



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**CAMPO DE CONOCIMIENTO: CIENCIAS MÉDICAS**

**“Utilidad de la deformación global longitudinal auricular como predictor de  
recurrencia después de la cardioversión en pacientes con fibrilación auricular  
persistente y persistente de larga duración.”**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:**

**LUIS ANTONIO MORENO RUIZ**

**TUTOR:**

**M. EN C. DRA. MA. ALEJANDRA G. MADRID MILLER  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS**

**MÉXICO, D.F. MAYO DEL 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



<b><u>Contenido</u></b>	<b><u>Página</u></b>
➤ Resumen	4
➤ Antecedentes	5
➤ Justificación y planteamiento del problema	17
➤ Pregunta de investigación	20
➤ Hipótesis	20
➤ Objetivos	21
➤ Material y métodos	21
➤ Consideraciones éticas	38
➤ Resultados	41
➤ Discusión	47
➤ Conclusiones	52
➤ Tablas y figuras	53
➤ Referencias	77

***“Utilidad de la deformación global longitudinal auricular como predictor de recurrencia después de la cardioversión en pacientes con fibrilación auricular persistente y persistente de larga duración.”.*** Moreno-Ruíz LA, Madrid Miller MA, Martínez Flores JE, Arenas Fonseca JG, Zamorano Velázquez NF, Mendoza Pérez BC. UMAE, Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Antecedentes.** La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en el humano; después de la cardioversión exitosa existe recurrencia del 60 % en los primeros 6 meses debido a remodelación auricular (fibrosis) y se ha demostrado que la deformación global longitudinal auricular (DGLa) está disminuida en dichos sujetos.

**Objetivos:** Medir la fuerza de asociación de la DGLa precardioversión con la recurrencia de FA a 6 meses. **Material y métodos.** Se incluyeron sujetos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración con cardioversión eléctrica exitosa. Se les realizó ecocardiograma transtorácico precardioversión y se valoró la recurrencia de la FA a 6 meses. **Resultados:** Se reclutaron 135 sujetos, 38% con FA persistente y 62% con FA persistente de larga duración, la edad fue de 67 (25-89) años, sexo masculino (58%), duración de la FA de 14 (3-120) meses. Se presentó 53 % de recurrencia en FA persistente y 68 % en FA persistente de larga duración. Las características demográficas y tratamiento entre los grupos de recurrencia vs no recurrencia fueron similares; se observó mayor proporción de diabetes en el grupo de recurrencia (32 vs 16 %;  $p=0.04$ ). Los sujetos con recurrencia, presentaron mayores diámetros y volúmenes auriculares, relación E/E' y presión sistólica pulmonar; asimismo, menor velocidad de la orejuela y DGLa 7.6% (3.3-17.6) que aquellos en ritmo sinusal 19.9% (8.4-34) ( $p<0.001$ ). Un punto de corte de la DGLa  $\leq 10.75\%$  permitió identificar la recurrencia con una sensibilidad de 85%, especificidad del 99%, VPP del 85%, VPN de 90%, razón de verosimilitud positiva de 8.5 y negativa de 0.17. El análisis multivariado demostró que los predictores independientes de recurrencia a 6 meses fueron el diámetro mediolateral de la aurícula izquierda con HR 1.10 [(1.038-1.175),  $p = 0.002$ ] y la DGLa  $\leq 10.75\%$  con HR 19.3 [(6.9-53.6),  $p < 0.001$ ]. **Conclusiones:** En sujetos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración llevados a cardioversión eléctrica exitosa, la DGLa  $\leq 10.75\%$  predice recurrencia de la arritmia a 6 meses de seguimiento.

## **Antecedentes.**

### **Epidemiología de la fibrilación auricular (FA).**

En la actualidad, la FA es la arritmia que con mayor frecuencia se presenta en el ser humano con una prevalencia del 1-2% en la población general, en Estados Unidos se ha reportado una población afectada de 3 millones y se espera un incremento hasta de 10 millones para el año 2050.<sup>1,2</sup> En nuestro país recientemente está en curso el Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA)<sup>3</sup>, en su fase preliminar se reportó que la FA representa para el Instituto Nacional de Cardiología el 27.45 % de las consultas de urgencias, 6.3 % de la consulta de clínica de arritmias y 14 % de los egresos hospitalarios.<sup>4</sup> En el año 2012, según registros del Sistema de Información Operativo, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS se tuvo una afluencia aproximada de 4740 pacientes de primera vez de los cuales 1155 se registraron con el diagnóstico de FA.

La forma de presentación clínica de la FA es muy amplia y varía desde los enfermos asintomáticos hasta aquellos con síntomas de insuficiencia cardíaca, discapacidad por evento vascular cerebral, tromboembolismo o incluso la muerte.<sup>5, 6</sup> Algunos estudios derivados de la cohorte Framingham<sup>7</sup> demostraron que la FA incrementa el riesgo de muerte en 1.5 veces más en los hombres y 1.9 veces más en las mujeres en comparación con los sujetos que no la padecen.<sup>7</sup> Uno de los factores asociados con la aparición de FA es la edad pues la prevalencia oscila entre menos del 1% en menores de 60 años a más del 10 % en el grupo de 80 años o más.<sup>8</sup> Además del impacto clínico, la FA adquiere significancia por los costos que genera derivados de las admisiones hospitalarias, estancia prolongada, estudios invasivos, tratamientos

crónicos y por supuesto sus complicaciones, particularmente las secuelas de evento vascular cerebral.<sup>9, 10</sup> La FA se define como una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación auricular desorganizada con el consecuente deterioro de la función mecánica auricular. Desde el punto de vista electrocardiográfico está caracterizada por la ausencia de ondas P sustituida por oscilaciones rápidas que van desde los 400 a 700 ciclos denominadas ondas “f”, mismas que varían en amplitud y forma en cada ciclo; se asocia con una respuesta ventricular irregular y frecuentemente rápida si la conducción atrioventricular esta íntegra. La Sociedad Europea de Cardiología clasifica la FA por su presentación y duración en cinco grupos (*Tabla I*).<sup>1, 11-13</sup>

Tipo de fibrilación auricular	Características
Diagnosticada por primera vez	Paciente que se presenta por primera vez con la arritmia demostrada electrocardiográficamente independientemente de la duración y severidad de los síntomas.
Paroxística	Autolimitada generalmente dentro de las 48 horas de su inicio aunque el paroxismo puede durar hasta 7 días.
Persistente	Episodio de FA que dura más de 7 días o que requiere de cardioversión eléctrica o farmacológica.
Persistente de larga duración	Aquella que ha durado un año o más desde su aparición y hasta que se decide optar por una estrategia de control del ritmo.
Permanente	Cuando la arritmia ha sido refractaria a los intentos de cardioversión y ha sido aceptada por el médico y el paciente.

Tabla I. Clasificación de la FA.

La FA puede tener como etiología solo el envejecimiento y prácticamente cualquier patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, valvulopatías, neumopatía crónica, canalopatías, miocardiopatías, toxicidad por alcohol, miocarditis), casos en los que los estudios de imagen son de gran utilidad para demostrar la alteración estructural

asociada.<sup>12-14</sup> Una gran proporción de pacientes con FA sintomáticos se asocian principalmente con la hipertensión arterial y es importante destacar que estos enfermos pueden cursar sin hipertrofia ventricular izquierda y solo demostrar disfunción diastólica, es decir con mínima o nula cardiopatía estructural; a este grupo de sujetos la nueva guía de la AHA/ACC/HRS 2014 los define como FA no valvular (FA en ausencia de estenosis mitral reumática, prótesis valvular mecánica o biológica o reparación valvular mitral).<sup>12</sup> Tanto la FA de reciente diagnóstico como la paroxística usualmente progresan a las formas persistentes en un rango promedio del 5 al 15% a un año de seguimiento, cifra que se incrementa paulatinamente hasta alcanzar el 75% en un seguimiento de 14 años.<sup>15</sup> Una vez que se ha realizado el diagnóstico de la enfermedad, el tratamiento debe dirigirse al control del ritmo o frecuencia cardíaca, prevención del tromboembolismo y control de las enfermedades subyacentes.<sup>16</sup> La determinación del riesgo tromboembólico se calcula a través de la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (*Tabla II*) y cuando se obtiene un puntaje mayor o igual a 2 puntos el tratamiento anticoagulante debe continuarse de forma indefinida.<sup>1, 14, 16</sup>

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Puntuación</b>
Insuficiencia cardíaca o FEVI < 40 %	1
Hipertensión	1
Edad > 75 años	2
65-74 años	1
Diabetes mellitus	1
EVC o eventos tromboembólicos	2
Enfermedad vascular	1
Género femenino	1

*Tabla II. Clasificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular. FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; EVC: evento vascular cerebral.*<sup>1, 14, 16</sup>



La decisión de seguir una estrategia de control del ritmo o de la frecuencia cardíaca es individualizada, si bien, se recomienda iniciar con una estrategia de control de frecuencia y reservar el control del ritmo para aquellos pacientes que pese al tratamiento óptimo se mantengan sintomáticos o en los que se determine un beneficio específico.<sup>14, 16</sup> Un punto importante a destacar es que la mayor parte de estos estudios de donde se obtienen dichas recomendaciones no incluyeron a la población de pacientes activos y sintomáticos con FA no valvular. Las nuevas estrategias de ablación con tasas altas de éxito en cardioversión, así como, la aparición de nuevos fármacos con menores efectos adversos, favorecen que los enfermos conserven el ritmo sinusal e inclinan la balanza a la estrategia de control de ritmo con el consecuente retorno a las condiciones fisiológicas de la aurícula: activación-contracción auricular y secuencia de activación atrio-ventricular eficientes, contribución de la contracción auricular con el 25-30 % del gasto cardíaco, funcionamiento correcto de las válvulas auriculoventriculares y eliminación de los elementos de la triada de Virchow que favorecen la trombosis y el consecuente embolismo (estasis sanguínea, disfunción endotelial, etc.).<sup>14, 17</sup>

### **Estrategia de control del ritmo en FA: cardioversión.**

Cuando se opta por la estrategia de control del ritmo se requiere del control de todos los factores que puedan desencadenar la FA y posteriormente ofrecer al enfermo terapia eléctrica o farmacológica.<sup>1, 11-14, 16</sup> La cardioversión eléctrica es uno de los métodos más eficaces para revertir la FA a ritmo sinusal de manera inmediata con tasas de éxito del 77 al 94%.<sup>16, 18, 19</sup> La terapia eléctrica debe iniciarse con una energía mínima de 200 Joules en un cardiovertor-desfibrilador monofásico o su

equivalente en energía bifásica (típicamente 100 Joules) en modo sincrónico; si no se logra el éxito de la cardioversión, se puede repetir la descarga, siendo preferible utilizar la máxima energía del dispositivo cardiovertor.

Para realizar la cardioversión eléctrica electiva, el enfermo debe tener una anticoagulación oral eficaz durante 3 semanas previas. Se recomienda la realización de un ecocardiograma transtorácico y transesofágico en busca de trombos auriculares, puesto que de encontrarse contraindican el procedimiento. Una cardioversión exitosa se define como la terminación de la FA documentada por la presencia de ondas “P sinusales” después de la aplicación de la descarga. Después de la cardioversión es necesario continuar tratamiento farmacológico antiarrítmico con propafenona o amiodarona para asegurar el mantenimiento del ritmo sinusal. <sup>1,</sup>

11-13, 16, 18

La cardioversión farmacológica es similar en efectividad a la eléctrica aunque el efecto se observa más tardíamente y al igual que la terapia eléctrica, conlleva un riesgo elevado de tromboembolismo, por lo que se requiere una anticoagulación adecuada antes de realizarla; tiene la ventaja de no requerir apoyo anestésico, sin embargo, requiere de supervisión médica estrecha. Existen algunos otros métodos invasivos que tienen como finalidad la recuperación del ritmo sinusal tales como la cirugía de Maze y la ablación transcatéter, para lo cual se requiere una infraestructura especial y tiene un costo mucho mayor. <sup>1, 11-13, 16</sup> El riesgo de recurrencia de la FA después de la cardioversión exitosa llega a ser hasta del 60 % de los casos en el siguiente año, fenómeno que se ha intentado relacionar con la remodelación auricular. <sup>20</sup>

## **Remodelación auricular.**

Se ha definido a la remodelación auricular como un fenómeno de regulación adaptativa (tiempo dependiente) que llevan a cabo los miocitos auriculares con la finalidad de mantener la homeostasis que se ve alterada por agentes estresores externos, siendo los más frecuentes la sobrecarga de presión/volumen (disfunción diastólica-hipertensión o enfermedades valvulares), la taquicardia con frecuencias de despolarización elevadas, la cardiopatía isquémica y la inflamación, mismas que generan una cascada de reacciones que condicionan cambios metabólicos, funcionales, eléctricos, estructurales y neurohumorales deletéreos para la aurícula asociados tanto con el inicio como con el mantenimiento de la FA.<sup>21</sup> El tipo de remodelación puede ser a nivel iónico/genómico (30 minutos), hibernación celular (una semana), apoptosis de los miocitos y fibrosis de la matriz extracelular (5 semanas) que a su vez producen fenómenos mecánicos como la dilatación auricular (incremento del diámetro, volumen ó área) reducción de la fracción de expulsión auricular y de la velocidad de vaciamiento de la orejuela, incremento en la turbulencia del flujo sanguíneo y formación de contraste espontáneo.<sup>21-24</sup> La fibrosis auricular es el punto de convergencia de prácticamente la totalidad de entidades etiológicas de la FA; diversos modelos animales y estudios en humanos, tanto en FA no valvular como en la asociada a patología mitral, han demostrado un incremento en la cantidad y proporción de fibras de colágeno auricular, sin embargo, aún existen lagunas en el conocimiento del papel de la fibrosis en la asociación con la ocurrencia, persistencia y recurrencia de la arritmia.<sup>25-27</sup>

## **Predictores de recurrencia de FA postcardioversión.**

A pesar de lograr un control adecuado del ritmo sinusal a través de una cardioversión exitosa, existe una gran proporción de sujetos que presentan recurrencia, situación que puede verse modificada por factores propios del enfermo, anatómicos o farmacológicos.<sup>28</sup> Numerosos investigadores se han dado a la tarea de identificar predictores clínicos, bioquímicos y morfológicos de recurrencia después de cardioversión eléctrica o farmacológica. Kim et al<sup>29</sup>, identificaron en un grupo de 81 sujetos con FA persistente (hipertensos y con insuficiencia cardíaca) llevados a cardioversión eléctrica, una recurrencia de 59.26 % a 13.1 ± 10.6 meses; estos autores señalan como predictores de recurrencia la edad, la presencia de contraste espontáneo y la falta de antiarrítmico o fármacos antiremodelación como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA) y espironolactona. Por otra parte Madrid E et al<sup>30</sup> reportaron que el tratamiento con ibesartan más amiodarona en sujetos con FA persistente (múltiples etiologías) se asoció con un menor riesgo de recurrencia con 15.21 vs 36.84 % con solo amiodarona a dos meses de seguimiento. Fogari et al<sup>31</sup> reportaron hallazgos similares con amiodarona más losartan (50-150 mg/día) vs amlodipino (5-10 mg/día). En 2012, el mismo grupo de Fogari et al<sup>32</sup>, reportó el beneficio del telmisartan en la prevención de recurrencia de FA paroxística en sujetos con hipertensión esencial independientemente del tamaño de la aurícula. En un metanálisis de Healey et al<sup>33</sup> se demostró que tanto los IECA como los ARA son eficaces en la prevención de ocurrencia o recurrencia de FA en varios escenarios, incluyendo la recurrencia después de cardioversión programada. Disertori et al<sup>34</sup>

refieren en otro metanálisis que no encontraron efecto de los ARA como prevención de la recurrencia de la FA pero sin ser categóricos para los IECA. Ökçün et al <sup>35</sup>, estudiaron pacientes (neumópatas, hipertensos, isquémicos) con FA no valvular persistente que fueron llevados a cardioversión eléctrica y farmacológica, reportaron una recurrencia de la FA de 48% a 6 meses; en el análisis bivariado encontraron como predictores de recurrencia el tiempo de evolución de la FA, la presencia de neumopatía crónica, el diámetro de la aurícula izquierda > 40 mm, fracción de expulsión de la orejuela izquierda < 30% y velocidades pico de la orejuela < 25 cm/seg, mientras que en el análisis multivariado solo persistió significativa la asociación con la fracción de expulsión de la orejuela < 30%. Antonielli et al <sup>36</sup>, estudiaron 186 sujetos con FA persistente (< 1 año) sometidos a cardioversión (eléctrica y farmacológica), de los cuales a un año permanecieron en ritmo sinusal solo el 49%; se reportó una mayor velocidad de vaciamiento medida por Doppler tisular (por abordaje transesofágico) en los sujetos con ritmo sinusal vs recurrencia de la FA ( $41.7 \pm 20.3$  vs  $27.7 \pm 17.0$  cm/seg) y en el análisis multivariado la velocidad > 40 cm/seg se asoció con la permanencia del ritmo sinusal a un año [OR 5.2; IC 95 % (2.7 – 10.1),  $p < 0.0001$ ]. Marchese et al <sup>37</sup>, estudiaron un grupo de 411 pacientes con FA persistente de menos de 30 días, de origen no valvular en quienes describieron un 60.8% de recurrencia; ellos reportaron un volumen auricular indexado mayor en los sujetos con recurrencia que en aquellos que conservaron ritmo sinusal ( $39.7 \pm 8.4$  vs.  $31.4 \pm 4.6$ ,  $p < 0.001$ ) y en el análisis multivariado se encontró un OR 1.21, IC 95 % 1.11-1.30,  $p < 0.001$ ) para riesgo de recurrencia por cada  $\text{ml/m}^2$  de incremento. Un año después el mismo grupo de investigación de

Marchese et al <sup>38</sup> publicó la superioridad del volumen auricular indexado sobre el diámetro auricular izquierdo en la predicción de la recurrencia de FA. En otros grupos de estrategia de control de ritmo sinusal a través de ablación también se han buscado predictores de recurrencia, por ejemplo el metanálisis de D'Ascenzo et al <sup>39</sup> reportan un menor índice de recurrencia 31.2 % a 22 meses, en un grupo heterogéneo de sujetos (valvulares, hipertensos, isquémicos, miocardiopatía dilatada) encontrando que los principales indicadores de recurrencia fueron la aparición de la FA a un mes de la ablación, el origen valvular y la aurícula de > 50 mm.

### **Medición de la deformación del músculo cardíaco auricular por ecocardiografía.**

Como se comentó previamente, la ecocardiografía convencional identifica predictores de recurrencia convencionales que solo demuestran cambios gruesos en la dimensión de la aurícula (diámetro, área o volumen), aspectos semicuantitativos como el contraste espontáneo o bien modificaciones en la hemodinámica auricular (velocidad del flujo en venas pulmonares o en la orejuela), sin embargo en los últimos años, técnicas recientes han permitido evaluar la estructura y función a un nivel más fino a través de la medición de la deformación de las fibras miocárdicas (cambio relativo en longitud de un material normalizado a su longitud inicial) lo que brinda información más precisa del grado de afección del músculo cardíaco por la remodelación.<sup>40</sup> Wang et al <sup>41</sup>, utilizando la técnica del Doppler tisular, estudiaron a un grupo de 42 sujetos con FA persistente (< 1 año) y demostraron que valores bajos

de velocidad de deformación auricular diastólica temprana ( $2.32 \pm 0.95 \text{ s}^{-1}$ ) se asociaban con falla en la reversión a ritmo sinusal y recurrencia a FA en las siguientes 4 semanas. Cabe mencionar que la técnica de medición de la deformación auricular por Doppler tisular tiene la desventaja de ser operador dependiente debido a las especificaciones físicas con las que incide el ángulo del haz de ultrasonido lo que origina una mayor variabilidad intra e interobservador.<sup>42</sup> Con el advenimiento de la tecnología surgen nuevas técnicas para la cuantificación de la deformación de la fibra miocárdica; la técnica de “speckle tracking” se basa en la imagen bidimensional habitual utilizando las irregularidades acústicas o gránulos blancos y negros de la imagen denominados “speckles” que se observan en el miocardio como resultado de la interacción entre el tejido y el ultrasonido y sus cambios de posición en el tiempo. Estos marcadores acústicos son captados y seguidos (“tracking”) en su desplazamiento en el espacio lo que permite medir los cambios en la longitud (deformación longitudinal) tanto global como segmentaria. Los marcadores acústicos, “speckles” o pixeles son seleccionados de manera automática sin importar el ángulo de incidencia del haz de ultrasonido, lo que le da la gran ventaja de no ser operador dependiente. Con esta técnica, la deformación miocárdica (auricular o ventricular) se expresa comúnmente como porcentajes o fracciones, y se obtiene a través de un software de cuantificación de motilidad tisular automático.<sup>42, 43</sup> Langeland et al<sup>44</sup> validaron el método al compararlo con el estándar de oro a través de microsonometría obteniendo una correlación de 0.80. Por su parte Becker et al<sup>45</sup> demostraron que la técnica de medición por “speckle tracking” es altamente reproducible y mínimamente afectada por la variabilidad intra (4.4 %) e

interobservador (7.3%) por lo que consideramos que puede ser una medida con una mejor aproximación al fenómeno mecánico. Para medir la deformación miocárdica en la aurícula se toman las proyecciones apicales de 4 y 2 cámaras, se selecciona de forma manual la superficie endocárdica y epicárdica de la aurícula izquierda en ambas proyecciones, posteriormente el software crea una región de interés que puede ajustarse manualmente; al iniciar la aplicación de seguimiento de píxeles cuadro a cuadro se especifican las regiones aceptables para su análisis, generando posteriormente curvas de deformación longitudinal auricular por segmentos. De cada una de esas curvas de deformación segmentaria se obtiene un valor pico de deformación (*Figura 1*), y se obtiene un promedio de todos ellos para cada una de las proyecciones (4 y 2 cámaras), mismos que a su vez se promedian para obtener la deformación global longitudinal auricular (DGLa).<sup>46</sup>

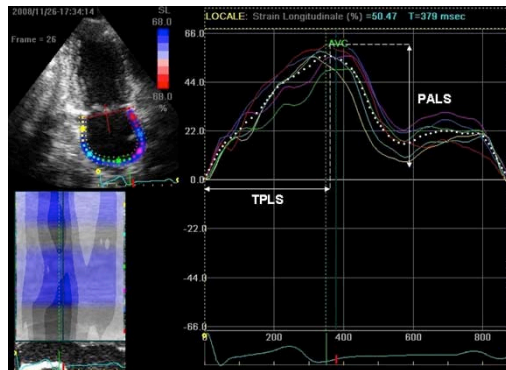


Figura 1. Determinación de la deformación longitudinal auricular pico.<sup>46</sup>

Cameli et al<sup>46, 47</sup>, demostraron en un estudio en sujetos sanos ( $32.8 \pm 13.6$  años), que el valor promedio de la DGLa fue de  $42.2 \pm 6.1$  %. En pacientes con FA los valores de DGLa se encuentran reducidos; Kuppahally et al<sup>48</sup>, estudiaron sujetos con FA paroxística y persistente en un periodo de 2 años con ecocardiografía y



resonancia magnética para la cuantificación de fibrosis auricular y demostraron valores reducidos de DGLa en los sujetos con ambos tipos de FA en comparación con los controles sanos tanto en la región medioseptal ( $27 \pm 15 \%$  vs  $67 \pm 20 \%$ ) como en la región mediolateral ( $35 \pm 18$  vs  $68 \pm 24 \%$ ); también se reportó una correlación inversa entre el grado de fibrosis auricular medida por resonancia magnética y la deformación mediolateral ( $r=-0.5$ ,  $p < 0.003$ ). Cameli et al <sup>49</sup> reportaron una correlación inversa ( $r =-0.82$ ,  $p < 0.0001$ ) entre la DGLa y la extensión de la fibrosis medida por histología con tinción tricrómica de Masson en sujetos con FA debida a insuficiencia mitral severa por prolapso valvular, es decir a menor deformación auricular mayor grado de fibrosis, así mismo la DGLa demostró tener la mayor exactitud diagnóstica para detectar la fibrosis (área curva ROC 0.89) en comparación con el volumen auricular indexado y con la relación E/E' además de ser un predictor independiente de fibrosis auricular. Dell'Era et al <sup>50</sup> estudiaron un grupo de 130 sujetos con FA persistente (isquémicos, hipertensos, valvulares, con miocardiopatía dilatada y algunos de etiología no precisada) con una duración de la arritmia de  $3.5 \pm 2.5$  meses quienes recibieron cardioversión eléctrica y encontraron a un mes de seguimiento 44 % de recurrencia, en los sujetos con recurrencia se encontró una DGLa de  $11.36 \pm 5.19$  vs  $17.15 \pm 7.5 \%$  de los que conservan ritmo sinusal a un mes ( $p<0.001$ ); con estos datos los autores discuten que la cardioversión exitosa mejoró la deformación auricular y redujo la asincronía en pacientes que mantuvieron ritmo sinusal, adicionalmente en las variables de control se observó una reducción del área y volumen de la aurícula izquierda, reducción del área de insuficiencia mitral en los sujetos con patología valvular, así como mejoría de

la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo. Motoki H et al <sup>51</sup>, reportaron que en un grupo de sujetos con FA paroxística y persistente (múltiple etiología) que fue llevado a ablación transcatéter hubo recurrencia de 39 % a 8.5 meses de seguimiento; con un punto de corte de 12.58 % de DGLa se predijo recurrencia de la arritmia con un HR de 5.144, IC 95 % 2.51-10.50,  $p < 0.001$ .

En la revisión realizada en la literatura, hasta este momento no existe evidencia de estudios que demuestren la utilidad de la DGLa como predictor de recurrencia en pacientes con FA no valvular persistente y menos aún en la persistente de larga duración que sigue siendo un grupo que genera amplia discusión sobre la posibilidad de tener el beneficio de la estrategia de control del ritmo teniendo en cuenta la suposición común de que las aurículas de estos sujetos son de gran tamaño y con un alto grado de remodelación, lo que pronostica un éxito muy limitado en el mantenimiento del ritmo sinusal.

### **Justificación y planteamiento del problema**

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en el mundo con un gran impacto clínico y costo de atención, debido a sus complicaciones, secuelas y necesidad de cuidados especiales. Algunos ensayos clínicos han demostrado que los sujetos con FA persistente que se pueden revertir a ritmo sinusal, se asocian con una menor frecuencia de complicaciones, por ello la nueva tendencia de los electrofisiólogos es la estrategia de control del ritmo con cardioversión electiva (farmacológica y eléctrica) o en menor proporción con ablación percutánea, ambos con altos índices de éxito y margen de seguridad. A pesar de un cardioversión exitosa, hasta el 60 % de los

sujetos con FA paroxística y persistente tienen recurrencia de la arritmia de 6 a 12 meses después de la cardioversión y se ha postulado que ello pueda deberse a la remodelación auricular.

Es muy frecuente que el médico se enfrente a un enfermo con FA persistente y particularmente a aquellos de larga duración a quienes no se les realiza la cardioversión por el temor a la recurrencia, sin embargo, se toma como criterio únicamente la determinación por ecocardiografía bidimensional del diámetro, área o volumen auricular, limitando los beneficios de la estrategia del control de ritmo en muchos enfermos siendo que hasta el 60 % de ellos en nuestro país cursan con FA no valvular según ReMeFa. La mayor parte de estudios de predicción de recurrencia de FA realizados con mediciones ecocardiográficas han sido con técnicas convencionales y en poblaciones heterogéneas (isquémicos, valvulares, hipertensos, etc.), incluyendo solo sujetos con FA paroxística y persistente, por lo que desconocemos los predictores de recurrencia en sujetos con FA persistente de larga duración dado que fueron excluidos en su mayoría.

Existe plausibilidad biológica que sustenta el hecho de que a menor grado de remodelación auricular es más probable el éxito de la cardioversión y mantenimiento del ritmo sinusal logrando incluso llevarlos a un fenómeno de remodelación reversa (reducción de los diámetros, áreas y volúmenes auriculares). Las nuevas técnicas ecocardiográficas contribuyen a identificar parámetros que pudieran ser de utilidad en la identificación de sujetos con alto riesgo de recurrencia después de la cardioversión tales como las velocidades tisulares, la deformación y la velocidad de

deformación de la fibra miocárdica, las cuales indirectamente miden el grado de remodelación auricular; en la actualidad la técnica de “speckle tracking” ofrece mayores ventajas por ser ángulo independiente y tener alta reproducibilidad intra e interobservador.

Se conoce que en los sujetos con FA paroxística y persistente, dicha deformación auricular está disminuida y que este fenómeno se correlaciona con un mayor grado de fibrosis auricular (remodelación) medido por resonancia magnética; esto presupone que la DGLa es una medida indirecta de la remodelación auricular (fibrosis), sin embargo no existen estudios que identifiquen si tiene utilidad para predecir la recurrencia después de la cardioversión en sujetos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración. Consideramos que la identificación oportuna de pacientes con FA no valvular persistente y persistente de larga duración que tengan un menor grado de deformación de la fibra miocárdica auricular, permitirá evaluar indirectamente el grado de remodelado auricular con lo que se pretende predecir el riesgo de recurrencia; de manera simultánea el identificar a los sujetos con una deformación adecuada independientemente de las mediciones convencionales (diámetros, áreas, volúmenes) podría ayudarnos a predecir el éxito de la cardioversión y mantenimiento del ritmo sinusal.

## **Preguntas de investigación**

En sujetos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración que tienen indicación de cardioversión eléctrica:

1. ¿Cuál es el punto de corte de la DGLa precordioversión en la curva ROC que mejor discrimina la recurrencia de la FA a 6 meses?
2. ¿Cuál es la magnitud de la asociación entre la DGLa precordioversión y la recurrencia o no de la FA a 6 meses (ajustado por edad, tiempo de evolución de la FA, diámetro auricular, volumen auricular indexado, velocidades de la orejuela y uso de fármacos antiremodelación)?

## **Hipótesis.**

En sujetos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración que tienen indicación de cardioversión eléctrica:

1. El valor máximo del índice de Youden (sensibilidad + especificidad -1) en la curva ROC de la DGLa precordioversión permitirá la mejor discriminación de recurrencia de la FA a 6 meses.
2. La DGLa disminuida (de acuerdo al punto de corte obtenido de la pregunta 1) se asociará con una mayor recurrencia de la FA a 6 meses (ajustado por edad, tiempo de evolución de la FA, diámetro auricular, volumen auricular indexado, velocidades de la orejuela y uso de fármacos antiremodelación).\*

\* No se genera un compromiso debido a que no hay antecedentes en la literatura en esta población en particular, se ensayará la hipótesis con cálculo de la muestra de acuerdo a un proxy.

## **Objetivos.**

En sujetos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración que tienen indicación de cardioversión eléctrica:

1. Determinar el valor máximo del índice de Youden (sensibilidad + especificidad -1) en la curva ROC de la DGLa precordioversión (medida por ecocardiografía bidimensional y técnica de “speckle tracking” en unidades porcentuales) que mejor discrimina la recurrencia de la arritmia (medida por electrocardiograma y monitoreo Holter) a 6 meses.
2. Medir la fuerza de asociación de la DGLa precordioversión (medida por ecocardiografía bidimensional y técnica de “speckle tracking” en unidades porcentuales y categorizada de acuerdo al punto de corte obtenido de la pregunta 1) con la recurrencia o no de la arritmia (medida por electrocardiograma y monitoreo Holter) a 6 meses (ajustado por edad, tiempo de evolución de la FA, diámetro auricular, volumen auricular indexado, velocidades de la orejuela y uso de fármacos antiremodelación).

## **Material y métodos.**

### **Población de estudio:**

- Diana: Sujetos de cualquier edad y género con FA no valvular, persistente y persistente de larga duración que tienen indicación de cardioversión eléctrica.

- Accesible: Sujetos de cualquier edad y género con FA no valvular, persistente y persistente de larga duración, derechohabientes del IMSS, referidos de cualquier nivel de atención, de los servicios de la consulta externa, gabinetes, urgencias o rehabilitación cardíaca que son atendidos en el Hospital de Cardiología CMN SXXI y que sean candidatos a cardioversión eléctrica.

### **Tamaño de la muestra**

Partiendo que se trata de un estudio de prueba pronóstica, no existen publicados diseños con la población que pretendemos estudiar ni con el método de “speckle tracking”; teniendo un supuesto de sensibilidad y especificidad aproximados de 80 %, con un intervalo de confianza del 95 % con una precisión del 10 % en el mismo se realizó el cálculo del tamaño de la muestra (Epidat 4.0):

Sensibilidad esperada: 80 %

Especificidad esperada 80 %

Nivel de confianza 95 % y precisión 10 %

<b>Tamaño de la muestra</b>		
Enfermos	No enfermos	Total
62	62	124

### **Criterios de no inclusión**

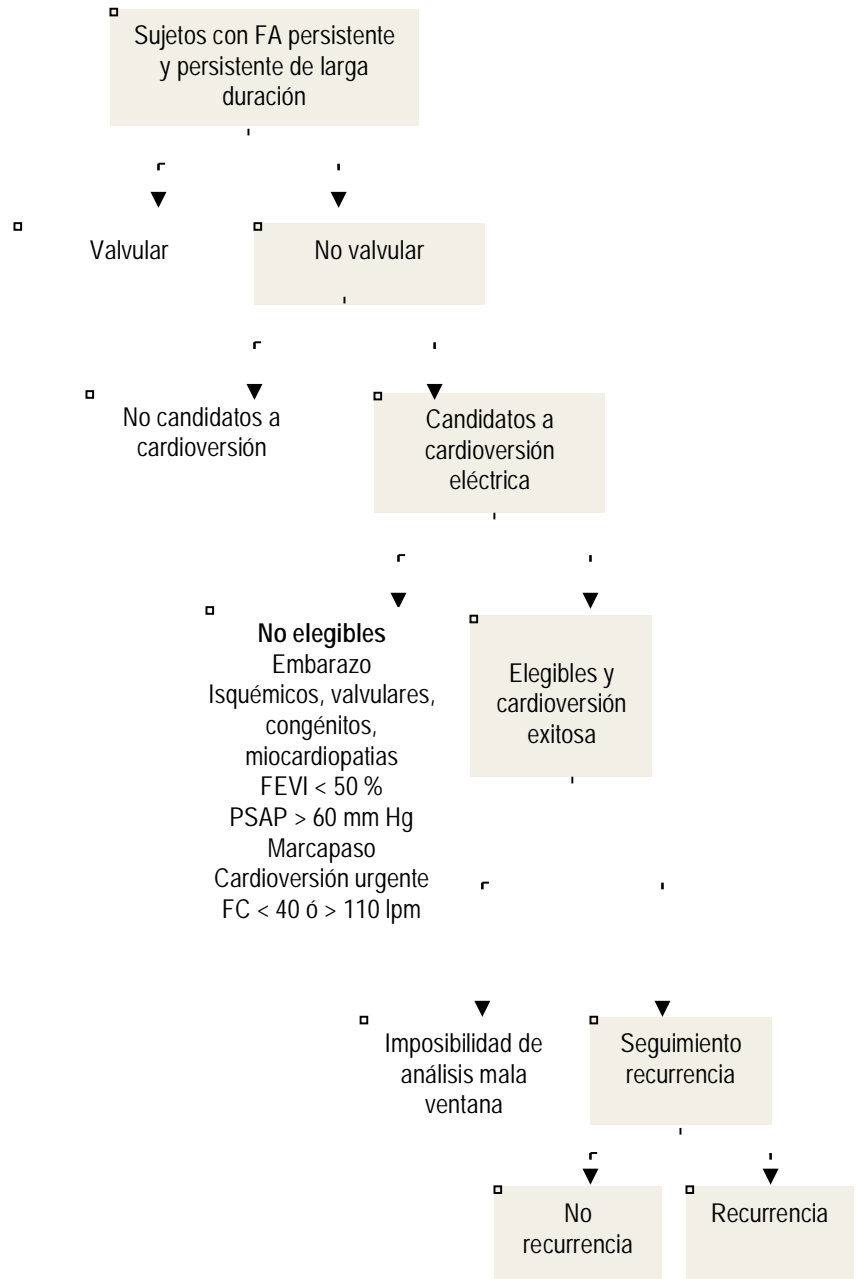
- Embarazo.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad valvular, miocardiopatías, cardiopatías congénitas, PSAP > 60 mm Hg o daño miocárdico con FEVI < 50 %.
- Necesidad de cardioversión eléctrica de urgencia por inestabilidad clínica
- Cardioversión previa de menos de 6 meses.
- Presencia de marcapaso uni o bicameral.
- Respuesta ventricular media > 110 latidos por minuto o menor de 40 latidos por minuto

### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes con mala ventana ecocardiográfica e imposibilidad de análisis de las imágenes con el software QLAB, Philips.
- Perdida del seguimiento antes de los 6 meses o de conocer la recurrencia. (fallecimiento, perdida de derechohabencia)



## Flujograma de selección de sujetos:



## **Definición de variables**

### **Para la pregunta 1:**

#### Variables de interés:

a) Deformación global longitudinal auricular (DGLa) por “speckle tracking”.

*Definición conceptual:* Se define como el cambio relativo en longitud de la fibra miocárdica normalizado a su longitud inicial; la determinación con la técnica de “speckle tracking” se basa en la imagen bidimensional habitual utilizando las irregularidades acústicas o gránulos blancos y negros de la imagen denominados “speckles” que se observan en el miocardio como resultado de la interacción entre el tejido y el ultrasonido y que cambian de posición en el tiempo. Estos marcadores acústicos son captados y seguidos (“tracking”) en su desplazamiento en el espacio lo que permite medir los cambios en la longitud (deformación longitudinal) tanto global como segmentaria. La deformación se mide en el máximo valor obtenido.<sup>42, 43</sup>

*Definición operacional:* Se evaluó la DGLa en las proyecciones de 4 y 2 cámaras en modo bidimensional, con el método de “speckle tracking” obteniendo el promedio de la deformación pico de todos los segmentos, en un total de 3 latidos. El estudio ecocardiográfico transtorácico se realiza a los enfermos que serán sometidos a cardioversión por indicación del médico tratante y los datos se obtuvieron a partir del análisis con software QLAB a partir de formato DCOM.

*Tipo de variable:* Variable cuantitativa continua

*Escala de medición:* unidades porcentuales.

a) Recurrencia de la FA.

*Definición conceptual:* En la definición internacional de la ACCF/AHA/HRS<sup>12, 13</sup> se considera como recurrente a la presencia de dos o más episodios de actividad auricular irregular caracterizada por la presencia de ondas f y ausencia de ondas P; para este estudio tomaremos la definición utilizada en los estudios internacionales<sup>52</sup> que considera a la recurrencia como la evidencia documental por monitoreo Holter o ECG de FA después de una cardioversión exitosa (terminación de la FA documentada por la presencia de ondas P sinusales después de la aplicación de la descarga y tras el alta del paciente 3 horas después del procedimiento, es decir la evidencia de actividad auricular organizada, con ondas P negativas en aVR y positivas en DII, que indican la procedencia del estímulo en el nodo sinusal) definida como un episodio de FA con duración al menos de 10 minutos, confirmado por dos registros consecutivos con separación al menos de 10 minutos entre cada uno.

*Definición operacional:* Los trazos electrocardiográficos (12 derivaciones o Holter) fueron revisados por el alumno de maestría y el electrofisiólogo tratante de manera cegada e independiente para definir la recurrencia de acuerdo a la definición previamente comentada. De acuerdo a la práctica habitual, el electrofisiólogo tratante solicita un electrocardiograma y Holter al mes 1, 6 y 12 después del procedimiento de cardioversión para determinar si el sujeto sigue en ritmo sinusal después de la

cardioversión exitosa o antes en caso de que el enfermo presente síntomas como palpitaciones, disnea, dolor torácico, lipotimia, etc.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Escala de medición: Presente o ausente

**Para la pregunta 2:**

Variable de desenlace: Recurrencia de la FA.

*Definición conceptual:* En la definición internacional de la ACCF/AHA/HRS<sup>12,13</sup> se considera como recurrente a la presencia de dos o más episodios de actividad auricular irregular caracterizada por la presencia de ondas f y ausencia de ondas P; para este estudio tomaremos la definición utilizada en los estudios internacionales<sup>52</sup> que considera a la recurrencia como la evidencia documental por monitoreo Holter o ECG de FA después de una cardioversión exitosa (terminación de la FA documentada por la presencia de ondas P sinusales después de la aplicación de la descarga y tras el alta del paciente 3 horas después del procedimiento, es decir la evidencia de actividad auricular organizada, con ondas P negativas en aVR y positivas en DII, que indican la procedencia del estímulo en el nodo sinusal) definida como un episodio de FA con duración al menos de 10 minutos, confirmado por dos registros consecutivos con separación al menos de 10 minutos entre cada uno.

*Definición operacional:* Los trazos electrocardiográficos (12 derivaciones o Holter) fueron revisados por el alumno de maestría y el electrofisiólogo tratante de manera cegada e independiente para definir la recurrencia de acuerdo a la definición

previamente comentada. De acuerdo a la práctica habitual, el electrofisiólogo tratante solicita un electrocardiograma y Holter al mes 1, 6 y 12 después del procedimiento de cardioversión para determinar si el sujeto sigue en ritmo sinusal después de la cardioversión exitosa o antes en caso de que el enfermo presente síntomas como palpitaciones, disnea, dolor torácico, lipotimia, etc.

*Tipo de variable:* Cualitativa ordinal.

*Escala de medición:* Presente o ausente.

Variable predictora: Deformación global longitudinal auricular (DGLa) por “speckle tracking”.

*Definición conceptual:* Se define como el cambio relativo en longitud de la fibra miocárdica normalizado a su longitud inicial; la determinación con la técnica de “speckle tracking” se basa en la imagen bidimensional habitual utilizando las irregularidades acústicas o gránulos blancos y negros de la imagen denominados “speckles” que se observan en el miocardio como resultado de la interacción entre el tejido y el ultrasonido y que cambian de posición en el tiempo. Estos marcadores acústicos son captados y seguidos (“tracking”) en su desplazamiento en el espacio lo que permite medir los cambios en la longitud (deformación longitudinal) tanto global como segmentaria. La deformación se mide en el máximo valor obtenido.<sup>42, 43</sup>

*Definición operacional:* De acuerdo al punto de corte obtenido de la pregunta 1, se clasificó en deformación mayor o menor al punto de corte.

*Tipo de variable:* Variable cualitativa ordinal.

*Escala de medición:* Mayor o menor al punto de corte.

**Variables Confusoras:**

a) Edad.

*Definición conceptual:* Tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha actual.

*Definición operacional:* Considerando que la edad es un factor asociado a la incidencia de FA y de acuerdo al estudio Framingham<sup>7</sup> y Rotterdam<sup>53</sup> se decidió tomar el dato como cuantitativa discontinua .

*Tipo de variable:* Cuantitativa discontinua.

*Escala de medición:* años.

b) Duración de la FA.

*Definición conceptual:* Tiempo desde el inicio de los síntomas a referir del enfermo o la documentación de la FA por electrocardiograma, Holter o historial clínico hasta la cardioversión.<sup>1, 11, 12, 13</sup>

*Definición operacional:* Se cuantificó el tiempo desde la identificación de la FA hasta la fecha de inclusión al protocolo en meses.

*Tipo de variable:* Cuantitativa discontinua.

*Escala de medición:* meses.

c) Diámetro auricular izquierdo.

*Definición conceptual:* Se define como el diámetro mayor de la aurícula izquierda en el eje paraesternal largo durante la sístole máxima (anteroposterior), así como el diámetro mayor en sentido mediolateral y cefalocaudal.<sup>35</sup>

*Definición operacional:* Al mismo momento de la realización del ecocardiograma transtorácico se determinó el diámetro anteroposterior en una proyección de eje largo paraesternal al medir el diámetro mayor de la aurícula izquierda del borde externo de la cara posterior de la aorta al borde interno de la pared posterior de la aurícula izquierda; el diámetro mediolateral se determinó al medir el diámetro mayor del septum interauricular a la pared lateral de la aurícula izquierda en una proyección de cuatro cámaras; el diámetro cefalocaudal se determinó al medir el diámetro mayor de la aurícula izquierda del plano valvular mitral al techo de la aurícula izquierda en proyección apical de cuatro cámaras.

*Tipo de variable:* Cuantitativa continua.

*Escala de medición:* Milímetros.

d) Volumen auricular indexado de la aurícula izquierda.

*Definición conceptual:* Se define como la determinación del volumen auricular a través del método de área-longitud o por el método de discos, ajustados a la superficie corporal del paciente.

*Definición operacional:* Al mismo momento de la realización del ecocardiograma se determinó en proyección de 4 y 2 cámaras la determinación del volumen sistólico de la aurícula izquierda, una vez promediados se ajustaron a la superficie corporal del enfermo de acuerdo a la fórmula de Mosteller  $[(\text{peso (kg)} * \text{altura(cm)}) / 3600]^{0.5}$ .<sup>35, 36</sup>

*Tipo de variable:* Cuantitativa continua.

*Escala de medición:* ml/m<sup>2</sup>.

e) Velocidades de la orejuela izquierda.

*Definición conceptual:* Se define como la determinación de la velocidad del flujo sanguíneo en la entrada de la orejuela izquierda.<sup>36</sup>

*Definición operacional:* Durante la realización del ecocardiograma transesofágico se determinó con Doppler pulsado la velocidad del flujo sanguíneo en el orificio de entrada de la orejuela izquierda.

*Tipo de variable:* Cuantitativa continua.

*Escala de medición:* cm/s.

f) Fármacos antiremodelación

*Definición conceptual:* Son fármacos que por su actividad sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona influyen sobre la remodelación auricular a diferentes niveles (desde la molecular hasta la fibrosis) lo que reduce el riesgo de recurrencia de la FA después de la cardioversión.<sup>30-34</sup>



*Definición operacional:* Se registró en la hoja de recolección el uso de medicamentos pertenecientes a los siguientes grupos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina y antagonistas de aldosterona. Se consideró presente cuando el sujeto de investigación estuviera tomando al menos uno de los fármacos previamente señalados por espacio mínimo de 6 semanas de acuerdo a los estudios previamente reportados.<sup>30-34</sup>

*Tipo de variable:* Cualitativa nominal

*Escala de medición:* Presente o ausente.

**Variables Descriptoras:**

a) Género

*Definición conceptual:* conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.

*Definición operacional:* se asignó de acuerdo a las características previamente descritas asignadas al genero hombre o mujer.

*Tipo de variable:* Cualitativa nominal

*Escala de medición:* Masculino o femenino

b) Diabetes mellitus

*Definición conceptual:* conjunto de trastornos metabólicos que afecta a diferentes órganos y tejidos, que se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre.

*Definición operacional:* diagnóstico realizado por algún profesional de la salud con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes consignado en la historia clínica o por interrogatorio al enfermo.

*Tipo de variable:* Cualitativa nominal

*Escala de medición:* Presente o ausente

c) Tabaquismo

*Definición conceptual:* Adicción crónica generada por el tabaco, que produce dependencia física y psicológica.

*Definición operacional:* identificación por el historial clínico o del enfermo del consumo de tabaco.

*Tipo de variable:* Cualitativa nominal

*Escala de medición:* Presente o ausente

d) Dislipidemia

*Definición conceptual:* condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

*Definición operacional:* identificación por el historial clínico o del enfermo del diagnóstico de la enfermedad.

*Tipo de variable:* Cualitativa nominal

*Escala de medición:* Presente o ausente

### **Descripción general del estudio.**

Se incluyeron por muestreo consecutivo sujetos con el diagnóstico de FA no valvular, persistente (> 7 días y < 1 año) y persistente de larga duración (> 1 año), de cualquier edad y género, referidos del primer, segundo y tercer nivel de atención, consulta externa, gabinetes, urgencias o rehabilitación pertenecientes a la población derechohabiente del Hospital de Cardiología CMN SXXI y que fueron candidatos a cardioversión electiva. Como parte del estudio de rutina, previo al procedimiento el médico tratante envió a los sujetos a la realización de ecocardiogramas transtorácico y transesofágico, el estudiante de maestría (que no forma parte de los médicos tratantes) verificó tanto en la consulta externa de Electrofisiología, urgencias, gabinetes y rehabilitación las características de los potenciales candidatos y les dio seguimiento a aquellos llevados a cardioversión y que cumplieron los criterios de selección. El estudiante de maestría solicitó a los sujetos que cumplieron

criterios de selección el consentimiento informado para la realización de los siguientes procedimientos:

1. Interrogatorio de datos demográficos (edad, género, factores de riesgo cardiovascular) y realización de medidas antropométricas (peso, talla).
2. Autorización para la utilización de los datos obtenidos con el registro electrónico de su ecocardiograma en formato DCOM mismos que se utilizaron para el análisis ex profeso de la DGLa de acuerdo al proyecto de investigación.
3. Autorización para utilizar datos derivados del seguimiento habitual por Electrofisiología en un enfermo llevado a cardioversión, mismos que se obtienen por electrocardiografía y Holter con la finalidad de determinar si hubo o no recurrencia de la arritmia. Se solicitó enmienda al CLIEIS para mejorar el seguimiento de los enfermos, localización telefónica única y exclusivamente para sujetos que no acudieran a sus citas programadas, con el compromiso de no utilizarlos con otro fin.

Los datos obtenidos por el interrogatorio y antropometría se registraron en la hoja de captura correspondiente. Como parte habitual del tratamiento del enfermo con FA no valvular llevado a cardioversión y habiendo descartado como etiología cardiopatía isquémica, miocardiopatías, cardiopatías congénitas, presión sistólica pulmonar > 60 mm Hg y/o daño miocárdico con FEVI < 50 %, todos los enfermos recibieron propafenona asociada o no con betabloqueador como parte del tratamiento farmacológico para mantenimiento del ritmo sinusal, por lo que este es una constante en todos los sujetos de estudio.

Todos los estudios ecocardiográficos en el Hospital de Cardiología CMNSXXI se realizaron con el sujeto en decúbito supino y lateral izquierdo, utilizando un sistema de ultrasonido Phillips iE33, con transductor multifrecuencia S5/1. Se capturaron imágenes bidimensionales estándar de las cámaras cardíacas, válvulas y de grandes vasos, en los ejes largo paraesternal y apical (4, 2 y 3 cámaras) con una velocidad 80 – 100 cuadros por segundo incluyendo 3 latidos por registro y con monitoreo electrocardiográfico simultáneo. Así mismo se tomaron adquisiciones en eje corto paraesternal a nivel basal, medio y apical según las características descritas previamente. Se midieron las dimensiones (longitud y volumen) de ambas aurículas y el anillo aórtico al final de la sístole; la raíz aórtica y las dimensiones y grosor parietal de ambos ventrículos se midieron en la telediástole. Se calcularon: fracción de expulsión por el método de Simpson modificado, fracción de acortamiento y volúmenes ventriculares finales sistólico y diastólico. En la proyección apical de 4 cámaras se obtuvo el registro espectral del flujo de llenado mitral con Doppler pulsado. Se determinó el área de las aurículas en sístole y diástole en proyección de 4 cámaras. Para la determinación de los volúmenes auriculares se aplicó el método de área-longitud en proyección de 4 y 2 cámaras en sístole y después de promediarlas se indexaron a la superficie corporal (fórmula de Mosteller). Se registraron proyecciones apicales de 4 y 2 cámaras en secuencias de 3 latidos cada una para el análisis fuera de borda. Del ecocardiograma transesofágico realizado en el protocolo habitual de atención con una sonda S7-2 omni se tomó la velocidad de la orejuela izquierda con Doppler pulsado. El análisis fuera de borda de la DGLa

se realizó con el software QLAB (Philips) tanto por el estudiante de maestría como por el colaborador de ecocardiografía (observadores independientes y cegados).

El cálculo de la DGLa se realizó a través del trazo del borde endocárdico de la aurícula y la determinación automatizada con el software de cuantificación avanzada QLAB (Philips) de la DLa en las proyecciones apical de 4 y 2 cámaras (promedio de 3 latidos cada una) y se promediaron los valores para obtener el valor de DGLa.

Como parte del control de calidad, los equipos ecocardiográficos iE33 recibieron calibración y mantenimiento cada 3 meses por técnicos expertos en equipo médico de Philips. Invariablemente cuando se enciende el equipo, el software realiza una “prueba de sistema” de modo tal que cuando se encuentran fallos envía un código de error mismo que se notifica al proveedor de Philips Ultrasound para resolverlo, este sistema de seguridad es un control de calidad para que las imágenes y datos obtenidos sean válidos y precisos. La precisión de las medidas acústicas referida en la Guía de Introducción del Sistema Philips iE33 (4535 613 09871 Rev.A, 2007), se determinó efectuando múltiples mediciones y expresando la desviación estándar (como porcentaje) de acuerdo a la norma Output Display Standard; presión apical de rarefacción en megapascals (5.4 %), potencia ultrasónica en milivatios (6.2 %), frecuencia central en MHz (< 1 %) e integral de intensidad de pulso en posición apical en  $J/cm^2$  (3.2%).

Una vez realizado el procedimiento de cardioversión eléctrica electiva exitosa por los médicos tratantes, la identificación de la recurrencia de FA en el seguimiento a 6 meses fue verificada por el estudiante de maestría y el electrofisiólogo colaborador

del proyecto. Como parte del control de calidad, los electrocardiógrafos y grabadoras de monitoreo Holter y el programa de análisis de los mismos reciben mantenimiento semestral por parte de técnicos especializados en equipo biomédico.

### **Análisis estadístico.**

Se realizó un análisis exploratorio inicial con prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnoff) para determinar el tipo de distribución de datos. Las variables continuas se describieron de acuerdo a su distribución (promedio +/- desviación estándar, mediana y rango) y las cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se realizó curva ROC para determinar punto de corte de DGLa asociado a recurrencia, se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verosimilitud para el punto de corte calculado. Una vez clasificados los casos de acuerdo al punto de corte se realizó un análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el efecto de las variables potencialmente confusoras, curva de supervivencia libre de eventos (recurrencia) y cálculo de los HR ajustados. Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

### **Consideraciones éticas.**

El protocolo fue evaluado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3604 y aceptado con el registro R-2013-3604-6. El presente estudio y los procedimientos propuestos se apegan al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud así como con la declaración de Helsinki y sus enmiendas de acuerdo a los siguientes apartados:

a) Riesgo de la investigación. De acuerdo a la Ley General de Salud, se trata de un estudio de riesgo mínimo (procedimientos en exámenes físicos o diagnósticos que para este caso son el interrogatorio y la antropometría) por lo que se solicitó la firma de consentimiento informado.

Se incluyó así mismo la solicitud de utilización de información documental de los estudios realizados dentro de la práctica habitual como son el ecocardiograma, los electrocardiogramas y monitoreo Holter, así como la medicación obtenida del expediente clínico.

b) Posibles beneficios: El sujeto de estudio no recibió ningún beneficio directo de su participación, sin embargo, los resultados del proyecto permitirán un aporte al conocimiento de la enfermedad al identificar nuevos predictores y más tempranos de recurrencia de la arritmia después del procedimiento de cardioversión eléctrica.

c) Posibles riesgos: Prácticamente no existieron riesgos, puesto que la única intervención de los investigadores diferente a la de la práctica habitual fue el interrogatorio de los antecedentes y la antropometría (medición de peso y talla), tampoco representaron visitas adicionales.

d) Balance riesgo-beneficio: No existe un beneficio directo para el participante sino para la sociedad en relación a la obtención de información necesaria para una decisión terapéutica que podría mejorar el pronóstico de los pacientes con esta patología y permitir más adelante la identificación de sujetos que potencialmente pueden beneficiarse de la cardioversión y diferenciarlos de



aquellos que no, por lo que al prácticamente no existir riesgos adicionales el balance se inclina al beneficio

- e) Confidencialidad. Los investigadores se comprometen a resguardar los datos obtenidos de los sujetos de investigación (datos demográficos, variables antropométricas, resultados electrocardiográficos y ecocardiográficos) y que todos serán anónimos; para ello las hojas de recolección de datos fueron identificadas con un folio numérico consecutivo que corresponde con los datos confidenciales del sujeto y solo el tutor y el alumno de maestría tuvieron acceso a los mismos. Los datos de identificación fueron única y exclusivamente utilizados para el fin de la investigación y los investigadores se comprometen a no establecer ningún contacto con los sujetos de estudio o sus familiares.
- f) Consentimiento informado. El alumno de maestría (que no forma parte del grupo de los médicos tratantes de sujetos con FA llevados a cardioversión) fue el encargado de entrevistarse con el sujeto de investigación para solicitar el consentimiento informado en un cubículo ex profeso de la consulta externa.
- g) Selección de participantes: Todos los sujetos participantes son derechohabientes del IMSS y se realizó un muestreo consecutivo por criterios de modo que todos tuvieron la posibilidad de participar.
- h) Conflictos de interés: No hay conflictos de interés por parte de ninguno de los miembros del equipo de investigación en este proyecto.

## **Resultados.**

De junio del 2013 a septiembre de 2014, se incluyeron un total de 135 pacientes con FA no valvular sometidos a cardioversión electiva exitosa, 50 (38%) se clasificaron como FA persistente y 81 (62%) como FA persistente de larga duración; se realizó un seguimiento a 6 meses o a la presentación del desenlace (recurrencia de la FA). Se excluyeron 4 sujetos debido a la mala ventana ecocardiográfica e imposibilidad de cuantificación de la DGLa con el software QLAB (**figura 1**).

De los 131 pacientes incluidos en el análisis, la mediana de edad fue de 67 (25-89) años, con un 58 % de sujetos de sexo masculino y 42 % de sexo femenino, la duración de la FA fue 14 (3-120) meses. El 25% de los pacientes eran diabéticos, 87% hipertensos, 20% tenían antecedente de dislipidemia y 35% de tabaquismo; el 38 % estaban en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 36% con antagonistas del receptor de angiotensina, 11 % espironolactona y 22 % con estatinas (**tabla 1**).

No se observaron diferencias significativas en las características demográficas entre el grupo de pacientes con FA persistente y el grupo de FA persistente de larga duración en lo que se refiere a género, edad, somatometría, frecuencia de factores de riesgo y proporción de uso de fármacos antiremodelación (**tabla 1**). La mediana de duración de la arritmia fue de 6 (3-11) meses para la FA persistente y de 18 (13-120) meses de la FA persistente de larga duración.

Los pacientes con FA persistente presentaron en la aurícula izquierda diámetros mayores en sentido anteroposterior (46 vs 44 mm;  $p=0.01$ ), mediolateral (43 vs 40 mm;  $p<0.01$ ), volumen (69 vs 63 ml;  $p=0.01$ ), volumen indexado ( $39.5$  vs  $35$  ml/m<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ), área (25 vs 22 cm<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ) y área indexada ( $13.9$  vs  $13$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ), en comparación con los del grupo de FA persistente de larga duración. No se observaron diferencias en el diámetro cefalocaudal, ni en la velocidad de la orejuela (**tabla 2**).

De manera similar los sujetos del grupo de FA persistente presentaron diámetros mayores de la aurícula derecha en sentido cefalocaudal ( $54.5$  vs  $51$  mm;  $p<0.01$ ), así como de su volumen (58 vs 50 ml;  $p<0.01$ ), volumen indexado ( $33$  vs  $28$  ml/m<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ), área (21 vs 18.6 cm<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ) y área indexada ( $11$  vs  $10.7$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ), en comparación con los del grupo de FA persistente de larga duración; no hubo diferencias en el diámetro mediolateral (**tabla 3**).

Los diámetros ventriculares, volúmenes y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fueron similares en ambos grupos de FA, sin embargo, el grosor del septum [ $13$  (10-16) vs  $12$  (9-14) mm;  $p<0.01$ ] y pared posterior [ $12$  (9-16) vs  $12$  (8-14) mm;  $p=0.01$ ] fue mayor en el grupo de FA persistente vs el grupo de FA persistente de larga duración, respectivamente. (**tabla 4**). De manera consistente con la hipertrofia concéntrica observada, se encontró mayor velocidad de la onda E ( $99$  vs  $90.9$  cm/s;  $p < 0.01$ ), mayor duración del tiempo de relajación isovolumétrica ( $120$  vs  $110$  ms;  $p=0.02$ ) y menor velocidad de la onda S por Doppler tisular del anillo mitral ( $6.3$  vs  $6.7$  cm/s;  $p=0,02$ ) en los sujetos con FA persistente vs el grupo de

FA persistente de larga duración; no hubo diferencias significativas en el tiempo de desaceleración, en la relación E/E', ni en los valores de presión sistólica de la arteria pulmonar (**tabla 5**). Tampoco se observaron diferencias en el valor de deformación global longitudinal auricular entre los diferentes grupos de FA [ 8.9 (4.5-33.3) vs 9.5 (3.3-34) %; p= ns], mientras que en el total de la población fue de 8.9 (3.3-34)% (**figura 2**).

Durante el seguimiento se observó una recurrencia del 58.7 % (n=77) en el total de sujetos incluidos, la mediana de tiempo desde la cardioversión a la a la recurrencia fue de 28 (3-120) días. Los pacientes con FA persistente presentaron una recurrencia postcardioversión del 68 % (34/50) y los de FA persistente de larga duración del 53 % (43/81) (**figura 3**) sin encontrar diferencia en la proporción de recurrencia entre ambos grupos de FA (p= ns) .

Los sujetos con FA persistente de larga duración presentaron una recurrencia más temprana en comparación con la FA persistente, con mediana de 14 vs 30 días (p=0.04) (**figura 4**).

El análisis comparativo entre sujetos que presentaron recurrencia de la FA con los que no la presentaron no demostró diferencias significativas en las características demográficas en lo que se refiere a género, edad, somatometría, tiempo de duración de la FA, frecuencia de hipertensión, tabaquismo, dislipidemia y proporción de uso de fármacos anti-remodelación; sin embargo, hubo una mayor proporción de sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de recurrencia (32 vs 16 %; p=0.04) (**tabla 6**).

Los sujetos que presentaron recurrencia de la FA postcardioversión presentaron mayores diámetros de la aurícula izquierda en sentido anteroposterior (46 vs 44 mm;  $p=0.03$ ), cefalocaudal (59 vs 51.5 mm;  $p<0.01$ ) y mediolateral (42 vs 39 mm;  $p=0.04$ ), así mismo, su volumen (71 vs 56.5 ml;  $p<0.01$ ), volumen indexado ( $38.4$  vs  $33$  ml/m<sup>2</sup>;  $p=0.01$ ) y área (25 vs 22 cm<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ), además de menor velocidad de la orejuela (18 vs 20 cm/s;  $p<0.01$ ) en comparación con el grupo de no recurrencia; no hubo diferencias en el área indexada (**tabla 7**).

Los sujetos con recurrencia de la FA presentaron diámetros mayores de la aurícula derecha en sentido cefalocaudal (58 vs 54 mm;  $p<0.01$ ), mediolateral (42 vs 39 mm;  $p < 0.01$ ), volumen (58 vs 45 ml;  $p<0.01$ ), volumen indexado (33 vs 27 ml/m<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ), área (21 vs 18 cm<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ) y área indexada (12 vs 10.7 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>;  $p=0.03$ ) en comparación con los del grupo de no recurrencia (**tabla 8**).

No observamos diferencias significativas en los valores de los diámetros ventriculares, grosor de la pared, volúmenes y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo entre los grupos de estudio clasificados por la presencia o no de recurrencia (**tabla 9**).

Los sujetos con recurrencia presentaron mayor velocidad de la onda E (100.5 vs 85.4 cm/s;  $p < 0.01$ ), de la relación E/E' (12.6 vs 11.7;  $p<0.01$ ) y de los niveles de presión sistólica pulmonar (39 vs 35 mm Hg;  $p=0.01$ ), en comparación con los de no recurrencia. No observamos diferencias en la velocidad de la onda S por Doppler tisular del anillo mitral, tiempo de desaceleración, ni en el tiempo de relajación isovolumétrica (**tabla 10**).

Los sujetos con recurrencia de la FA postcardioversión tuvieron una menor DGLa con 7.6 (3.3-17.6) % vs aquellos que permanecieron en ritmo sinusal 19.9 (8.4-34) % ( $p < 0.001$ ) durante los 6 meses de seguimiento (**figura 5**).

En un subanálisis del grupo de sujetos con recurrencia a 6 meses ( $n=77$ ), solo se observó que el diámetro auricular izquierdo mediolateral fue mayor en el grupo de FA persistente vs FA persistente de larga duración siendo de 43 vs 41 mm ( $p=0.03$ ); el resto de los parámetros ecocardiográficos, como fueron los diámetros auriculares izquierdos, velocidad de la orejuela, relación E/E', presión sistólica pulmonar y DGLa no mostraron diferencias significativas (**tabla 11**).

El subanálisis realizado entre los sujetos que mantuvieron ritmo sinusal a 6 meses de seguimiento ( $n=54$ ) mostró que los del grupo de pacientes con FA persistente presentaron mayores diámetros auriculares en sentido anteroposterior (47 vs 43 mm;  $p = 0.02$ ), mediolateral (46 vs 37 mm;  $p < 0.01$ ), volumen auricular (73 vs 55 ml;  $p < 0.01$ ), volumen indexado (44 vs 30.5 ml/m<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ), área (26.5 vs 19.8 cm<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ), área indexada (15.1 vs 11.2 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ), en comparación con los del grupo de FA persistente de larga duración; no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el diámetro cefalocaudal, velocidad de la orejuela, relación E/E', presión sistólica de la arteria pulmonar o DGLa (**tabla 12**).

De acuerdo con el índice de Youden calculado de la Curva Operador Receptor de la DGLa para riesgo de recurrencia vs no recurrencia se obtuvo un valor de corte de 10.75 %; con este punto de corte se tiene una sensibilidad de 85 %, especificidad del

99 %, valor predictivo positivo del 85 %, valor predictivo negativo de 90 %, razón de verosimilitud positiva de 8.5 y negativa de 0.17 (**figura 6**).

El análisis multivariado con riesgos proporcionales de Cox (**tabla 13**) demostró que los predictores independientes de recurrencia postcardioversión a 6 meses en la totalidad de la población (FA persistente y persistente de larga duración) fueron el diámetro mediolateral de la aurícula izquierda con HR 1.10 [(1.038-1.175),  $p = 0.002$ ] y la DGLa < 10.75 % con HR 19.3 [(6.9-53.6),  $p < 0.001$ ].

La curva de supervivencia libre de evento (**figura 7**) mostró que el punto de corte de 10.75 % discrimina claramente a los sujetos con ritmo sinusal vs aquellos con recurrencia de la FA en el seguimiento a 180 días.

El subanálisis de la población de FA persistente demostró que los predictores independientes de recurrencia a 6 meses, en el modelo multivariado, fueron el área de la aurícula izquierda con HR 1.48 [(1.03-2.1),  $p = 0.04$ ] y la DGLa < 10.75 % con HR 24.0 [(3.69 – 155.83),  $p < 0.01$ ] como se muestra en la **tabla 14**; este último valor mantiene el poder de discriminar la recurrencia a 180 días como se puede observar en la **figura 8**.

En el grupo de FA persistente de larga duración, el análisis multivariado demostró que los predictores independientes de recurrencia a 6 meses fueron el diámetro mediolateral de la aurícula izquierda con HR 1.11 [(1.00-1.25),  $p = 0.05$ ] y la DGLa < 10.75 % con HR 44.2 [(8.64.69 – 228.25),  $p < 0.001$ ] (**tabla 15**); la curva de supervivencia libre de recurrencia en la **figura 9** permite observar la adecuada discriminación de los sujetos con recurrencia vs aquellos que permanecieron en ritmo sinusal a 6 meses.

## Discusión.

En la actualidad hay una tendencia por elegir la estrategia de control de ritmo en los sujetos con FA sintomática paroxística o persistente, sea a través de la cardioversión o bien a través de modernos tratamientos como la ablación; al momento existen pocos estudios que precisen información sobre los sujetos con FA persistente de larga duración.<sup>11-19</sup>

A pesar de los beneficios que genera la cardioversión en sujetos con FA, tales como la organización de la activación-contracción auricular, la secuencia de activación atrio-ventricular normales, la contribución de la contracción auricular con el 25-30 % del gasto cardíaco, el funcionamiento correcto de las válvulas auriculoventriculares y la reducción del riesgo de embolismo, así como, la remodelación reversa,<sup>14, 17</sup> aún existe controversia para definir quiénes serían los mejores candidatos al procedimiento de cardioversión electiva, pues incluso en los mejores escenarios después del retorno exitoso a ritmo sinusal se ha reportado hasta un 60 % de recurrencia<sup>29</sup>, lo que es consistente con nuestro estudio en donde encontramos un 58.7 % de sujetos con recurrencia.

Existen reportes en la literatura que establecen como predictores de recurrencia algunos factores como la edad, la presencia de contraste espontáneo en la aurícula, la ausencia de tratamiento con antiarrítmicos, IECAs, ARAs, espironolactona, tiempo de evolución de la arritmia, neumopatía crónica, diámetro de la aurícula izquierda > 40 mm, fracción de expulsión de la orejuela < 30 %, velocidad de vaciamiento de la orejuela, volumen auricular indexado entre otros<sup>29-38</sup>; siendo todos ellos parámetros



obtenidos por clínica y ecocardiografía convencional. En una población de sujetos con FA no valvular, Ahmed et al <sup>55</sup>, encontraron valores mayores de diámetros y volúmenes auriculares en sujetos con recurrencia. Nosotros encontramos resultados similares, ya que demostramos que los sujetos con recurrencia presentaron mayores diámetros, áreas y volúmenes auriculares así como menor velocidad de la orejuela vs aquellos con ritmo sinusal a 6 meses, pero a diferencia de otros estudios, en los sujetos estudiados, no detectamos diferencias respecto a la edad, uso de fármacos antiremodelación y tiempo de evolución de la arritmia.

Una de las propuestas novedosas que explica este fenómeno de recurrencia, se sustenta en la remodelación auricular como un fenómeno de regulación adaptativa de origen multifactorial que condiciona cambios metabólicos, funcionales, eléctricos, estructurales y neurohumorales asociados con el mantenimiento de la arritmia y cuya fase final es la fibrosis, como se ha demostrado en estudios histopatológicos <sup>21, 25-27</sup>. Los predictores clínicos como la edad, el tiempo de evolución de la arritmia, el tratamiento concomitante y los parámetros ecocardiográficos obtenidos por los métodos convencionales, son variables que se asocian con recurrencia pero no son capaces de discriminar el grado de fibrosis auricular, y es justo en este nicho de oportunidad que la tecnología ecocardiográfica de “speckle tracking” juega un papel fundamental al permitir medir la deformación de la fibra muscular auricular y de manera indirecta como un marcador subrogado la fibrosis, en otras palabras a mayor deformación menor fibrosis y viceversa <sup>40-44</sup>.

La literatura señala que la DGLa en sujetos con FA esta disminuida; Kuppahally et al<sup>48</sup>, reportaron valores de  $27 \pm 15$  % en la región medioseptal y  $35 \pm 18$  % en la mediolateral así como una correlación inversa entre el grado de fibrosis y la deformación auricular ( $r=-0.5$ ,  $p < 0.003$ ); nosotros observamos que los sujetos reclutados tuvieron una DGLa de  $8.9$  ( $3.3-34$ )% y que ello es independiente del tiempo de evolución de la arritmia, ya que ésta se encuentra disminuida tanto en los sujetos con FA persistente como en la persistente de larga duración [ $8.9$  ( $4.5-33.3$ ) vs  $9.5$  ( $3.3-34$ ) % respectivamente ( $p = ns$ )]. Es posible que la cifra de DGLa sea menor a la reportada por el grupo de Kuppahally et al <sup>48</sup> debido a que ellos reclutaron población heterogénea y midieron de forma segmentaria la deformación mientras que nosotros reportamos el valor de deformación global y solo incluimos sujetos con FA no valvular con mayor duración de la arritmia.

Respecto a los valores de DGLa en sujetos con recurrencia vs aquellos que conservan ritmo sinusal, Dell'Era et al <sup>50</sup> estudiaron un grupo de 130 sujetos con FA persistente, con una duración de la arritmia de  $3.5 \pm 2.5$  meses, llevados a cardioversión eléctrica y a un mes de seguimiento hubo un 44 % de recurrencia; en los pacientes que tuvieron recidiva de la arritmia, se encontró una DGLa de  $11.36 \pm 5.19$  vs  $17.15 \pm 7.5$  % de los que mantuvieron ritmo sinusal a un mes ( $p < 0.001$ ). Nuestro estudio demostró datos consistentes con este hallazgo, ya que los sujetos con recurrencia tuvieron una menor DGLa, esto es  $7.6$  ( $3.3-17.6$ ) % vs aquellos que permanecieron en sinusal que fue de  $19.9$  ( $8.4-34$ ) % ( $p < 0.001$ ) a 6 meses de seguimiento; consideramos que las diferencias en las determinaciones de DGLa con el estudio de Dell'Era et al <sup>50</sup> pueden ser debidas a que la duración de la FA de los

pacientes que se incluyeron en el presente estudio era mayor, además que el tiempo de seguimiento de nuestro grupo fue a 6 meses, por otra parte los sujetos incluidos fueron solo con FA no valvular mientras que el grupo de Dell'Éra et al <sup>50</sup> incluyeron isquémicos, hipertensos, valvulares, miocardiopatía dilatada y algunos de etiología no precisada.

Motoki H et al <sup>51</sup>, reportaron que en un grupo de sujetos con FA paroxística y persistente de múltiples etiologías llevados a ablación transcatéter de la FA se presentó una recurrencia de 39 % a 8,5 meses de seguimiento y con un punto de corte de 12.58 % de DGLa se predijo recurrencia de la arritmia con un HR de 5.144, IC 95 % 2.51-10.50,  $p < 0.001$ .<sup>51</sup> En sujetos con FA no valvular llevados a cardioversión eléctrica electiva nosotros encontramos que un punto de corte de DGLa de 10.75 % tiene una sensibilidad de 85 %, especificidad del 99 %, valor predictivo positivo del 85 %, valor predictivo negativo de 90 %, razón de verosimilitud positiva de 8.5 y negativa de 0.17 y que este punto de corte permite identificar el riesgo de recurrencia a 6 meses con un HR 19.3 [(6.9-53.6),  $p < 0.001$ ]; en otras palabras en sujetos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración llevados a cardioversión eléctrica electiva exitosa, aquellos con un valor de DGLa  $\leq 10.75$  % tienen un riesgo 18.9 veces mayor de recurrencia de la arritmia a 6 meses en comparación con aquellos que mantienen una deformación auricular de más de 10.75 %. El punto de corte detectado en nuestra población es discretamente menor al reportado por Motoki et al <sup>51</sup>, ello posiblemente debido a los criterios de selección ya que incluimos sujetos con FA no valvular cuyo tiempo de evolución es de un rango amplio, situación que pudo favorecer una mayor remodelación y fibrosis.

Es importante enfatizar que la mayoría de los estudios previos reportados en la literatura fueron realizados en población heterogénea que incluyó sujetos con patologías diversas (isquémicos, no valvulares, valvulares, neumópatas, miocardiopatías) y únicamente sujetos con FA paroxística y persistente, sin tomar en cuenta a la FA persistente de larga duración; con la finalidad de limitar el efecto de potenciales confusores nosotros acotamos el estudio a sujetos con FA no valvular e incluimos a aquellos con FA persistente de larga duración, situación que puede explicar las diferencias mínimas de los valores de DGLa y de la fuerza de asociación para predecir recurrencia; bajo esta aclaración podemos decir que nuestros resultados son consistentes con lo reportado por Dell'Era <sup>50</sup>, Motoki <sup>51</sup>, Shaikh <sup>54</sup> y Ahmed <sup>55</sup>.

Otra diferencia a destacar es que en los sujetos con recurrencia de la arritmia, no observamos diferencias de acuerdo al tipo de FA (persistente vs persistente de larga duración) en lo que se refiere a diámetros, áreas y volúmenes auriculares, parámetros de función diastólica o valores de deformación auricular lo que es consistente con los reportes de la literatura ya que se supone que estos sujetos tienen mayor fibrosis, lo que se ve reflejado por sus valores de DGLa 8.5 vs 7.5 % (p=ns) respectivamente. En cambio, en los sujetos que continuaron en ritmo sinusal a 6 meses los del grupo de FA persistente presentaron mayores diámetros, áreas y volúmenes auriculares en comparación con los sujetos de FA persistente de larga duración; este hallazgo sugiere que las aurículas de los enfermos con FA de menor tiempo de evolución son más complacientes debido a un menor grado de fibrosis, considerando la diferencia en los valores de DGLa de 22.3 vs 19.7 %; consideramos

que si bien hay una tendencia a que los sujetos con FA persistente tienen mayor deformación, no alcanzamos a detectar diferencia estadísticamente significativa debido a la n de sujetos reclutados.

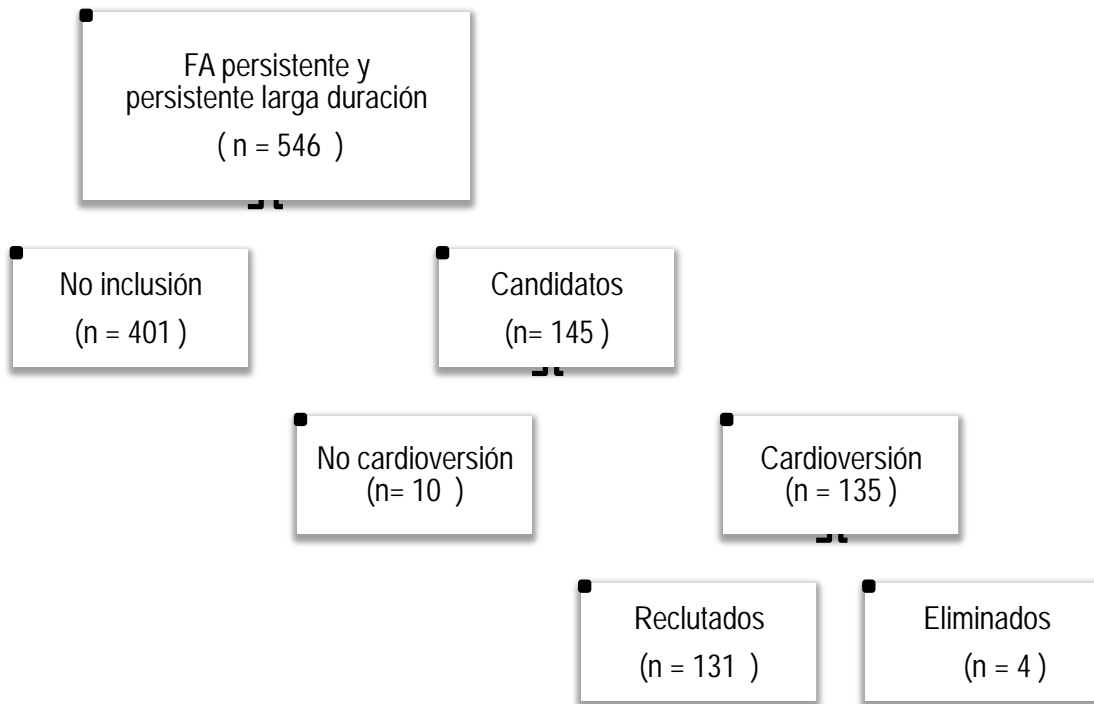
Con el marco de referencia que nos brindan tanto Kuppahally et al <sup>48</sup> como Cameli et al <sup>49</sup> podemos inferir que nuestros resultados sugieren que los enfermos con recurrencia tienen un mayor grado de fibrosis auricular (remodelación) demostrado por una reducción en la deformación global longitudinal auricular como marcador subrogado y ello va en relación estrecha con la fisiopatología reportada en la literatura como parte de la génesis y mantenimiento de la arritmia al formar múltiples circuitos de reentrada o frentes de despolarización fraccionados <sup>56, 57</sup>.

Consideramos que una de las limitaciones de nuestro estudio es que la duración de la arritmia se determinó de acuerdo a la información otorgada por el sujeto de estudio, ya que al momento actual no existe un método que permita definir con precisión el tiempo exacto de inicio de la arritmia, y es posible que hubiesen quedado algunos enfermos mal clasificados, sin embargo, a pesar de que ello el punto de corte de deformación global longitudinal auricular  $\leq 10.75$  % predice recurrencia en el análisis de todos los sujetos y en el análisis por subgrupo de FA.

### **Conclusiones.**

En sujetos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración llevados a cardioversión electiva, un punto de corte de la deformación global longitudinal auricular de 10.75 % o menor predice recurrencia de la arritmia a 6 meses postcardioversión.

**Tablas y figuras.**



**Figura 1. Flujograma de reclutamiento de sujetos participantes.** Se reclutaron en total 135 sujetos llevados a cardioversión, de los cuales se eliminaron 4 por imposibilidad de análisis del ecocardiograma transtorácico.

**Tabla 1. Características demográficas de los sujetos de estudio de acuerdo al tipo de FA.**

<b>Variable</b>	<b>Total (n= 131)</b>	<b>FA persistente (n= 50)</b>	<b>FA persistente de larga duración (n= 81)</b>
Sexo femenino, n (%)	55 (42)	18 (36)	37 (46)
Sexo masculino, n (%)	76 (58)	32 (64)	44 (54)
Edad (años)	67 (25-89)	66.5 (46-85)	67 (25-89)
Peso (kg)	76 (70-105)	75.5 (50-94)	77 (55-105)
Talla (m)	1.60 (1.40-1.85)	1.61 (1.45-1.79)	1.60 (1.40-1.85)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.6 ± 3.4	28.5 ± 3.9	28.6 ± 3.2
SC (m <sup>2</sup> )	1.81 ± 0.17	1.79 ± 0.15	1.83 ± 0.18
PAM (mm Hg)	93 (59-120)	93 (73-110)	93 (59-120)
FC (lpm)	80 (50-109)	78 (56-100)	80 (50-109)
Diabetes, n (%)	34 (25)	14 (28)	20 (24)
Hipertensión, n (%)	115 (87)	47 (94)	68 (84)
Tabaquismo, n (%)	46 (35)	17 (34)	29 (35)
Dislipidemia, n (%)	27 (20)	9 (18)	18 (22)
IECA, n (%)	50 (38)	17 (34)	33 (40)
ARA, n (%)	48 (36)	18 (36)	30 (37)
Espironolactona, n (%)	15 (11)	5 (10)	10 (12)
Estatinas, n (%)	29 (22)	10 (20)	19 (23)

Predominó el sexo masculino en los sujetos reclutados y no observamos diferencias entre las características demográficas de ambos grupos\*. Los valores con distribución normal se muestran como media ± d.e. mientras que aquellos con distribución diferente a la normal como mediana (mínimo-máximo). Las variables cualitativas se muestran como n (%). IMC: índice de masa corporal; SC: superficie corporal; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonista del receptor de angiotensina. \* p =ns (Para variables cuantitativas se utilizó t de Student o U Mann Whitney de acuerdo a la distribución; para variables cualitativas ji cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo a valores esperados).

**Tabla 2. Características ecocardiográficas de la aurícula izquierda en modo bidimensional y velocidad de la orejuela por Doppler pulsado de acuerdo al tipo de FA.**

Variable	Total (n= 131)	FA persistente (n= 50)	FA persistente de larga duración (n= 81)	Valor p *
DAP (mm)	45 (28-60)	46 (37-60)	44 (28-60)	0.01
DCC (mm)	58 (34-77)	58 (34-77)	57 (34-77)	ns
DML (mm)	41 (28-69)	43 (29-69)	40 (28-69)	< 0.01
VA (ml)	64 (31-149)	69 (46-136)	63 (31-149)	0.01
VAi (ml/m <sup>2</sup> )	36 (18.9 - 82.7)	39.5 (24.2 – 72)	35 (12.5 – 89)	< 0.01
ÁA (cm <sup>2</sup> )	23 (14-52)	25 (18-52)	22 (14-52)	< 0.01
ÁAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	13.1 (7.3 – 29)	13.9 (10- 28)	13 (7.3-29)	< 0.01
VOI (cm/s)	19 (11-31)	18 (11-30)	20 (12-31)	ns

Los sujetos con FA persistente presentaron diámetros mayores de la aurícula izquierda en sentido anteroposterior, mediolateral, volumen, volumen indexado, área, área indexada y menor velocidad de la orejuela en comparación con los sujetos de FA persistente de larga duración. Los valores con distribución diferente a la normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). DAP: diámetro auricular anteroposterior; DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAi: volumen auricular indexado; AA área auricular; AAi: área auricular indexada; VOI: velocidad orejuela izquierda. \* U Mann Whitney.



**Tabla 3. Características ecocardiográficas de la aurícula derecha en modo bidimensional de acuerdo al tipo de FA.**

Variable	Total (n= 131)	FA persistente (n= 50)	FA persistente de larga duración (n= 81)	Valor p *
DCC (mm)	52 (34-77)	54.5 (41-77)	51 (34-77)	< 0.01
DML (mm)	41 (27-56)	41 (27-54)	41 (27-56)	ns
VA (ml)	54 (20-162)	58 (30-162)	50 (20-162)	< 0.01
VAi (ml/m <sup>2</sup> )	31.5 (12.5 – 89)	33 (16.6 – 86)	28 (12.5 – 89)	< 0.01
ÁA (cm <sup>2</sup> )	20 (8-62)	21 (14-62)	18.6 (8-62)	< 0.01
ÁAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	11.2 (5 – 34)	12 (7.7 - 33)	10.7 (5-34)	< 0.01

Los sujetos con FA persistente presentaron diámetros mayores de la aurícula derecha en sentido cefalocaudal, volumen, volumen indexado, área y área indexada en comparación con los sujetos de FA persistente de larga duración. Los valores con distribución diferente a la normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAi: volumen auricular indexado; AA área auricular; AAi: área auricular indexada. \* U Mann Whitney.

**Tabla 4. Características ecocardiográficas ventriculares de acuerdo al tipo de FA.**

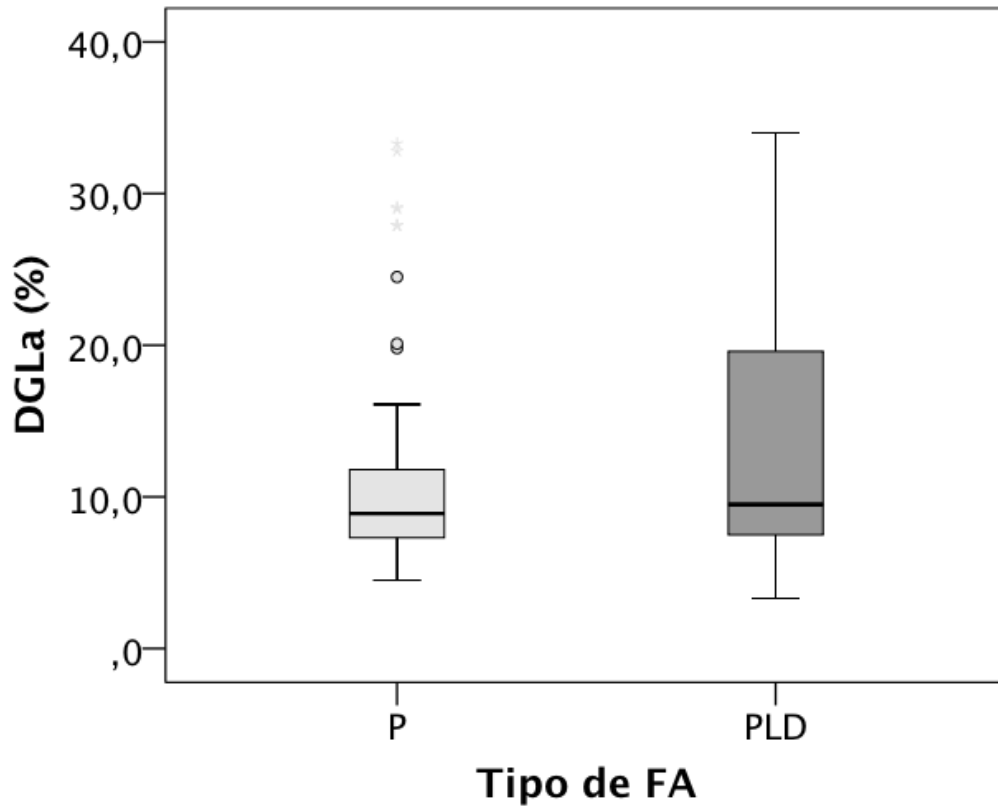
<b>Variable</b>	<b>Total (n= 131)</b>	<b>FA persistente (n= 50)</b>	<b>FA persistente de larga duración (n= 81)</b>
DDVI (mm)	44(35-53)	44 (36-53)	44 (35-53)
DSVI (mm)	28.4 ± 4.5	28.6 ± 4.4	28.2 ± 4.6
S (mm)	12 (9-16)	13 (10-16)*	12 (9-14)*
PP (mm)	12 (8-16)	12 (9-16)*	12 (8-14)*
VTDVI (ml)	90 (25-160)	78.5 (25–144)	96 (25 –160)
VTSVI (ml)	29 (15-63)	28.5 (15-61)	29 (15-63)
DDVD (mm)	29 (21 – 36)	29.5 (22 - 36)	29 (21-35)
FEVI	0.66 (0.51 - 0.83)	0.67 (0.60 - 0.83)	0.65 (0.51 – 0.83)

Los sujetos con FA persistente presentaron mayor espesor del septum y pared posterior del ventrículo izquierdo en comparación con los de FA persistente de larga duración ( $p < 0.01$ ). Los valores con distribución normal se muestran como media  $\pm$  d.e. mientras que aquellos con distribución diferente a la normal como mediana (mínimo-máximo). DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; S: septum; PP: pared posterior; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; DDVD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. \*  $p < 0.01$  (U Mann Whitney).

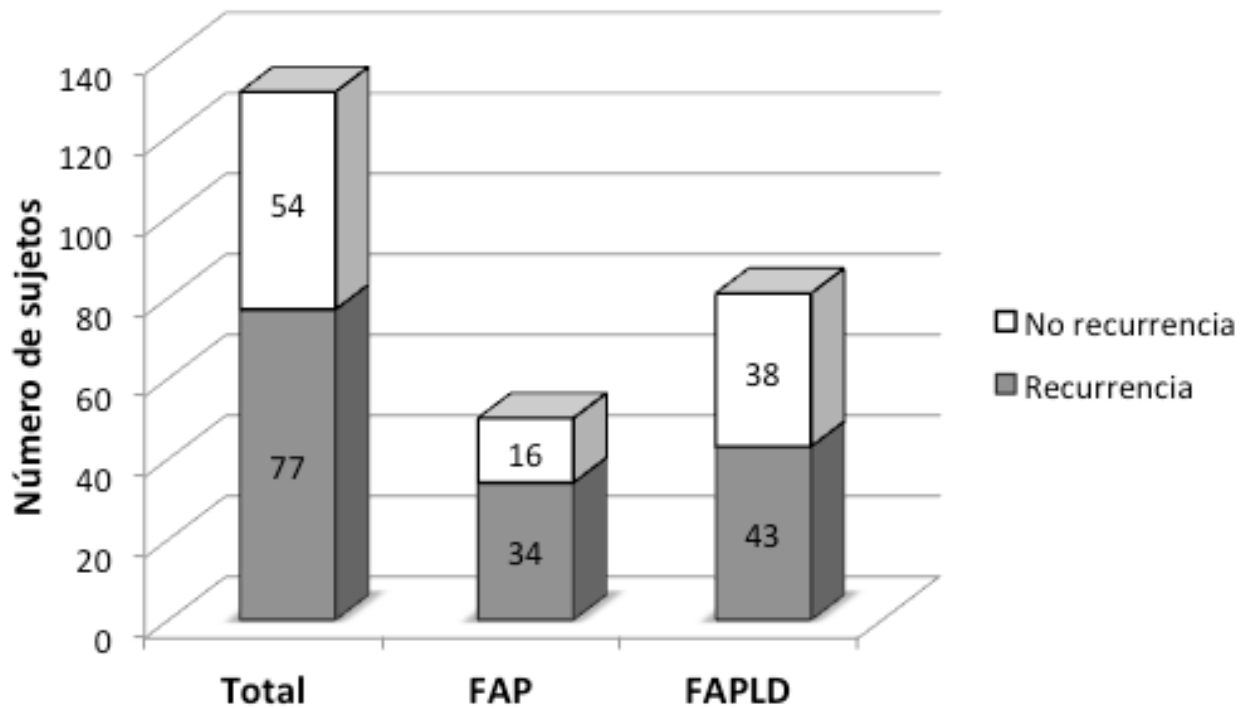
**Tabla 5. Velocidades tisulares, patrón de llenado y presión pulmonar por Doppler de acuerdo al tipo de FA.**

Variable	Total (n= 131)	FA persistente (n= 50)	FA persistente de larga duración (n= 81)	Valor p *
S (cm/s)	6.6 (4.1 - 13.9)	6.3 (4.1 – 8.6)	6.7 (4.7 – 13.9)	0.02
E (cm/s)	94.3 ± 21.4	99 ± 22.5	90.9 ± 20.1	< 0.01
TD (ms)	220.5 ± 58.9	228.6 ± 62.5	215.5 ± 56.4	ns
TRIVI (ms)	114 (56-148)	120 (63-145)	110 (56 – 148)	0.02
E/E´	12.1 (4.3 – 27.4)	12.2( 7.1– 27.4)	12.1 (4.3 – 20.4)	ns
PSAP (mm Hg)	37 (21- 50)	38 (21-49)	36 (21-50)	ns

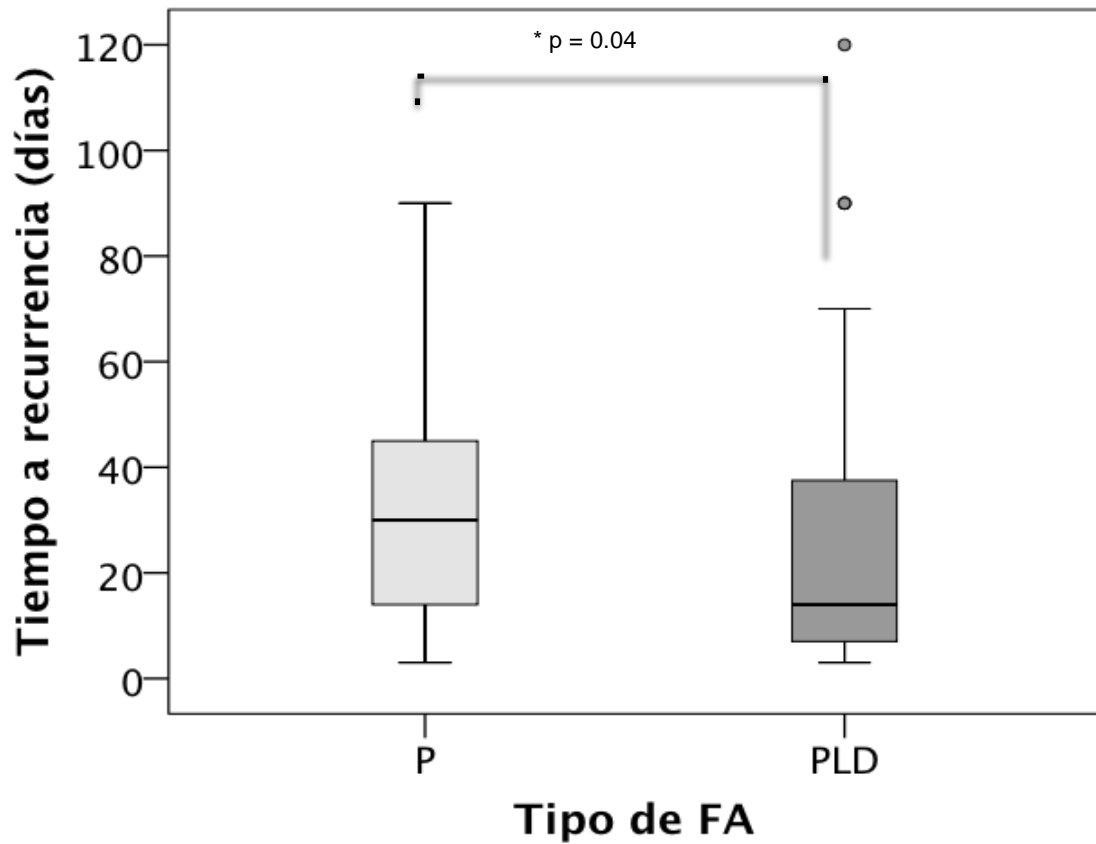
Los sujetos con FA persistente presentaron velocidades mayores de la onda E y tiempo de relajación isovolumétrica así como valores menores de velocidad de la onda S por Doppler tisular en comparación con los de FA persistente de larga duración, es decir datos consistentes con mayor disfunción diastólica; por otro lado presentaron valores mayores de presión sistólica de la arteria pulmonar. Los valores con distribución normal se muestran como media ± d.e. mientras que aquellos con distribución diferente a la normal como mediana (mínimo-máximo). S: onda S; E: onda E; TD; tiempo de desaceleración de la onda E; TRIVI: tiempo de relajación isovolumétrica; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. \* t de Student o U Mann Whitney de acuerdo a la distribución.



**Figura 2. Deformación global longitudinal auricular de acuerdo al tipo de FA.** No hay diferencia significativa en la deformación global longitudinal auricular entre los sujetos con FA persistente vs persistente de larga duración. DGLa: deformación global longitudinal auricular. P: fibrilación auricular persistente; PLD: fibrilación auricular persistente de larga duración.  $p = ns$  (U Mann Whitney).



**Figura 3. Distribución de los sujetos de estudio de acuerdo al tipo de FA y a la presencia o no de recurrencia postcardioversión.** La proporción de recurrencia es similar entre los sujetos con FA persistente vs persistente de larga duración. FAP: fibrilación auricular persistente; FAPLD: fibrilación auricular persistente de larga duración.  $p = ns$  (ji cuadrada).



**Figura 4. Tiempo a recurrencia postcardioversión de acuerdo al tipo de FA.** Los sujetos con FA persistente de larga duración tuvieron una recurrencia más temprana vs aquellos con FA persistente. P: fibrilación auricular persistente; PLD: fibrilación auricular persistente de larga duración. \* U Mann Whitney.

**Tabla 6. Características demográficas de los sujetos de estudio de acuerdo a la presencia o ausencia de recurrencia postcardioversión.**

<b>Variable</b>	<b>Total (n= 131)</b>	<b>No recurrencia (n= 54)</b>	<b>Recurrencia (n= 77)</b>
Sexo femenino, n (%)	55 (42)	26 (48)	29 (38)
Sexo masculino, n (%)	76 (58)	28 (52)	48 (62)
Edad (años)	67 (25-89)	66 (25-88)	70 (45-89)
Peso (kg)	76 (70-105)	72 (51-100)	78 (50-105)
Talla (m)	1.60 (1.40-1.85)	1.60 (1.45-1.85)	1.60 (1.40-1.84)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.6 ± 3.4	28.1 ± 3.7	28.9 ± 3.2
SC (m <sup>2</sup> )	1.81 ± 0.17	1.79 ± 0.15	1.83 ± 0.18
PAM (mm Hg)	93 (59-120)	91 (59-113)	93 (73-120)
FC (lpm)	80 (50-109)	77 (50-109)	80 (56-100)
Duración FA (meses)	14 (3 -120)	15 (3-120)	13 (3-120)
Diabetes, n (%)	34 (25)	9 (16)*	25 (32)*
Hipertensión, n (%)	115 (87)	44 (81)	71 (92)
Tabaquismo, n (%)	46 (35)	21 (38)	25 (32)
Dislipidemia, n (%)	27 (20)	15 (27)	12 (15)
IECA, n (%)	50 (38)	21 (38)	29 (37)
ARA, n (%)	48 (36)	19 (35)	29 (37)
Espironolactona, n (%)	15 (11)	6 (11)	9 (11)
Estatinas, n (%)	29 (22)	14 (25)	15 (19)

No se observaron diferencias significativas, con excepción de una mayor proporción de diabetes mellitus en los sujetos con recurrencia vs no recurrencia ( $p= 0.04$ ). Los valores con distribución normal se muestran como media  $\pm$  d.e. mientras que aquellos con distribución diferente a la normal como mediana (mínimo-máximo). Las variables cualitativas se muestran como n (%). IMC: índice de masa corporal; PAM:: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonista del receptor de angiotensina. \*  $p= 0.04$  (ji cuadrada).

**Tabla 7. Características ecocardiográficas de la aurícula izquierda en modo bidimensional y velocidad de la orejuela por Doppler pulsado de acuerdo a la presencia o ausencia de recurrencia postcardioversión.**

<b>Variable</b>	<b>Total (n= 131)</b>	<b>No recurrencia (n= 54)</b>	<b>Recurrencia (n= 77)</b>	<b>Valor p *</b>
DAP (mm)	45 (28-60)	44 (28-57)	46 (36-60)	0.03
DCC (mm)	58 (34-77)	51.5 (34-75)	59 (36-77)	< 0.01
DML (mm)	41 (28-69)	39 (28-69)	42 (32-68)	0.04
VA (ml)	64 (31-149)	56.5 (31-149)	71 (36-136)	< 0.01
VAi (ml/m <sup>2</sup> )	36 (18.9 - 82.7)	33 (18.9 – 82.7)	38.4 (19.5 – 77.1)	0.01
ÁA (cm <sup>2</sup> )	23 (14-52)	22 (14-52)	25 (14-52)	< 0.01
ÁAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	13.1 (7.3 – 29)	12.3 (7.3 - 28)	13.8 (8-29)	ns
VOI (cm/s)	19 (11-31)	20 (12-31)	18 (11-28)	< 0.01

Los sujetos con recurrencia presentaron diámetros mayores de la aurícula izquierda en sentido anteroposterior, cefalocaudal, mediolateral, volumen, volumen indexado, área y menor velocidad de la orejuela en comparación con los sujetos que permanecen en sinusal a 6 meses. Los valores con distribución diferente a la normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). DAP: diámetro auricular anteroposterior; DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAi: volumen auricular indexado; AA área auricular; AAi: área auricular indexada; VOI: velocidad orejuela izquierda.  
\* U Mann Whitney.



**Tabla 8. Características ecocardiográficas de la aurícula derecha en modo bidimensional de acuerdo a la presencia o ausencia de recurrencia postcardioversión.**

Variable	Total (n= 131)	No recurrencia (n= 54)	Recurrencia (n= 77)	Valor p *
DCC (mm)	52 (34-77)	48 (39-71)	54 (34-77)	< 0.01
DML (mm)	41 (27-56)	39 (27-54)	42 (30-56)	< 0.01
VA (ml)	54 (20-162)	45 (20-162)	58 (22-162)	< 0.01
VAi (ml/m <sup>2</sup> )	31.5 (12.5 – 89)	27 (12.5 – 85)	33 (13 – 89)	< 0.01
ÁA (cm <sup>2</sup> )	20 (8-62)	18 (10-62)	21 (8-62)	< 0.01
ÁAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	11.2 (5 – 34)	10.7 (6.2 - 33)	12 (5-34)	0.03

Los sujetos con recurrencia presentaron diámetros mayores de la aurícula derecha en sentido cefalocaudal, mediolateral, volumen, volumen indexado, área y área indexada en comparación con los que conservan ritmo sinusal a 6 meses. Los valores con distribución diferente a la normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAi: volumen auricular indexado; AA área auricular; AAi: área auricular indexada. \* U Mann Whitney.

**Tabla 9. Características ecocardiográficas ventriculares de acuerdo a la presencia o ausencia de recurrencia postcardioversión.**

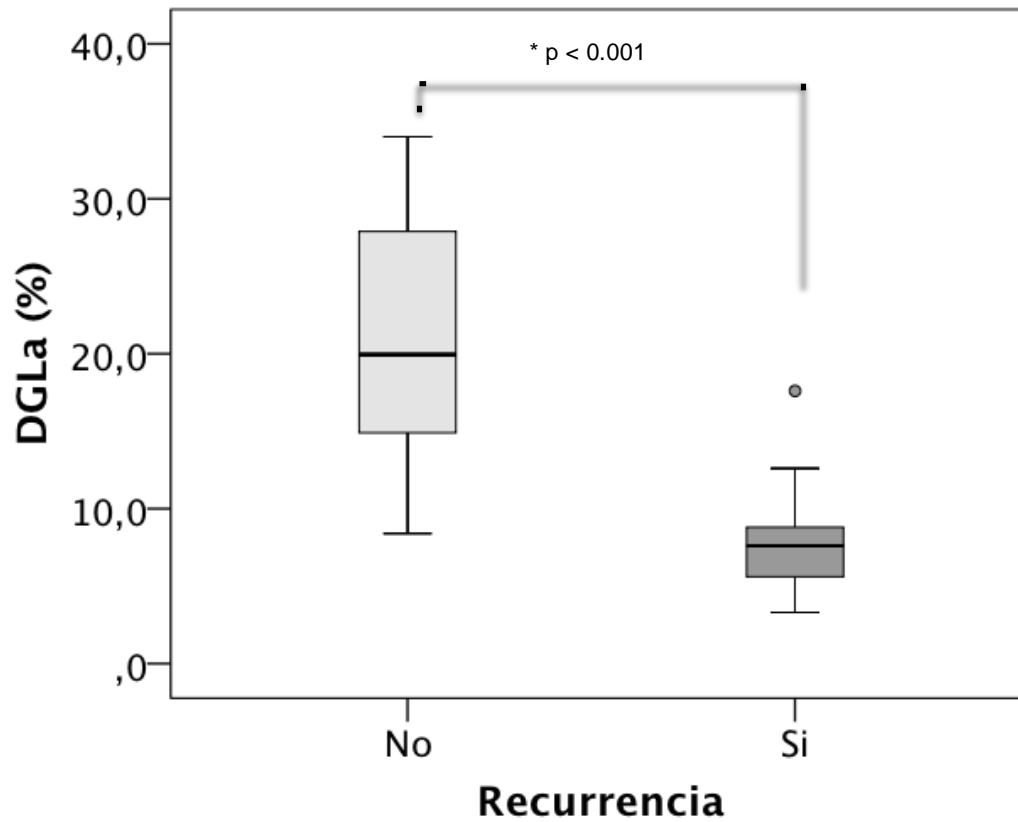
<b>Variable</b>	<b>Total (n= 131)</b>	<b>No recurrencia (n= 54)</b>	<b>Recurrencia (n= 77)</b>
DDVI (mm)	44(35-53)	44 (37-53)	44 (35-53)
DSVI (mm)	28.4 ± 4.5	28.2 ± 4.4	28.5 ± 4.6
S (mm)	12 (9-16)	12 (9-16)	13 (10-16)
PP (mm)	12 (8-16)	12 (8-16)	12 (9-16)
VTDVI (ml)	90 (25-160)	96 (25–144)	85 (25 –160)
VTSVI (ml)	29 (15-63)	28 (15-63)	30 (15-63)
DDVD (mm)	29 (21 – 36)	28.5 (21 - 36)	29 (22-35)
FEVI	0.66 (0.51 - 0.83)	0.65 (0.55 - 0.83)	0.67 (0.51 – 0.83)

No hubo diferencias en los parámetros ventriculares entre los grupos de estudio\*. Los valores con distribución normal se muestran como media ± d.e. mientras que aquellos con distribución diferente a la normal como mediana (mínimo-máximo). DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; S: septum; PP: pared posterior; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; DDVD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.  
\* p = ns (U Mann Whitney o t de Student de acuerdo a la distribución de los datos).

**Tabla 10. Velocidades tisulares, patrón de llenado y presión pulmonar por Doppler de acuerdo a la presencia o ausencia de recurrencia postcardioversión.**

Variable	Total (n= 131)	No recurrencia (n= 54)	Recurrencia (n= 77)	Valor p *
S (cm/s)	6.6 (4.1 - 13.9)	6.7 (4.3 – 13.9)	6.8 (4.1 – 13.2)	ns
E (cm/s)	94.3 ± 21.4	85.4 ±18.5	100.5 ± 21.2	< 0.01
TD (ms)	220.5 ± 58.9	225.5 ± 61.7	217 ± 57	ns
TRIVI (ms)	114 (56-148)	113.5 (77-148)	114 (56 – 145)	ns
E/E´	12.1 (4.3 – 27.4)	11.7( 4.3 – 17)	12.6 (5 -27.4)	< 0.01
PSAP (mm Hg)	37 (21- 50)	35 (21-50)	39 (21-50)	0.01

Los sujetos con recurrencia presentaron velocidades mayores de la onda E y relación E/E´ en comparación con los que mantuvieron ritmo sinusal a 6 meses, es decir datos consistentes con mayor disfunción diastólica; por otro lado presentaron valores mayores de presión sistólica de la arteria pulmonar. Los valores con distribución normal se muestran como media ± d.e. mientras que aquellos con distribución diferente a la normal como mediana (mínimo-máximo). S: onda S; E: onda E; TD; tiempo de desaceleración de la onda E; TRIVI: tiempo de relajación isovolumétrica; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. \* t de Student o U Mann Whitney de acuerdo a la distribución.



**Figura 5. Deformación global longitudinal auricular de acuerdo a la presencia o ausencia de recurrencia postcardioversión en sujetos con FA persistente y persistente de larga duración.** La deformación global longitudinal auricular es menor en los sujetos con recurrencia vs aquellos que conservaron ritmo sinusal a 6 meses. DGLa: deformación global longitudinal auricular. \* U Mann Whitney.

**Tabla 11. Características ecocardiográficas relevantes de la aurícula izquierda en modo bidimensional y velocidad de la orejuela por Doppler pulsado, características de función diastólica y deformación auricular en sujetos con recurrencia a 6 meses.**

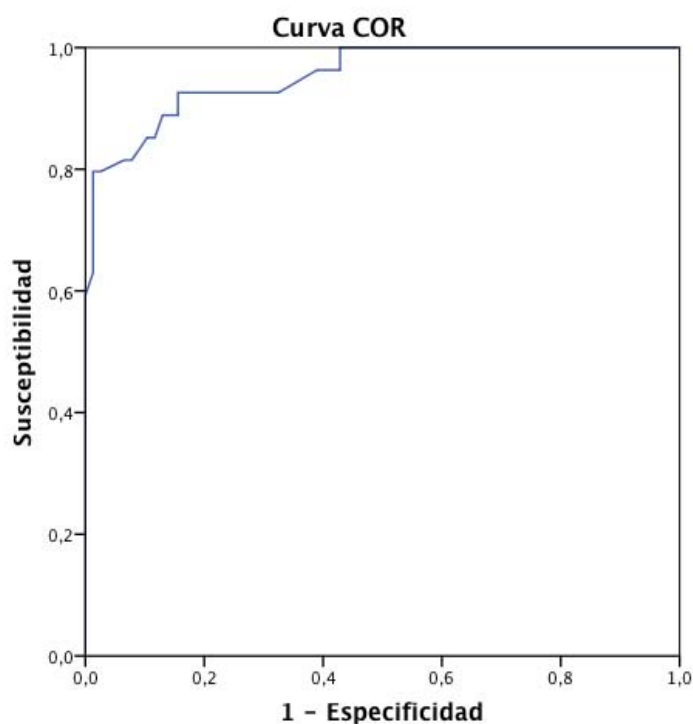
<b>Variable</b>	<b>Total (n= 77)</b>	<b>FA persistente (n= 34)</b>	<b>FA persistente de larga duración (n= 43)</b>
DAP (mm)	46 (36-60)	46 (38-60)	45 (36-60)
DCC (mm)	59 (36-77)	58 (36-77)	64 (36-77)
DML (mm)	42 (32-68)	43 (34-68)*	41 (32-60)*
VA (ml)	71 (36-136)	68 (49-136)	72 (36-136)
VAI (ml/m <sup>2</sup> )	38 (19 -77)	38 (27 – 72)	38 (19 – 77)
ÁA (cm <sup>2</sup> )	25 (14-52)	25 (18-52)	25 (14-52)
AAI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	13.8 (8-29)	13.8 (10- 28)	13 (8 -29)
VOI (cm/s)	18 (11-28)	18 (11-28)	18 (12-26)
E/E´	12.6 (5 -27.4)	13.2 (5 -20.4)	12.6 (5 -27.4)
PSAP (mm Hg)	39 (21-50)	40 (21-49)	38 (30-50)
DGLa (%)	7.6 (3.3-17.6)	8.5 (4.5-11.8)	7.5 (3.3 -17.6)

Los sujetos con FA persistente presentaron un mayor diámetro mediolateral de la aurícula izquierda vs aquellos con FA persistente de larga duración (p=0.03). Los valores se muestran como mediana (mínimo-máximo). DAP: diámetro auricular anteroposterior; DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAI: volumen auricular indexado; AA área auricular; AAI: área auricular indexada; VOI: velocidad de la orejuela izquierda; E/E´: relación E/E; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; DGLa: deformación global longitudinal auricular. \* p = 0.03 (U Mann Whitney).

**Tabla 12. Características ecocardiográficas relevantes de la aurícula izquierda en modo bidimensional y velocidad de la orejuela por Doppler pulsado, características de función diastólica y deformación auricular en sujetos con ritmo sinusal a 6 meses.**

Variable	Total (n= 54)	FA persistente (n= 16)	FA persistente de larga duración (n= 38)
DAP (mm)	44 (28-57)	47 (37-57)*	43 (28-52)*
DCC (mm)	51.5 (34-75)	55 (34-75)	51 (34-75)
DML (mm)	39 (28-69)	46 (29-69)*	37 (28-69)*
VA (ml)	56.5 (31-149)	73.5 (46-136)*	55 (31-149)*
VAI (ml/m <sup>2</sup> )	33 (18.9 – 82.7)	44 (24 – 72)*	30.5 (18.9 – 82.7)*
ÁA (cm <sup>2</sup> )	22 (14-52)	26.5 (19-52)*	19.8 (14-40)*
AAI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	12.3 (7.3 - 28)	15.1 (11.8- 28)*	11.2 (7.3 -22.2)*
VOI (cm/s)	20 (12-31)	22 (15-30)	20 (12-31)
E/E´	11.7 (4.3 – 17)	11.8 (7.1 -17)	11.6 (4.3 -15.3)
PSAP (mm Hg)	35 (21- 50)	35.5 (28-45)	35 (21-50)
DGLa (%)	19.9 (8.4-34)	22.3 (8.4 -33.3)	19.7 (8.4 -34)

Los sujetos con FA persistente presentaron diámetros mayores de la aurícula izquierda en sentido anteroposterior, mediolateral, volumen, volumen indexado, área y área indexada en comparación con los sujetos con FA persistente de larga duración, así mismo hay una tendencia a tener mayor DGLa ( $p < 0.01$ ). Los valores se muestran como mediana (mínimo-máximo). DAP: diámetro auricular anteroposterior; DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAI: volumen auricular indexado; AA: área auricular; AAI: área auricular indexada; VOI: velocidad de la orejuela izquierda; E/E´: relación E/E; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; DGLa: deformación global longitudinal auricular. \*  $p < 0.01$  (U Mann Whitney).



Área bajo la curva

Área	Error típ.	Sig. asintótica <sup>b</sup>	IC 95 %
0,954	0,017	< 0,001	0,921 - 0,987

Parámetro	Youden DGLa = 10.75 %
Sensibilidad	85 %
Especificidad	99 %
VPP	85 %
VPN	90 %
RVP	8.5
RVN	0.17

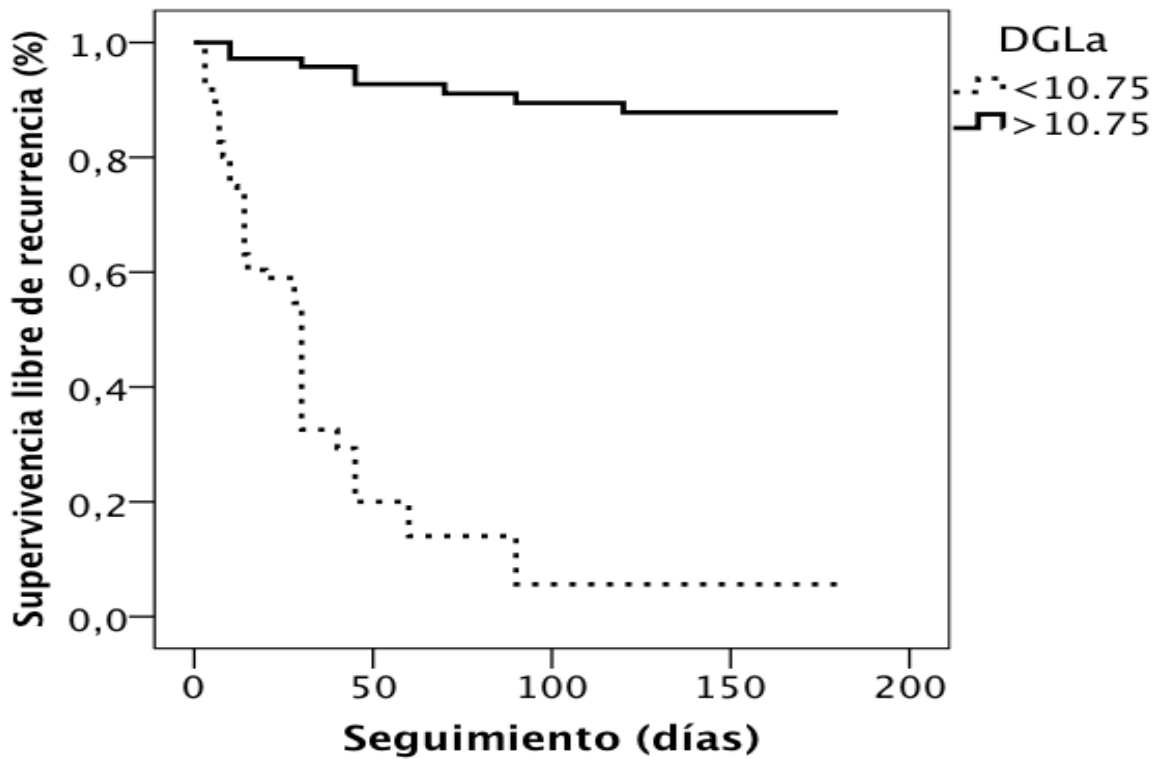
**Figura 6. Curva Operador Receptor para la deformación global longitudinal auricular y riesgo de recurrencia postcardioversión en sujetos con FA persistente y persistente de larga duración, punto de corte de DGLa por índice de Youden y valores de rendimiento de la prueba para discriminar recurrencia.** Un punto de corte de DGLa  $\leq 10.75$  % identifica recurrencia con valores de rendimiento adecuados y un área bajo la curva de 0.95. DGLa: deformación global longitudinal auricular; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa.

**Tabla 13. Análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para recurrencia a 6 meses en la cohorte de sujetos con FA persistente y persistente de larga duración (n=131).**

Variable	HR	IC 95 %	Valor p
Diabetes mellitus	1,466	0,771 - 2,788	0,243
DAP AI > 40 mm	0,955	0,416 - 2,193	0,914
DCC AI (mm)	1,000	0,958 - 1,044	0,993
DML AI (mm)	1,104	1,038 - 1,175	0,002
DCC AD (mm)	0,985	0,951 - 1,021	0,408
DML AD (mm)	0,998	0,942 - 1,037	0,625
VA AI (ml)	0,985	0,944 - 1,027	0,473
VAi AI > 34 ml/m <sup>2</sup>	0,937	0,421 - 2,085	0,874
VA AD (ml)	0,968	0,934 - 1,003	0,074
VAi AD > 34 ml/m <sup>2</sup>	0,628	0,285 - 1,384	0,248
ÁA AI (cm <sup>2</sup> )	1,048	0,943 - 1,166	0,382
ÁA AD (cm <sup>2</sup> )	1,107	0,956 - 1,282	0,175
ÁAi AD (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0,927	0,760 - 1,130	0,451
VOI (cm/s)	0,962	0,894 - 1,034	0,294
PSAP (mm Hg)	1,012	0,966 - 1,061	0,613
E (cm/s)	1,001	0,986 - 1,017	0,864
E/E´	1,034	0,937 - 1,142	0,505
DGLa < 10.75 %	19,369	6,994 - 53,642	< 0,001

El diámetro mediolateral de la aurícula izquierda y la DGLA son predictores independientes de recurrencia a 6 meses en el total de sujetos reclutados. AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; DAP: diámetro auricular anteroposterior; DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAi: volumen auricular indexado; AA: área auricular; AAi: área auricular indexada; VOI: velocidad de la orejuela izquierda; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; E: onda E; E/e´: relación E/e´; DGLa: deformación global longitudinal auricular; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza



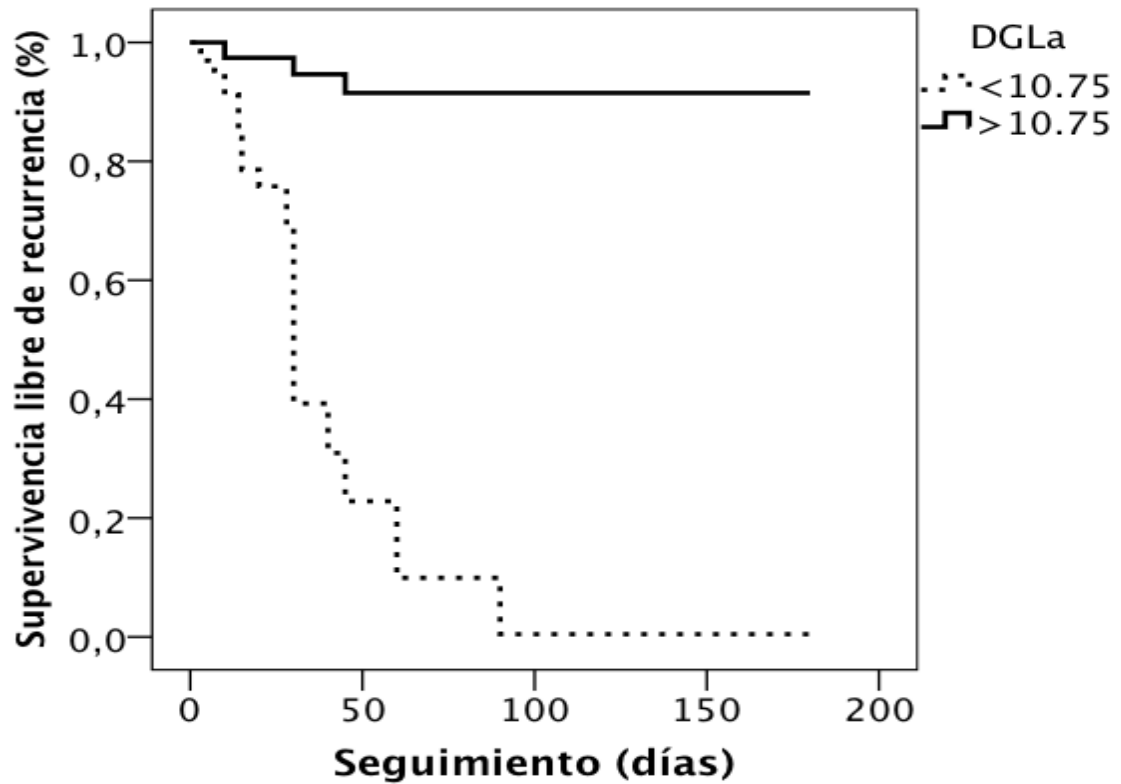


**Figura 7. Curva de supervivencia libre de recurrencia en media de covariables en sujetos con FA persistente y persistente de larga duración de acuerdo al punto de corte de DGLA obtenido por el índice de Youden. Los sujetos con DGLa  $\leq 10.75$  % presentan mayor recurrencia a 6 meses vs aquellos con DGLa  $> 10.75$  % DGLa: deformación global longitudinal auricular.**

**Tabla 14. Análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para recurrencia a 6 meses en la cohorte de sujetos con FA persistente (n=50).**

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>Valor p</b>
Diabetes mellitus	1,130	0,350 - 3,649	0,838
DAP AI > 40 mm	0,674	0,090 - 5,029	0,700
DCC AI (mm)	1,068	0,966 - 1,181	0,196
DML AI (mm)	1,053	0,963 - 1,152	0,255
DCC AD (mm)	0,904	0,797 - 1,025	0,115
DML AD (mm)	1,179	0,983 - 1,414	0,076
VA AI (ml)	0,851	0,734 - 0,986	0,332
VAi AI > 34 ml/m <sup>2</sup>	0,570	0,105 - 3,094	0,515
VA AD (ml)	1,059	0,883 - 1,270	0,534
VAi AD > 34 ml/m <sup>2</sup>	0,424	0,126 - 1,434	0,168
ÁA AI (cm <sup>2</sup> )	1,482	1,030 - 2,133	0,034
ÁA AD (cm <sup>2</sup> )	1,031	0,630 - 1,687	0,903
ÁAi AD (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0,694	0,443 - 1,090	0,113
VOI (cm/s)	0,930	0,821 - 1,052	0,248
PSAP (mm Hg)	0,976	0,870 - 1,094	0,673
E (cm/s)	1,001	0,974 - 1,028	0,964
E/E´	1,118	0,869 - 1,437	0,386
DGLa < 10.75 %	24,008	3,699 - 155,838	< 0,01

El área de la aurícula izquierda y la DGLA son predictores independientes de recurrencia a 6 meses en los sujetos con FA persistente. AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; DAP: diámetro auricular anteroposterior; DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAi: volumen auricular indexado; AA: área auricular; AAi: área auricular indexada; VOI: velocidad de la orejuela izquierda; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; E: onda E; E/e´: relación E/E´; DGLa: deformación global longitudinal auricular; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza

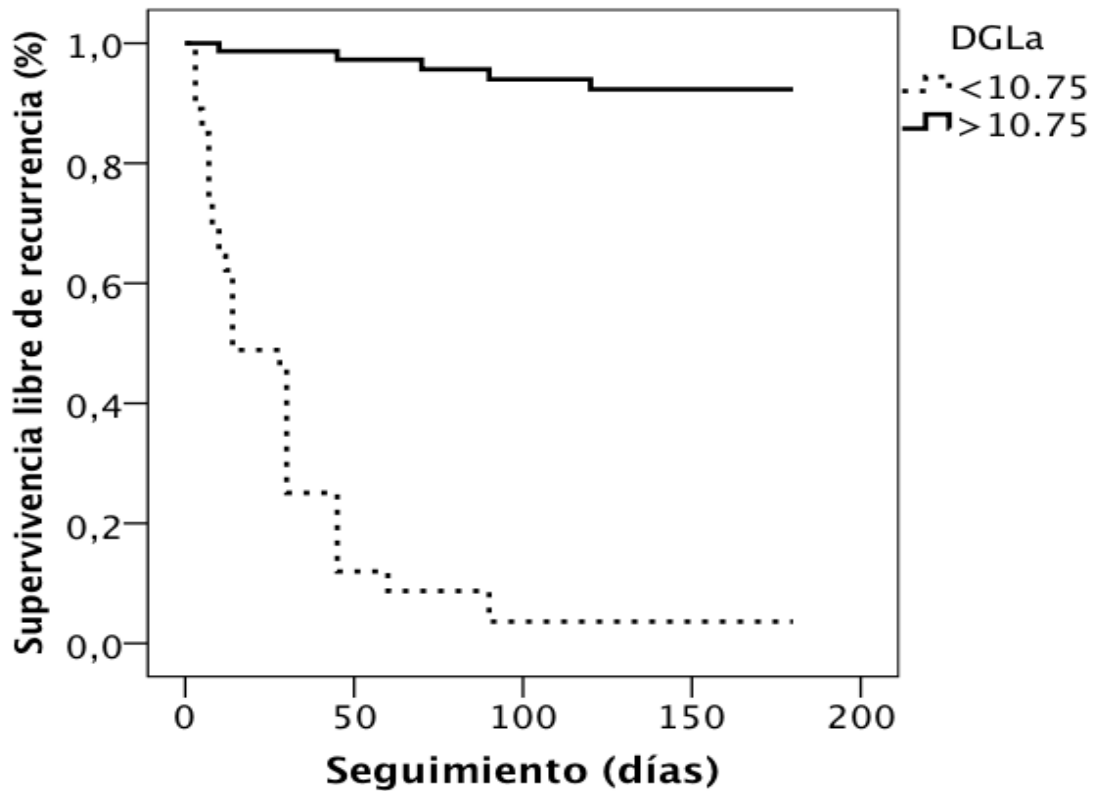


**Figura 8. Curva de sobrevida libre de recurrencia en media de covariables en sujetos con FA persistente de acuerdo al punto de corte de DGLa obtenido por el índice de Youden. Los sujetos con FA persistente y DGLa  $\leq 10.75$  % presentan mayor recurrencia a 6 meses vs aquellos con DGLa  $> 10.75$  %. DGLa: deformación global longitudinal auricular.**

**Tabla 15. Análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para recurrencia a 6 meses en la cohorte de sujetos con FA persistente de larga duración (n=81).**

Variable	HR	IC 95 %	Valor p
Diabetes mellitus	2,086	0,587 - 7,405	0,256
DAP AI > 40 mm	0,793	0,219 - 2,876	0,724
DCC AI (mm)	0,980	0,917 - 1,047	0,548
DML AI (mm)	0,950	0,868 - 1,040	0,267
DCC AD (mm)	1,059	0,982 - 1,142	0,138
DML AD (mm)	1,119	1,000 - 1,253	0,050
VA AI (ml)	0,970	0,916 - 1,028	0,304
VAi AI > 34 ml/m <sup>2</sup>	1,711	0,492 - 5,958	0,398
VA AD (ml)	0,924	0,867 - 0,986	0,077
VAi AD > 34 ml/m <sup>2</sup>	0,255	0,050 - 1,291	0,099
ÁA AI (cm <sup>2</sup> )	1,180	0,996 - 1,398	0,056
ÁA AD (cm <sup>2</sup> )	1,177	0,906 - 1,529	0,223
ÁAi AD (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0,898	0,633 - 1,276	0,549
VOI (cm/s)	0,885	0,770 - 1,016	0,082
PSAP (mm Hg)	1,069	0,975 - 1,173	0,155
E (cm/s)	1,006	0,975 - 1,037	0,715
E/E´	0,969	0,780 - 1,205	0,780
DGLa < 10.75 %	44,424	8,646 - 228,252	< 0,001

El diámetro mediolateral de la aurícula izquierda y la DGLA son predictores independientes de recurrencia a 6 meses en los sujetos con FA persistente de larga duración. AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; DAP: diámetro auricular anteroposterior; DCC: diámetro auricular cefalocaudal; DML: diámetro auricular mediolateral; VA: volumen auricular; VAi: volumen auricular indexado; AA: área auricular; AAi: área auricular indexada; VOI: velocidad de la orejuela izquierda; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; E: onda E; E/e´: relación E/E´; DGLa: deformación global longitudinal auricular; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza



**Figura 9. Curva de supervivencia libre de recurrencia en media de covariables en sujetos con FA persistente de larga duración de acuerdo al punto de corte de DGLA obtenido por el índice de Youden. Los sujetos con FA persistente de larga duración y DGLA  $\leq 10.75$  % presentan mayor recurrencia a 6 meses vs aquellos con DGLA  $> 10.75$  %. DGLa: deformación global longitudinal auricular.**

## Referencias

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: e1-e83.
2. Khaykin Y, Shamiss Y. Costs considerations in the management of atrial fibrillation – impact of dronedarone. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012; 4: 67-68.
3. Iturralde P. Manejo actual de la fibrilación auricular. En: *Gaceta Cardiológica. Primera sesión estatutaria Sociedad Mexicana de Cardiología. México, Sociedad Mexicana de Cardiología; 2011: 13.*
4. Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Nava-Townsend S, Mendoza C, Márquez MF, et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA). *Arch Cardiol Mex* 2011;81:13-17
5. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104: 2517–2524.
6. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229–234.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.

8. Khoo CW, Krishnamoorthy S, Lim HS, Lip GYH. Atrial fibrillation, arrhythmia burden and thrombogenesis. *Int J Cardiol* 2011;318-323.
9. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jönsson B, Fidan D, Maggioni A et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 403–411.
10. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace* 2011; 13: 1375-1385.
11. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. México: Secretaría de Salud. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50: 213 - 231.
12. January CT, Wann S, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021 [e-pub ahead of print].
13. Fuster V, Ryde'n LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-e367.

14. Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate versus the rhythm management controversy. *J R Coll Physicians Edinb* 2012; 42: 23-34.
15. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations of 14-year follow up study. *Circ J* 2004; 68: 568-572.
16. Moreno-Ruiz LA, Rodríguez-Piña H, Martínez-Enríquez JE. Fibrilación auricular. Evaluación y tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50: 273 - 284.
17. Sopher SM, Comm AJ. Atrial fibrillation: Maintenance sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 1996;77: 24A–37A.
18. Valencia MJ, Climent PVE, Marin OF, Monmeneu MJV, Martínez MGJ, García MM, et al. Eficacia de la cardioversión programada en la fibrilación auricular. Comparación de dos esquemas de tratamiento: cardioversión eléctrica frente a cardioversión farmacológica. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 113-120.
19. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Thransthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282-1287.
20. Casclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodeling of the left atrium. Clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1-11.
21. Nattel S. Electrophysiologic remodeling: are ion channels static players or dynamic movers? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1553– 1556.



22. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968–74.
23. Ausma J, Litjens N, Lenders MH, Duimel H, Mast F, Wouters L et al. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:2083–94.
24. Li DS, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs—atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87–95.
25. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 802-809.
26. Everett TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: S24-S27.
27. Tan AY, Zimetbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 373-375.
28. Shelton RJ, Kaye GC, Cleland JGF. Controlling persistent atrial fibrillation. *QJM* 2004; 97: 179-180.
29. Kim SK, Pak HN, Park JH, Ko KJ, Lee JS, Choi JI, et al. Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Europace* 2009; 1632-1638.
30. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, Marín I, Peña G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial

- fibrillation a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-336.
31. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E et al. Losartan and prevention of atrial recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46–50.
32. Fogari R, Zoppi A, Maffioli P, Mugellini A, Pretti P, Perrone T. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size. *Clin Cardiol* 2012; 35: 359-364.
33. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832 - 1839.
34. Disertori M, Barlera S, Staszewsky L, Latini R, Quintarelli S, Franzosi M. Systematic review and metaanalysis: renin-angiotensin system inhibitors in the prevention of atrial fibrillation recurrences: an unfulfilled hope. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 1: 47-54.
35. Ökçün B, Yigit Z, Küçükoglu MS, Mutlu H, Sansoy V, Güzelsoy D, et al. Predictors for maintenance of sinus rhythm after cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography* 2002; 19: 351-357.
36. Antonielli E, Pizzuti A, Pálincás A, Tanga M, Gruber M, Michelassi C, et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus

- rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1443-1449.
37. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, Malavasi V, Casali E, Barbieri A, et al. Indexed left atrial volume predicts de recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 214-221.
38. Marchese P, Malavasi V, Rossi L, Nikolskaya N, Delle Donne G, Becirovic M, et al. Indexed left atrial volume is superior to left atrial diameter in predicting non valvular atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion: a prospective study. *Echocardiography* 2012; 3: 276-284.
39. D'Ascenzo F, Corieto A, Biondi-Zoccal G, Anselmino M, Ferraris F, Di Biase L et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation afer transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1984-1989.
40. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 421-430.
41. Wang T, Wang M, Fung JWH, Yip GWK, Zhang Y, Ho PPY, et al. Atrial strain echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transesophageal imaging study. *Int J Cardiol* 2007; 114: 202-209.
42. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assesment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography:

- fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351-369.
43. Pinto M. Strain: una ventana a la mecánica ventricular. *Rev Chil Cardiol* 2011; 31: 155-159.
44. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005; 112: 2157 - 2162.
45. Becker M, Bilke E, Kuhl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006; 92:1102- 1108.
46. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two dimensional speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound* 2009; 7: 1-6.
47. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2012; 110: 264 – 269.
48. 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; 3: 231-239.

49. 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; 111: 595-601.
50. Dell'Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PM. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistente atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 577-583.
51. Motoki H, Bhargava M, Wazni OM, Saliba WI, Chung MK, Marwick TH, et al. Left atrial global longitudinal strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: A 13210.
52. Singh BM, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Eng J Med* 2007; 357: 987 – 999.
53. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949 –953.
54. Shaikh AY, Maan A, Khan UA, Aurigemma GP, Hill JC, Kane JL, et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovascular Ultrasound* 2012; 10: 48.

55. Ahmed MK, Abdelazez WF, Nasif MA. Assessment of left atrium mechanical function by deformation imaging in atrial fibrillation and its correlation with CHA2DS2-Vasc risk score. *The Egypt Heart J* 2014; doi: 10.1016/j.ehj.2014.08.001.
56. Harada M, Van Wagoner D, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J* 2015; 79: 495-502.
57. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology* 2015; 12: 230-243.