



Strain auricular izquierdo y biomarcadores cardíacos como predictores de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular de reciente comienzo

Marcelo Potthoff¹, Luigi Gabrielli¹, Isidro Huete³, Diego Mezzano², Sergio Lavandero⁶, Ximena Sánchez⁴, Patricio Mellado⁵, Luis Villaruel⁷, Ramón Corbalán¹

1. División de enfermedades cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Departamento de Hematología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

3. Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

4. Centro de Investigación Clínica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

5. Departamento de Neurología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

6. Facultad de Química y Farmacia, Universidad de Chile.

7. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Investigación realizada en dependencias del Hospital Clínico y Centro de Investigación Clínica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Proyecto Fondecyt 1141137 (R. Corbalán).

Recibido el 3 de abril 2017 / Aceptado el 4 de agosto 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 89-96

Introducción: La miopatía y fibrosis auricular representan el sustrato protrombótico y proarrítmico en pacientes con fibrilación auricular (FA). Estudios recientes muestran relación entre el strain auricular izquierdo (SAI), eventos cardiovasculares y recurrencia en pacientes con FA. La asociación entre SAI y biomarcadores cardíacos como predictores de accidente cerebrovascular silente (ACVs) en pacientes con FA de reciente comienzo (FArc) no ha sido estudiada.

Objetivo: Determinar si la asociación entre SAI y biomarcadores cardíacos contribuye a la predicción de ACV en pacientes con FArc.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo que permitió reclutar 57 pacientes con FArc (primer episodio de < de 8 semanas de evolución). Obtenido consentimiento informado (CI) se realizó recolección de datos clínicos y muestras de sangre para determinación de Pro-BNP, Dimero-D y GDF-15. Se realizó resonancia nuclear magnética cerebral (RNMc) y ecocardiograma transtorácico (ETT) durante los primeros 3 días de inclusión y en ritmo sinusal. Para la evaluación de SAI se consideró la curva de deflexión positiva durante la sístole ventricular (SAIs), derivada de speckle tracking, considerando el promedio de 5

ciclos. Se utilizó Mann Whitney U test y Spearman Rho para análisis estadístico.

Resultados: La edad promedio fue 70±8,2 años y el 70% fueron hombres. El CHA2DS2-VASc score promedio fue 3,1±1 y el promedio de pro-BNP, Dimero-D y GDF-15 fue 96,1±12,4 pg/ml, 990±140 ng/ml y 12 ng/ml respectivamente. 15% de los pacientes (n=9) presentaban ACVs en la RNMc al momento del diagnóstico. Se observó, además, que los pacientes con ACV presentaban un SAIs más bajo que los pacientes sin eventos (5,5±1,1% y 14,6±7,3% respectivamente p=0.04). Adicionalmente, se encontró una correlación significativa entre SAIs y pro-BNP, Dimero-D y GDF-15.

Conclusiones: En este trabajo se evidenció que el 15% de los pacientes con FArc presenta ACVs al momento del diagnóstico. El SAIs bajo se correlaciona de forma inversa con los biomarcadores de sobrecarga, trombogénesis, fibrosis auricular y presencia de ACV silente. Estos resultados pueden ser utilizados para una mejor estratificación del riesgo de ACV en pacientes con FA.

Keywords: atrial fibrillation; stroke; echocardiography; strain, atrial

Correspondencia:
Dr. Marcelo Potthoff N
marcelo.potthoff@gmail.com
+ 56 9 94500062



Left Atrial Strain and Biomarkers for Stroke in patients with Recent Onset Atrial Fibrillation

Introduction: Atrial myopathy and fibrosis constitute a pro-arrhythmic and pro-thromboembolic substrate in patients with atrial fibrillation (AF). Recent studies using left atrial strain (LAS) have shown that LAS contributes to predict AF recurrence in patients with paroxysmal AF. The association between LAS and cardiac biomarkers in predicting silent stroke (SS) in patients with new AF has not been studied.

Aim: The association of LAS and cardiac biomarkers contribute to predict SS in patients with new AF.

Methods: We have prospectively evaluated 57 consecutive patients with new AF (first episode with less than 8 weeks of evolution). Baseline clinical characteristics and blood samples for determinations of Pro-BNP, D-Dimer and GDF-15 were obtained. Brain magnetic resonance (BMRI) and 2D Echo were performed within 3 days. In sinus rhythm, the positive deflection during ventricular systole of the LAS curve derived from speckle tracking was considered (mean of 5 cycles) (LASS).

Mann Whitney U test and Spearman Rho were used for statistical analysis.

Results: Mean age was $70 \pm 8,2$ years, 70% were men. The mean CHA2DS2-VASc score was $3,1 \pm 1$. Mean pro-BNP, D-Dimer and GDF-15 were $96,1 \pm 12,4$ pg/ml, 990 ± 140 ng/ml and 12 ng/ml, respectively. Fifteen percent of patients ($n=9$) had evidence of previous SS in BMRI. Patients with SS had significantly less LASS than patients without events ($5,5 \pm 1,1\%$ and $14,6 \pm 7,3\%$ respectively $p=0,04$). In addition, a significant correlation between LASSs and pro-BNP, D-Dimer and GDF-15 was found.

Conclusion: Evidence of SS was found in 15% of patients with new AF. This was associated with LASSs impairment, which was inversely correlated with cardiac biomarkers of LV overload, thrombogenesis and LA fibrosis. These findings could be utilized for a better risk stratification of stroke in patients with new AF.

Keywords: atrial fibrillation; stroke; echocardiography; strain, atrial



Introducción:

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más prevalente en la población adulta a nivel mundial¹. Como tal, es responsable de múltiples complicaciones cardiovasculares² y consiguientemente altos costos en salud pública y rehabilitación³. Una de las complicaciones más frecuente y temida de la FA es el accidente cerebrovascular (ACV) el que puede ser subclínico (accidente cerebrovascular silente, ACVs) en un porcentaje variable de casos, progresando al deterioro cognitivo². Lo anterior determina mortalidad, secuelas de invalidez y pérdidas en términos de productividad mundial⁴. Se ha utilizado el Score de CHA2DS2-VASc como marcador y predictor de ACV observándose un-subgrupo de pacientes que, a pesar de no tener Scores predictores habituales altos o teniendo un manejo adecuado de acuerdo con su riesgo, presentan ACV generando la necesidad de complementar los Scores habituales.

En los últimos años se ha conocido que la miopatía y fibrosis auricular representan, en parte, el sustrato protrombótico y proarrítmico en pacientes con FA⁵. Se ha reportado que múltiples biomarcadores (BM) asociados a estados protrombóticos, inflamatorios, de stress miocárdico y envejecimiento endotelial, se correlacionan con el aumento del riesgo de ocurrencia, recurrencia y complicaciones de la FA como el ACV^{6,7}. Entre éstos se encuentran el Pro-BNP (stress miocárdico)⁸, Dímero-D (estados protrombóticos)⁹, PCR Ultra sensible (marcador de inflamación)¹⁰ y otros emergentes como GDF-15 que representa un marcador de fibrosis y envejecimiento tisular¹¹. Todos los anteriores se asocian directa o indirectamente con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y se pueden encontrar elevados en pacientes con FA⁶⁻¹⁰.

Por otro lado, estudios con ecocardiografía han confirmado que el diámetro auricular izquierdo aumentado, el área auricular izquierda elevada y la disfunción ventricular izquierda se relacionan con una mayor prevalencia de FA y eventos CV¹². Más recientemente se ha utilizado la evaluación de la deformidad de la pared (strain auricular) en los distintos ciclos cardíacos, como un marcador de función de esta cavidad¹³. Mediante nuevas técnicas ecocardiográficas, se puede medir a través de marcadores

acústicos (speckle tracking), el strain auricular izquierdo (SAI) el cual se ha correlacionado inversamente con recurrencia de AF y con desarrollo de FA post operatoria en pacientes sometidos a cirugía coronaria^{5,14}. No se conoce la relación entre biomarcadores, SAI y los eventos CV en pacientes con FA.

Es por esto, que en el siguiente estudio se planteó como objetivo establecer la relación de biomarcadores como Pro-BNP, Dímero-D, GDF-15 y SAI como predictores de ACV en pacientes con FA de reciente comienzo (FArc) y evaluar su asociación con SAI.

Métodos:

Se realizó un estudio prospectivo, caso incidentes, que permitió reclutar pacientes con FArc entre el 3 de junio del año 2013 hasta el 30 de Julio del 2015. Éste protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Pontificia Universidad Católica y Fondecyt en Mayo de 2013.

Se definieron como criterios de inclusión pacientes mayores de 18 años y FA no valvular de comienzo reciente. Fueron criterios de exclusión edad < de 18 años, imposibilidad de firma de CI, estados inflamatorios, trastornos hidroelectrolíticos, endocrinopatías y otras comorbilidades serias.

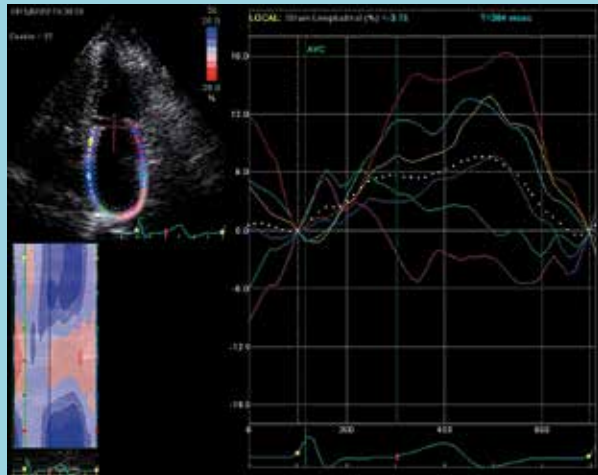
Posterior a la obtención del CI se realizó la recolección de información clínica, mediante ficha de recolección de datos generales, examen físico, cálculo de Score de CHA2DS2-VASc, y se recolectaron muestras de sangre periférica para determinación de Pro-BNP, Dímero-D y GDF-15. El análisis de BM se realizó mediante analizador flexible Luminex 200 que permite identificación de BM a través de citometría de flujo para muestras sanguíneas.

Se practicó, además, RNM cardíaca según protocolo convencional, enfatizando el realce en T2 que permite evaluar lesiones recientes y tardías. Posteriormente, las imágenes fueron analizadas por uno de los coinvestigadores y el equipo de Neuroradiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, quienes confeccionaron informes que fueron discutidos en conjunto.

Concomitantemente, se realizó un ecocardiograma transtorácico (ETT) a cada paciente, durante los prime-



Figura 1 – Evaluación de SAIs mediante speckle tracking



En visión apical 4 cámaras se realiza la evaluación de SAIs ("strain" sistólico de aurícula izquierda) mediante speckle tracking, marcando la pared auricular izquierda y realizando el análisis de la primera curva de deflexión positiva auricular, durante la sístole ventricular.

ros 3 días de inclusión al estudio y en ritmo sinusal. El ETT fue realizado según las normas internacionales del templado para ecocardiografía, y para la evaluación de SAI se consideró la guía de estandarización para la realización de SAI¹³. Ésta norma establece el análisis de la primera curva de deflexión positiva auricular durante el sístole ventricular, derivada de speckle tracking y que considera el promedio de 5 ciclos consecutivos (SAIs) (Figura 1).

Una vez obtenido los datos, agrupados y ordenados se calcularon promedios, medianas, DS y se utilizó Mann Whitney U test y Spearman Rho, para análisis estadístico.

Tabla 1 – Antecedentes clínicos de los pacientes.

Antecedentes	NUMERO	%
HTA	48	86%
DM II	12	20%
DLP	18	30%
INSUFICIENCIA CARDIACA	4	8%
OBESIDAD	4	8%
TABAQUISMO	12	20%

Tabla 2 – Fármacos utilizados por los pacientes

	Numero	%
Aspirina	23	40%
Beta bloqueadores	10	17%
IECA/ARAII	46	80%
IECA	30	52%
ARAII	16	28%
Estatinas	30	52%
Diuréticos	8	14%

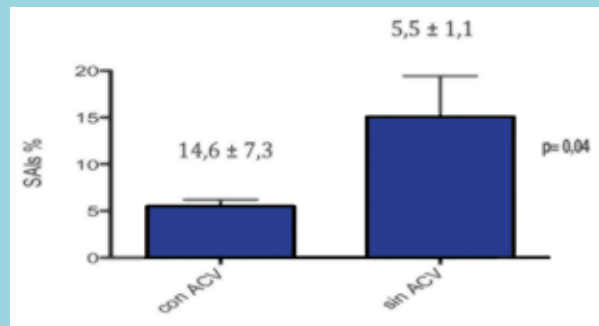
IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ARAII: bloqueadores del receptor II de Angiotensina

Resultados:

El 10% de los pacientes que consultan por palpitaciones, en el servicio de urgencia de la Pontificia Universidad Católica de Chile, presentan FArc y el 80% de estos pacientes requirió hospitalización. Así, se logró reclutar 57 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en un periodo de 2 años.

La edad promedio fue $70 \pm 8,2$ años y el 70% de los reclutados fueron hombres. Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron hipertensión arterial (HTA) 86% y dislipidemia (DLP) en 30% de los pacientes (Tabla 1). La medicación utilizada al momento de consultar predominantemente fueron antihipertensivos y

Figura 2 – Correlación de SAIs y presencia de ACV



SAIs: "strain" sistólico de aurícula izquierda; ACV: accidente cerebro vascular

Tabla 3 – Ecocardiograma basal

	Promedio
Fracción de Eyección	$50,9 \pm 6,2$ %
DS VI	$31,9 \pm 4,1$ cm
DD VI	$48,2 \pm 6,8$ cm
Diámetro AI	$43,1 \pm 4,3$ mm
Volumen AI	$79,0 \pm 3,2$ cc

DS VI: diámetro sistólico de VI; DD VI: diámetro diastólico de VI; VI ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda



Tabla 4 – Tamaño de Aurícula izquierda y puntaje CHA2DS2-VASc

	Con ACV	Sin ACV	p
Diametro AI	43,1 ± 1,2 cm	42,3 ± 2,1 cm	NS
Volumen AI	75,2 ± 5,2 cc	74,1 ± 4,1 cc	NS
CHA2DS2-VASC	3,0 ± 1,1	3,2 ± 1,8	NS

Tabla 5 - Nivel de Biomarcadores

	Promedio	Valor de referencia
NT-proBNP	96,1 ± 12,4 pg/ml	< 30 pg/ml
Dimero-D	990 ± 140 ng/ml	300- 500 ng/ml
GDF-15	12 ± 4 ng/ml	< 6 ng/ml

Tabla 6 – Correlación entre valor de Biomarcadores y SAIs

		Pro-BNP	Dimero-D	GDF-15
Coefficiente de correlación	SAIs	- 0.474	- 0.580	-0.451
p		0.040	0.005	0.040

SAIs: "strain" sistólico de aurícula izquierda

estatinas (Tabla 2).

El motivo de consulta más común fue palpitaciones en un 80% de los casos y en un 20% insuficiencia cardíaca. Se observó que un 15% de los pacientes (n=9) presentaban ACVs en la RNMc al momento del diagnóstico, sin historia clínica previa de focalización o ACV.

Mediante ecocardiografía se encontró una fracción de eyección de VI promedio de 50,9 ± 6,2 %, diámetro auricular izquierdo (DAI) promedio de 43,1 ± 4,3 mm (Tabla 3) y se evidenció que los pacientes con ACVs presentaban un SAIs significativamente menor con respecto a los pacientes sin eventos (5,5±1,1% y 14,6±7,3% respectivamente p=0.04) (Figura 2). No hubo diferencias significativas entre área y diámetro auricular izquierda entre los pacientes con y sin eventos vasculares cerebrales (Tabla 4). El CHA2DS2-VASc Score promedio fue de 3,1±1 puntos, dado predominantemente por edad y HTA, sin diferencias significativas entre los grupos con y sin eventos (Tabla 4).

Con respecto a los biomarcadores obtenidos, el promedio de Pro-BNP, Dímero-D y GDF-15 fue de 96,1±12,4 pg/ml, 990±140 ng/ml y 12 ng/ml respectivamente (Valores

de referencia en Tabla 5). Adicionalmente, se encontró una correlación significativa e inversa entre SAIs, Pro-BNP, Dímero-D y GDF-15 (Tabla 6).

Discusión:

La FA es una de las manifestaciones tardías de un síndrome crónico caracterizado por envejecimiento, estrés miocárdico, remodelado, cicatrización e inflamación miocárdica⁵. Éste fenómeno se inicia a edades tempranas en pacientes con factores de riesgo como HTA mal controlada o enfermedad coronaria, que determinan aumentos de presiones de fin de diástole del ventrículo izquierdo, remodelado auricular y finalmente dilatación auricular izquierda.

Así, se ha descrito que posterior al primer "evento" transcurren alrededor de 15 a 20 años para el desarrollo de FA¹⁵ lo que se correlaciona de forma directa con la edad de los pacientes reclutados y la presencia de HTA como comorbilidad predominante (80%). Lo anterior nos vuelve a recalcar que la pesquisa clínica a través de arritmias, palpitaciones, disnea, insuficiencia cardíaca, como ocurre en este trabajo, representan el fracaso del screening precoz y prevención primaria en pacientes con esta patología.

Uno de los resultados más importantes de nuestro estudio fue el hallazgo de ACVs en el 15% de los pacientes a su ingreso al estudio. En un estudio previo de pacientes con FA paroxística encontramos evidencia de 14% de ACVs en RNMc al momento del ingreso¹⁶. Más recientemente Mjung-Jin Cha y cols¹⁷ han encontrado evidencias de ACVs en el 28% de pacientes estudiados con RNMc. Esta cifra más alta se debe probablemente a que en ese estudio se incluyeron pacientes valvulares. En otro estudio de pacientes con FA y antecedentes neurológicos evaluados también con RNMc, se encontró un porcentaje elevado de ACVs, los que en su evolución alejada experimentaron deterioro cognitivo¹⁸. La no utilización de rutina de estudios radiológicos para evaluar la circulación cerebral ha llevado a reconocer solo los ACVs con manifestaciones clínicas y en este sentido el puntaje CHAD2S2 Vasc ha sido de gran utilidad¹⁹, a pesar de sus claras limitaciones.

Otro de los hallazgos novedoso de nuestro estudio fue el comprobar que los pacientes con FArc y ACVs tenían evidencias de una disfunción contráctil precoz de la aurícula izquierda al evaluarla con la técnica de SAIs.

Los estudios efectuados con esta técnica han permitido demostrar que los pacientes con SAIs alterado tienen propensión a mayor recurrencia de FA en pacientes con



FA paroxística²⁰. Estudios efectuados por nuestro grupo han demostrado también que el SAI alterado predice el desarrollo de FA post operatoria en paciente sometidos a cirugía cardíaca²¹ y que estas alteraciones se correlaciona con la mayor edad²².

El tercer hallazgo interesante de nuestro estudio fue comprobar que las alteraciones de la función auricular se asociaban en forma inversa con elevación de marcadores de disfunción miocárdica como el Pro-BNP, Dímero-D - marcador de riesgo de trombosis - y con el GDF¹⁵, marcador de fibrosis miocárdica. En subestudios de grandes ensayos clínicos como RE-LY y ARISTOTLE se reportó elevación de Pro-BNP y troponinas en pacientes con FArc y se ha planteado que estos BM agregarían una mayor especificidad al puntaje CHAD2S2 VASc.

Por otro lado, se sabe que manifestaciones tardías de disfunción miocárdica como dilatación auricular izquierda, aumento de volumen auricular y disfunción ventricular izquierda se asocian a incidencia, recurrencia y complicaciones como ACVs en pacientes con y sin FA²³. En este trabajo no se observó correlación entre estos hallazgos ecocardiográficos y ACVs como ha sido descrito en la literatura.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debemos considerar que el tamaño muestral analizado es aun reducido y deberemos esperar una casuística mayor en la medida que se desarrolla el proyecto Fondecyt actualmente en marcha. Sin embargo, los hallazgos iniciales pueden contribuir a una mejor estratificación de riesgo de pacientes con FA de reciente comienzo.



Referencias

1. KANNEL WB, ABBOTT RD, SAVAGE DD, MCNAMARA PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *The New England journal of medicine*. 1982;306:1018-22.
2. LUBITZ SA, MOSER C, SULLIVAN L, RIENSTRA M, FONTES JD, VILLALON ML, et al. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:e000126.
3. PICCINI JP, HAMMILL BG, SINNER MF, JENSEN PN, HERNANDEZ AF, HECKBERT SR, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2012;5:85-93.
4. ROHRBACKER NJ, KLEINMAN NL, WHITE SA, MARCH JL, REYNOLDS MR. The burden of atrial fibrillation and other cardiac arrhythmias in an employed population: associated costs, absences, and objective productivity loss. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2010;52:383-91.
5. GOLDBERGER JJ, ARORA R, GREEN D, GREENLAND P, LEE DC, LLOYD-JONES DM, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015;132:278-91.
6. NIEUWLAAT R, PRINS MH, LE HEUZEY JY, VARDAS PE, ALIOT E, SANTINI M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *European heart journal*. 2008;29:1181-9.
7. HIJAZI Z, OLDGREN J, SIEGBAHN A, GRANGER CB, WALLENTIN L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European heart journal*. 2013;34:1475-80.
8. SAHIN T, ACAR E, CELIKYURT U, KILIC T, KOZDAG G, AGACDIKEN A, et al. Relation of hs-CRP and BNP levels with the atrial spontaneous echo contrast and thrombi in permanent atrial fibrillation patients with different etiologies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2012;18:Cr78-87.
9. CERVELLIN G, BONFANTI L, PICANZA A, LIPPI G. Serum potassium levels inversely correlate with D-dimer in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;104:181-4.
10. SCHNABEL RB, LARSON MG, YAMAMOTO JF, SULLIVAN LM, PENCINA MJ, MEIGS JB, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation*. 2010;121:200-7.
11. ZHOU YM, LI MJ, ZHOU YL, MA LL, YI X. Growth differentiation factor-15 (GDF-15), novel biomarker for assessing atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8:21201-7.
12. KHAN MA, AHMED F, NEYSES L, MAMAS MA. Atrial fibrillation in heart failure: The sword of Damocles revisited. *World journal of cardiology*. 2013;5:215-27.
13. 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 research international*. 2015;2015:765921.



14. RIMBAS RC, DULGHERU RE, VINERANU D. Methodological Gaps in Left Atrial Function Assessment by 2D speckle tracking Echocardiography. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;105:625-36.
15. KERR CR, HUMPHRIES KH, TALAJIC M, KLEIN GJ, CONNOLLY SJ, GREEN M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *American heart journal*. 2005;149:489-96.
16. CORBALAN R, ARRIAGADA D, BRAUN S, TAPIA J, HUETE I, KRAMER A, et al. Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *American heart journal*. 1992;124:149-53.
17. CHA MJ, PARK HE, LEE MH, CHO Y, CHOI EK, OH S. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. *The American journal of cardiology*. 2014;113:655-61.
18. SHEA S, DI TULLIO M. Atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, and cognitive function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:1998-9.
19. LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R, LANE DA, CRIJNS HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.
20. TSAI WC, LEE CH, LIN CC, LIU YW, HUANG YY, LI WT, et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2009;26:1188-94.
21. GABRIELLI L, CORBALAN R, CORDOVA S, ENRIQUEZ A, MC NAB P, VERDEJO HE, et al. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2011;28:1104-8.
22. VERDEJO HE, BECERRA E, ZALAUQUET R, DEL CAMPO A, GARCIA L, TRONCOSO R, et al. Atrial Function Assessed by speckle tracking Echocardiography Is a Good Predictor of Postoperative Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2016;33:242-8.
23. JALIFE J, KAUR K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015;25:475-84.