \pm 9.7$	$77.6 \pm 8.3$	0.047
Gender (male)	23 (60.5%)	19 (51.4%)	0.570
Arterial hypertension	29 (76.3%)	28 (75.7%)	1.000
Diabetes	8 (21.1%)	9 (24.3%)	0.950
Dyslipidemia	21 (55.3%)	19 (51.4%)	0.914
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$27 \pm 4.14$	$28.1 \pm 5.08$	0.310
Glomerular filtration rate ( $\text{mL}/\text{min}$ )	$76.4 \pm 22.2$	$70.3 \pm 26.2$	0.286
Coronary artery disease	1 (2.63%)	3 (8.11%)	0.358
Lung disease	5 (13.2%)	4 (10.8%)	1.000
Previous stroke	6 (15.8%)	7 (18.9%)	0.958
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	$4.79 \pm 1.43$	$5.22 \pm 1.20$	0.167
Echocardiogram			
LVEF (%)	$63.2 \pm 3.85$	$63.2 \pm 2.83$	0.996
LV mass (g)	$172 \pm 39.5$	$173 \pm 56.3$	0.924
Indexed LV mass ( $\text{g}/\text{m}^2$ )	$96.9 \pm 19.6$	$98.1 \pm 29.1$	0.827
LA diameter (mm)	$35 \pm 4.03$	$38.5 \pm 4.82$	<0.001
LA area ( $\text{cm}^2$ )	$16.8 \pm 2.55$	$19.8 \pm 3.58$	<0.001
2D LA volume (mL)	$47.9 \pm 12.5$	$60.8 \pm 16.2$	<0.001
Indexed 2D LA volume ( $\text{mL}/\text{m}^2$ )	$27 \pm 6.49$	$34.7 \pm 9.77$	<0.001

**Table 1.** *Cont.*

	Non AF (n = 38)	AF (n = 37)	p
Enlarged LA (>34 mL/m <sup>2</sup> )	5 (13%)	17 (46%)	
Normal LA volume	33 (87%)	20 (54%)	0.002
2D LAEF (%)	60.6 ± 5.2	46.8 ± 11.5	<0.001
PALs (%)	29.5 ± 7.24	19.6 ± 5.73	<0.001
PACs (%)	16.5 ± 6	8.99 ± 3.92	<0.001

LV: left ventricular; EF: ejection fraction; LA: left atrial.

The mean follow-up was carried out for 58.5 months (interquartile range: 50.1–65.2). Patients diagnosed with AF and under anticoagulation treatment did not have any neurological ischemic event. On the other hand, of the group of patients who remained in sinus rhythm during the initial 12 months, only one patient was admitted for stroke together with the onset of AF at 13 months.

**3.2. Atrial Characteristics and AF Detection**

On univariate analysis, the biplanar area, the anteroposterior diameter, and the 2D atrial volume were higher in the group of patients with AF compared to the group without AF ( $p < 0.001$ ). Likewise, the group of patients with AF showed impairment of LA contractile function with worse LAEF (46.8 ± 11.5% vs. 60.6 ± 5.2%,  $p < 0.001$ ), reduced reservoir function (PALs: 19.6 ± 5.7% vs. 29.5 ± 7.2%,  $p < 0.001$ ), and lower LA contraction (PACs: 8.9 ± 3.9% vs. 16.5 ± 6%,  $p < 0.001$ ) (Table 1).

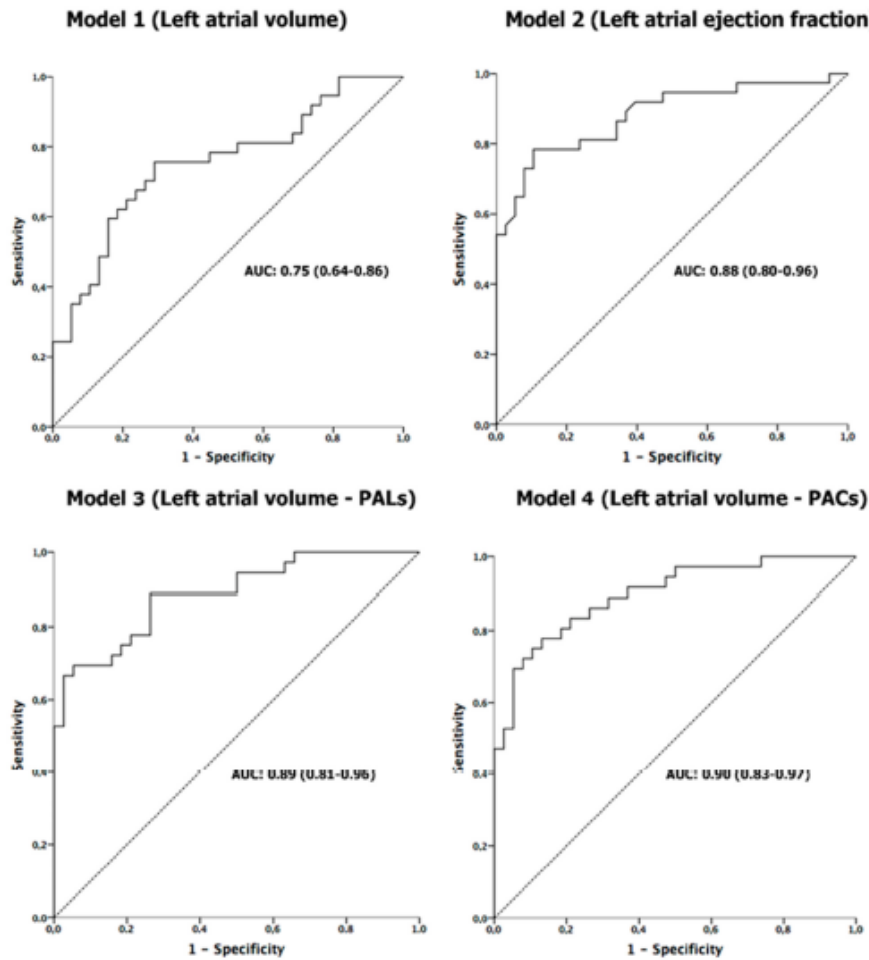
Multivariate logistic regression analysis adjusted for age and sex (Table 2) showed that LA volume or LAEF, as well as reservoir function (PALs) or atrial contraction (PACs), were associated with the detection of AF in patients with CrS. ROC curves analyses of these echocardiographic parameters showed a good sensitivity and specificity for detection of AF (Figure 2). After these results, bootstrapping analysis was performed to determine the optimal cut-off value of LA function parameters associated with AF (see Figure S1 in Supplementary Materials). These optimal thresholds related to AF were LAEF < 55%, PALs < 21.4%, and PACs < 12.9%.

**Table 2.** Multivariate logistic regression analysis models to detect atrial fibrillation after a cryptogenic stroke.

	OR	IC 95%	p
<b>Model 1</b>			
Age	1.04	0.98–1.11	0.216
Men	1.40	0.47–4.15	0.546
Left atrial volume	1.13	1.05–1.21	0.001
<b>Model 2</b>			
Age	1.04	0.96–1.12	0.342
Men	0.63	0.16–2.41	0.627
LAEF	0.80	0.72–0.89	<0.001
<b>Model 3</b>			
Age	1.01	0.94–1.09	0.783
Men	1.90	0.47–7.71	0.370
PALs	0.80	0.71–0.84	<0.001
Left atrial volume	1.12	1.02–1.23	0.013
<b>Model 4</b>			
Age	1.05	0.97–1.13	0.223
Men	1.69	0.44–6.48	0.446
PACs	0.72	0.59–0.87	0.001
Left atrial volume	1.10	1.00–1.20	0.057

LAEF: left atrial ejection fraction; PALs: peak atrial longitudinal strain; PACs: peak atrial contraction strain.

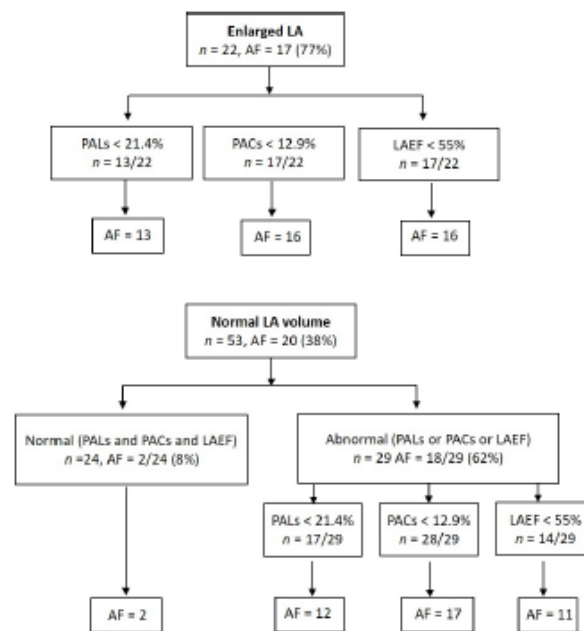




**Figure 2.** Results of receiver-operating characteristic curve analysis for predicting silent AF in all patients after CrS. AUC: area under the curve.

### 3.3. Atrial Fibrillation Burden and Normal or Enlarged Left Atrium

As shown in Figure 3, 22 of the 75 (29%) patients had enlarged LA, and in 17 (77%) of them, AF was detected: paroxysmal AF in 10 and permanent in 7 cases. Furthermore, in 53 patients with normal LA volume, AF also presented in 20 (38%). Despite normal atrial size, myocardial LA strain analysis or LAEF detected the presence of atrial dysfunction in 29 patients, and in 18 (62%) of them, AF was diagnosed: paroxysmal—14 and permanent—4. In contrast, in 24 patients with normal atrial size and function, AF was only diagnosed in two (8%,  $p < 0.001$ ) cases, both paroxysmal.



**Figure 3.** Tree diagram showing results of echocardiographic parameters according to whether left atrium was or was not enlarged.

**4. Discussion**

The results from our study demonstrate the value of echocardiogram for detection of atrial disease in the setting of CrS using combined analysis of size and atrial function by 2D speckle tracking. Moreover, echocardiographic cut-off points were obtained in association with AF after CrS, with or without LA enlargement.

Atrial remodelling represents an alteration in atrial size and atrial function secondary to cellular changes in the atrial tissue. Clinical observations suggest that several risk factors such as advanced age, arterial hypertension, and diabetes mellitus may lead to atrial remodelling with the development of interstitial fibrosis and increased atrial volume [18,19]. In clinical practice, these parameters can be assessed by using imaging techniques [20,21]. In particular, the degree of atrial fibrosis is inversely correlated with the value of the strain by echocardiography, a fact confirmed in histological studies [22].

Previous studies have demonstrated that LA enlargement by echocardiography is a strong predictor of AF [23]. However, the functional remodelling evaluated by reducing myocardial deformation has been shown to be more sensitive in detecting subclinical atrial dysfunction than atrial enlargement [24–26]. In this regard, retrospective studies performed in CrS have shown that speckle tracking echocardiography improved the diagnostic accuracy of AF in slightly enlarged atria [27,28]. These findings have been confirmed in the present study by multivariable regression: LA strain and LAEF showed an independent association with AF (Table 2). The area under the ROC curve (AUC) of LA volume taken alone was weaker at predicting AF than volume and atrial strain together, as shown in Figure 2. Kusunose et al demonstrated LA strain prediction value of AF in embolic stroke of undetermined source but without insertable loop recorder [29].

Furthermore, the optimal cut-off points obtained to predict AF were determined by bootstrapping analysis: LAEF < 55%, PALS < 21.4%, and PACs < 12.9%. Similar results have been reported in other contexts, such as predicting recurrence of AF after catheter ablation [30]. Silent AF was diagnosed in 38% (20 of 53) of patients with normal LA size,

and myocardial analysis detected the presence of LA dysfunction in 29 patients; of them, in 18 (62%), AF was detected, 14—paroxysmal, and 4—permanent (Figure 3). In contrast, in 24 patients with normal atrial size and function, AF was only diagnosed in two (18%) patients. These results confirm previous findings described by Pagola et al. [5], who found AF in 86% of CrS patients with normal LA size and decreased LA strain in 33%.

These outcomes show the importance of routine atrial function assessment in clinical practice to better understand mechanisms of thrombogenesis after CrS due to the prognostic implications that it entails. Atrial hypocontractility results in abnormal stasis of blood within the atrium, supporting the emerging concept of atrial cardiomyopathy as a cause of stroke [31]. In the present study, patients who presented AF and were treated with oral anticoagulants, despite the recurrence of the arrhythmia, did not have another stroke.

Our results highlight a higher incidence of AF (49%) than that published in the literature [32]. This disagreement with previous reports may be due to different facts. Risk of AF increases exponentially with age, because AF is a disease of older adults and is usually associated with multiple comorbidities [33]. In our study, the mean age group was 76 years old, and 75% had arterial hypertension. In addition, the patients who presented AF were older than those without arrhythmia (78 vs. 73 years,  $p = 0.047$ ). In most of the studies with CrS, the age of population included was usually under 70 years. On the other hand, continuous monitoring with an insertable cardiac monitor prior to hospital discharge allowed the diagnosis of 21% of AF during the first 3 months. In the CRYSTAL AF study [34], the inclusion of patients was carried out up to 90 days post-stroke, and the mean age of the patients was 61 years. In the SURPRISE study [35], the implantation of the insertable cardiac monitor was also long after the CrS (median of 69 days) and the study population was younger than ours. Moreover, a recent study has shown that the diagnosis of AF by using an insertable cardiac monitor compared to conventional strategy increased AF detection after CrS [36].

The limitations of our study require mention. Our study was carried out in a single centre with a small number of patients, although similar to that of previously published reports in the literature [37]. Future studies in a greater population should confirm our findings; in particular, the values of myocardial deformation, as a consequence of their variability. AF guidelines [38] define clinical AF as lasting at least 30 s; although the AF burden related outcomes are not clear, we consider the definition of  $\geq 1$  min's duration, given that this cut-off value showed prognostic implications in a previous study after CrS [36].

## 5. Conclusions

Speckle tracking echocardiography is an extremely useful technique to improve the diagnosis of atrial disease in cryptogenic stroke. It could be of great assistance in stratifying the thromboembolic risk, especially in elderly patients with or without atrial enlargement.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10163501/s1>. Figure S1: Bootstrapping analysis graphs for the echocardiographic parameters analysed: left atrial ejection fraction (LAEF), peak atrial longitudinal strain (PALS), and peak atrial contraction strain (PACs).

**Author Contributions:** Methodology, B.B., E.C.-G., M.C., M.B.; formal analysis, S.P.-F., M.C., M.B.; investigation, M.C., M.B.; image acquisition, M.C., M.B., M.G., A.M.-S., L.M.; writing—original draft preparation, M.C., M.B.; writing—review and editing, M.C., M.B.; resources H.T.-M., L.M., J.M.-A., B.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by Instituto de Salud Carlos III-FIS (Fondo de Investigación Sanitaria, PI13/01830).

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of CEIC-Parc de Salut Mar.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

## References

1. Saver, J.L. Cryptogenic Stroke. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 2065–2074. [\[CrossRef\]](#)
2. Hart, R.G.; Diener, H.-C.; Coutts, S.B.; Easton, J.D.; Granger, C.B.; O'Donnell, M.; Sacco, R.L.; Connolly, S.J. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* **2014**, *13*, 429–438. [\[CrossRef\]](#)
3. Schaaf, M.; Andre, P.; Altman, M.; Maucort-Boulch, D.; Placide, J.; Chevalier, P.; Bergerot, C.; Thibault, H. Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2016**, *18*, 46–53. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Ogata, T.; Matsuo, R.; Kiyuna, E.; Hata, J.; Ago, T.; Tsuboi, Y.; Kitazono, T.; Kamouchi, M.; Ibayashi, S.; Kusuda, K.; et al. Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6*, e006402. [\[CrossRef\]](#)
5. Pagola, J.; González-Alujas, T.; Flores, A.; Muchada, M.; Rodríguez-Luna, D.; Seró, L.; Rubiera, M.; Boned, S.; Ribo, M.; Alvarez-Sabin, J.; et al. Left Atrial Strain Is a Surrogate Marker for Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Strokes. *Stroke* **2014**, *45*, e164–e166. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Cameli, M.; Mandoli, G.E.; Loiacono, F.; Sparla, S.; Iardino, E.; Mondillo, S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *220*, 208–213. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Leong, D.P.; Joyce, E.; Debonnaire, P.; Katsanos, S.; Holman, E.R.; Schaliq, M.J.; Bax, J.J.; Delgado, V.; Marsan, N.A. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2017**, *30*, 71–79. [\[CrossRef\]](#)
8. Sanchis, L.; Montserrat, S.; Obach, V.; Cervera, A.; Chamorro, A.; Vidal, B.; Mas-Stachurska, A.; Bijns, B.; Sitges, M. Left Atrial Function Is Impaired in Some Patients with Stroke of Undetermined Etiology: Potential Implications for Evaluation and Therapy. *Rev. Española Cardiol.* **2016**, *69*, 650–656. [\[CrossRef\]](#)
9. Leung, M.; van Rosendaal, P.; Abou, R.; Marsan, N.A.; Leung, D.Y.; Delgado, V.; Bax, J.J. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: New insights from a large registry. *Eur. Heart J.* **2017**, *39*, 1416–1425. [\[CrossRef\]](#)
10. Azemi, T.; Rabdiya, V.M.; Ayirala, S.R.; McCullough, L.D.; Silverman, D.I. Left Atrial Strain Is Reduced in Patients with Atrial Fibrillation, Stroke or TIA, and Low Risk CHADS2 Scores. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2012**, *25*, 1327–1332. [\[CrossRef\]](#)
11. Healey, J.S.; Connolly, S.J.; Gold, M.R.; Israel, C.W.; Van Gelder, I.C.; Capucci, A.; Lau, C.; Fain, E.; Yang, S.; Bailleul, C.; et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 120–129. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Haeusler, K.G.; Tüttüncü, S.; Schnabel, R.B. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2018**, *18*, 66. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Merce, J.; Garcia, M.; Ustrell, X.; Pellisé, A.; De Castro, R.; Bardají, A. Implantable Loop Recorder: A New Tool in the Diagnosis of Cryptogenic Stroke. *Rev. Esp. Cardiol.* **2013**, *66*, 665–666. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Miller, D.J.; Khan, M.A.; Schultz, L.R.; Simpson, J.R.; Katramados, A.M.; Russman, A.N.; Mitsias, P.D. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J. Neurol. Sci.* **2013**, *324*, 57–61. [\[CrossRef\]](#)
15. Powers, W.J.; Rabinstein, A.A.; Ackerson, T.; Adeoye, O.M.; Bambakidis, N.C.; Becker, K.; Biller, J.; Brown, M.; Demaerschalk, B.M.; Hoh, B.; et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **2018**, *49*, e46–e110. [\[CrossRef\]](#)
16. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2015**, *28*, 1–39. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Cameli, M.; Lisi, M.; Righini, F.M.; Mondillo, S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc. Ultrasound* **2012**, *10*, 4. [\[CrossRef\]](#)
18. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Neurology* **2007**, *69*, 546–554. [\[CrossRef\]](#)
19. Mitrega, K.; Lip, G.; Sredniawa, B.; Sokal, A.; Streb, W.; Przymlydzki, K.; Zdrojewski, T.; Wierucki, L.; Rutkowski, M.; Badosz, P.; et al. Predicting Silent Atrial Fibrillation in the Elderly: A Report from the NOMED-AF Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2321. [\[CrossRef\]](#)
20. Thomas, L.; Abhayaratna, W. Left Atrial Reverse Remodeling. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2017**, *10*, 65–77. [\[CrossRef\]](#)
21. De Sensi, E.; Penela, D.; Soto-Iglesias, D.; Berrueto, A.; Limbruno, U. Imaging Techniques for the Study of Fibrosis in Atrial Fibrillation Ablation: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Perspectives. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2277. [\[CrossRef\]](#)
22. Cameli, M.; Lisi, M.; Righini, F.M.; Massoni, A.; Natali, B.M.; Focardi, M.; Tacchini, D.; Geyer, A.; Curci, V.; Di Tommaso, C.; et al. Usefulness of Atrial Deformation Analysis to Predict Left Atrial Fibrosis and Endocardial Thickness in Patients Undergoing Mitral Valve Operations for Severe Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse. *Am. J. Cardiol.* **2013**, *111*, 595–601. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)



23. Jordan, K.; Yaghi, S.; Poppas, A.; Chang, A.D.; Mac Grory, B.; Cutting, S.; Burton, T.; Jayaraman, M.; Tsvigoulis, G.; Sabeh, M.K.; et al. Left atrial volume index is associated with cardioembolic stroke and atrial fibrillation detection after embolic stroke of undetermined source. *Stroke* **2019**, *50*, 1997–2001. [\[CrossRef\]](#)
24. Morris, D.A.; Takeuchi, M.; Krisper, M.; Köhncke, C.; Bekfani, T.; Carstensen, T.; Hassfeld, S.; Dorenkamp, M.; Otani, K.; Takigiku, K.; et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: Multicentre study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2014**, *16*, 364–372. [\[CrossRef\]](#)
25. Kojima, T.; Kawasaki, M.; Tanaka, R.; Ono, K.; Hirose, T.; Iwama, M.; Watanabe, T.; Noda, T.; Watanabe, S.; Takemura, G.; et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: Velocity vector imaging echocardiography study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2011**, *13*, 227–234. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Essayagh, B.; Resseguier, N.; Michel, N.; Casalta, A.-C.; Renard, S.; Donghi, V.; Carbone, A.; Piazzai, C.; Ambrosi, P.; Levy, F.; et al. Left atrial dysfunction as marker of poor outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **2021**, *114*, 96–104. [\[CrossRef\]](#)
27. Rasmussen, S.M.A.; Olsen, F.J.; Jørgensen, P.G.; Fritz-Hansen, T.; Jespersen, T.; Gislason, G.; Biering-Sørensen, T. Utility of left atrial strain for predicting atrial fibrillation following ischemic stroke. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2019**, *35*, 1605–1613. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Skaarup, K.G.; Christensen, H.; Høst, N.; Mahmoud, M.M.; Ovesen, C.; Olsen, F.J.; Jensen, J.S.; Biering-Sørensen, T. Usefulness of left ventricular speckle tracking echocardiography and novel measures of left atrial structure and function in diagnosing paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke and transient ischemic attack patients. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2017**, *33*, 1921–1929. [\[CrossRef\]](#)
29. Kusunose, K.; Takahashi, H.; Nishio, S.; Hirata, Y.; Zheng, R.; Ise, T.; Yamaguchi, K.; Yagi, S.; Fukuda, D.; Yamada, H.; et al. Predictive value of left atrial function for latent paroxysmal atrial fibrillation as the cause of embolic stroke of undetermined source. *J. Cardiol.* **2021**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Wen, S.; Indrabhinduwat, M.; Brady, P.A.; Pislaru, C.; Miller, F.A.; Ammash, N.M.; Nkomo, V.T.; Padang, R.; Pislaru, S.V.; Lin, G. Post Procedural Peak Left Atrial Contraction Strain Predicts Recurrence of Arrhythmia after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Cardiovasc. Ultrasound* **2021**, *19*, 22. [\[CrossRef\]](#)
31. Guichard, J.-B.; Nattel, S. Atrial Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 756–765. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Sanna, T.; Diener, H.-C.; Passman, R.S.; Di Lazzaro, V.; Bernstein, R.A.; Morillo, C.; Rymer, M.M.; Thijs, V.; Rogers, T.; Beckers, E.; et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 2478–2486. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Chao, T.-E.; Lip, G.Y.; Liu, C.-J.; Lin, Y.-J.; Chang, S.-L.; Lo, L.-W.; Hu, Y.-E.; Tuan, T.-C.; Liao, J.-N.; Chung, F.-P.; et al. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients with Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *71*, 122–132. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Brachmann, J.; Morillo, C.A.; Sanna, T.; Di Lazzaro, V.; Diener, H.-C.; Bernstein, R.A.; Rymer, M.; Ziegler, P.D.; Liu, S.; Passman, R.S. Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Term Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2016**, *9*, e003333. [\[CrossRef\]](#)
35. Christensen, L.M.; Krieger, D.W.; Højberg, S.; Pedersen, O.D.; Karlsen, E.M.; Jacobsen, M.D.; Worck, R.; Nielsen, H.; Aegidius, K.; Jeppesen, L.L.; et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. *Eur. J. Neurol.* **2014**, *21*, 884–889. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Cuadrado-Godia, E.; Benito, B.; Ois, A.; Vallés, E.; Rodríguez-Campello, A.; Giral-Steinhauer, E.; Cabrera, S.; Alcalde, O.; Jiménez-López, J.; Jiménez-Conde, J.; et al. Ultra-early continuous cardiac monitoring improves atrial fibrillation detection and prognosis of patients with cryptogenic stroke. *Eur. J. Neurol.* **2019**, *27*, 244–250. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Carrasco, C.; Golyan, D.; Kahen, M.; Black, K.; Libman, R.B.; Katz, J.M. Prevalence and Risk Factors for Paroxysmal Atrial Fibrillation and Flutter Detection after Cryptogenic Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2018**, *27*, 203–209. [\[CrossRef\]](#)
38. Hindricks, G.; Potpara, T.; Dagres, N.; Arbelo, E.; Bax, J.J.; Blomström-Lundqvist, C.; Boriani, G.; Castella, M.; Dan, G.-A.; E Dilaveris, P.; et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* **2020**, *42*, 373–498. [\[CrossRef\]](#)

