

Estratificación ecocardiográfica del riesgo tromboembólico en la fibrilación auricular: perfeccionamiento del índice CHA₂DS₂-VASc en la era de nuevos anticoagulantes orales

Echocardiography for Embolic Risk Stratification in Atrial Fibrillation: Improvement of CHA₂DS₂-VASc in the Era of New Oral Anticoagulants

PAOLO COLONNA^{MD, FESC, FANMCO}

La fibrilación auricular (FA) es la forma más frecuente de alteración sostenida del ritmo cardíaco que afecta al 1% a 2% de la población general. La FA incrementa cinco veces el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), atribuyéndosele uno de cada cinco de todos los tipos de ACV más un número desconocido de “ACV criptogénicos”. La incidencia media de ACV incapacitante en pacientes con FA es del 2,5%/año, y este porcentaje aumenta al 7% si se incluyen el ataque isquémico transitorio (AIT) y el ACV silencioso. Por lo tanto, el balance entre el riesgo tromboembólico y hemorrágico es esencial en el manejo de la terapia antitrombótica en pacientes con FA. La primera tarea del médico en estos pacientes es la estratificación del riesgo mediante todos los sistemas de índices disponibles. Esta es la base de la “terapia antitrombótica individualizada”, que en ciertas ocasiones persiste como un objetivo ideal, para tratar de la mejor manera la FA frente a los dos grandes riesgos: la embolia cerebral y las hemorragias mayores.

EL ÍNDICE CHA₂DS₂-VASc Y OTROS MODELOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO

Durante mucho tiempo, el índice CHADS₂ fue el modelo más ampliamente aceptado y utilizado para evaluar el riesgo de ACV, derivado de los criterios de investigadores sobre la Prevención de ACV en la Fibrilación Auricular (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators) y de Investigadores de la Fibrilación Auricular (Atrial Fibrillation Investigators), y sugerido también por las Guías Europea (1) y Americana (2) sobre FA. Las ventajas del CHADS₂ se debieron a la simplicidad del modelo (solamente se calculaban cinco variables clínicas: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad > 75 años, diabetes y antecedentes de ACV o AIT) y a un valor aceptable de

predicción de ACV. La mayor desventaja de este modelo de evaluación de riesgo tromboembólico la constituyeron las grandes diferencias en el riesgo de pacientes con FA que presentaban índices bajos (CHADS₂ = 0) o moderados (CHADS₂ = 1). En consecuencia, en la elección de anticoagulación con warfarina o aspirina, los médicos debían guiarse fundamentalmente por el riesgo de hemorragia y las características individuales de estos pacientes. (3)

Más recientemente, la incorporación de factores de riesgo suplementarios (a saber, edad > 65 años, enfermedad vascular y sexo femenino), mejoró el valor predictivo del índice bajo su nueva denominación CHA₂DS₂-VASc, que en la actualidad se considera el método de preferencia para la estratificación del riesgo tromboembólico en la edición reciente de las guías de FA de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC). (4) Este nuevo índice es más útil para seleccionar los pacientes con riesgo verdaderamente muy bajo (aquellos con índice CHA₂DS₂-VASc = 0) que pueden no recibir ninguna terapia anticoagulante (ni siquiera aspirina) y elevar el perfil de los pacientes con riesgo moderado-alto que presentan un valor de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, en los cuales se insiste en la necesidad de una terapia anticoagulante. Aún persiste la dificultad en la decisión de anticoagular a pacientes con riesgo hemorrágico alto o contraindicación relativa para el tratamiento anticoagulante, especialmente cuando el riesgo tromboembólico no es demasiado elevado (p. ej., un índice CHA₂DS₂-VASc = 1). En estos casos, el modelo de índice de riesgo más usado para predecir hemorragias es el HAS-BLED, que comparte algunos de los predictores clínicos con el esquema del índice de riesgo CHA₂DS₂-VASc (Figura 1). El clínico experto tiene que identificar solo esos escasos nuevos predictores típicos del riesgo tromboembólico o del riesgo hemorrágico. Como se especifica más adelante, los predictores ecocardiográficos

Dirección para separatas: Prof. Paolo Colonna - Dipartimento di Cardiologia - Ospedale Universitario - Policlinico di Bari
Piazza G. Cesare; 70124 Bari - Tel. - Fax +39-080-5216281 - e-mail: colonna@tiscali.it

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:110-114. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.2522>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.1904> REV ARGENT CARDIOL 2013;81:144-150

Departamento de Cardiología, Policlínico del Hospital - Universidad de Bari

^{MD} Doctor en Medicina

^{FESC} Fellow of the European Society of Cardiology

^{FANMCO} Fellow dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri

Fig. 1. Guías 2012 de la SEC para la estratificación del riesgo clínico de sangrado y trombo-embolia

Guías 2012 de la SEC Estratificación de riesgo "clínico" para...		
Sangrado: uso del índice HAS-BLED		
Letra	Características clínicas ^a	Puntos adjudicados
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática anormal (1 punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	RIN lábiles	1
E	Añoso (p. ej., > 65 años)	1
D	Drogas o alcohol (un punto cada uno)	1
		Máximo 9 puntos
Tromboembolia: uso del índice CHA₂DS₂Vasc		
	Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción VI	1
	Hipertensión	1
	Edad = 75	2
	Diabetes mellitus	1
	Accidente cerebrovascular/AIT/ tromboembolia	2
	Enfermedad vascular ^a	1
	Edad 65-75	1
	Categoría genérica (es decir, sexo femenino)	1
	Índice máximo	9

tienen la valiosa particularidad de aumentar en mayor medida el riesgo tromboembólico.

La importancia del balance entre riesgo tromboembólico/hemorrágico se ha destacado recientemente en un estudio que cambia la regla de "anticoagular a todos los pacientes con índice CHADS₂ = 1", debido a que entre estos pacientes, algunos que también tenían un CHA₂DS₂-VASc = 1 (26% del total) presentaban un riesgo tromboembólico bajo (0,9%/año). Por lo tanto, es poco probable que pacientes en estas condiciones se beneficien con la terapia anticoagulante oral a causa del riesgo hemorrágico, mientras que la anticoagulación es obligatoria cuando el CHA₂DS₂-VASc es ≥ 2, por el alto riesgo de sufrir un evento tromboembólico (2,1%/año). (5)

EL MUNDO ESTÁ CAMBIANDO: EL ADVENIMIENTO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Actualmente es muy difícil comprobar la eficacia de nuevos índices de estratificación de riesgo tromboembólico para decidir si se debe anticoagular o no a los pacientes con FA, debido a que la mayoría ya se encuentran anticoagulados. Asimismo, se deben reconsiderar todos los análisis previos a raíz de un cambio total en el tipo de terapia anticoagulante con el advenimiento de nuevos anticoagulantes orales. Es bien conocida la mayor eficacia y seguridad de inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y del factor Xa (rivaroxabán y apixabán).

El uso de estos nuevos anticoagulantes disminuye el umbral de riesgo tromboembólico al comienzo del tratamiento anticoagulante y eleva el puntaje del análisis costo-efectividad. En primer lugar, todos los nuevos anticoagulantes orales han demostrado que son efectivos y seguros para todos los niveles de riesgo, comenzando con un valor CHADS₂ = 1. A pesar de la efectividad general para todos los valores de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, se ha observado un nivel de eficacia diferente de cada nuevo anticoagulante para el ACV isquémico, el ACV hemorrágico, la hemorragia mayor

y el beneficio clínico neto. Además, las dosis de algunos anticoagulantes nuevos pueden titularse sobre la base del riesgo isquémico o hemorrágico, por lo cual el médico experto usará índices clínicos y ecocardiográficos para sugerir el nuevo anticoagulante apropiado y la dosis correcta individualizada para cada paciente.

LA ECOCARDIOGRAFÍA EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO

Frente a tantos nuevos anticoagulantes, y debido a la compleja situación de un gran número de pacientes con FA que presentan riesgo tromboembólico y hemorrágico moderado, los esquemas de estratificación clásicos nos proporcionan solo un balance embólico/hemorrágico parcial. Debido a que no puede usarse un único anticoagulante nuevo en forma ciega en todos los pacientes, la ecocardiografía puede arrojar una luz sobre la definición de tratamiento, como lo han demostrado Allende y colaboradores. (6)

De hecho, se realiza una ecocardiografía de rutina en todos los pacientes en tratamiento por FA, especialmente en aquellos con FA de reciente comienzo o que reciben cardioversión eléctrica o farmacológica. A pesar de que la información ecocardiográfica no se destaca adecuadamente en estudios epidemiológicos, se admite que es esencial en la elección de cualquier estrategia de terapia o manejo de pacientes. (1) En la difícil decisión de anticoagular de por vida a estos pacientes, es importante considerar la fisiopatología de la tromboembolia secundaria a la FA.

FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Generalmente, el primer objetivo de la ecocardiografía en pacientes con FA es la caracterización de la etiología de la FA y el análisis de la función sistólica y diastólica. En realidad, casi todos los factores de riesgo incluidos en el esquema del índice CHA₂DS₂-VASc (hiperten-

sión, diabetes, edad avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular) influyen directa o indirectamente sobre la función sistólica o diastólica. A pesar de que el CHADS₂ no incluyó la función sistólica ventricular izquierda (VI) como variable predictiva (los investigadores no tuvieron acceso a los resultados ecocardiográficos), las guías 2006 permitieron la inclusión de la disfunción VI como factor de riesgo de ACV. (2) Posteriormente, gracias a resultados ecocardiográficos, (7) las guías 2010 de la SEC (1) incluyeron en el esquema del índice CHADS₂ la disfunción sistólica VI moderada o grave, definida como una fracción de eyección $\leq 40\%$, como sustituto de la insuficiencia cardíaca.

A pesar de que los mecanismos que vinculan los factores de riesgo con el ACV isquémico no están totalmente definidos en pacientes con FA, su contribución se encuentra en gran parte mediada por la disfunción auricular y trombos, y solo en raras ocasiones por placas aórticas, trombos en el VI u otras posibles fuentes.

Además de la función sistólica y diastólica VI, el medio trombogénico intraauricular alterado (indicado por parámetros de trombogenicidad auricular izquierda [AI] en la ecocardiografía transesofágica, como trombo auricular izquierdo y/o contraste ecocardiográfico espontáneo) es un marcador de incremento de muerte cardiovascular independiente de factores de riesgo clínicamente asociados, como hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio previo. (8) La presencia de disfunción de la orejuela izquierda (demostrada como ecocontraste denso o velocidad de vaciado reducida de la orejuela izquierda) está asociada con embolia cerebral sintomática o silente en el seguimiento. (9)

El vínculo entre los factores de riesgo clínico y los trombos de la orejuela izquierda probablemente estén mediados por la disfunción ventricular sistólica y diastólica con efectos sobre la dinámica y la presión AI. Por lo tanto, la disfunción de la orejuela izquierda es a menudo el último vínculo fisiopatológico entre los factores de riesgo clínico y el evento tromboembólico (Figura 2). (10, 11)

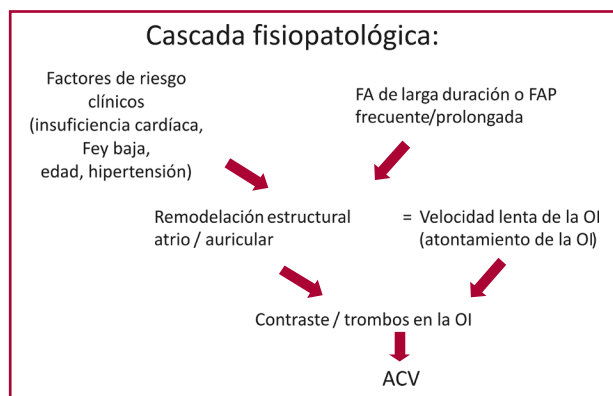


Fig. 2. Cascada fisiopatológica.

Confirmando esta cascada fisiopatológica desde la disfunción VI a la trombosis AI, el trabajo de Allende y colaboradores demuestra el aumento progresivo del riesgo de trombo AI asociado con el índice CHA₂DS₂-VASc ($3,6 \pm 1,6$ con trombo vs. $2,7 \pm 1,6$ sin trombo; $p = 0,024$). Los autores también describen estudios previos que muestran una correlación directa entre factores de riesgo clínico (representado por el índice CHADS₂ y/o disfunción VI) y trombo AI u otros factores de riesgo tromboembólico. (12, 13)

Lo novedoso de este estudio es la incorporación de diferentes grados de disfunción VI (categorizados de acuerdo con distintos umbrales de fracción de eyección del VI: 35%, 45% y 55%) al desarrollo del modelo del índice CHA₂DS₂-VASc para predecir la presencia de trombo AI.

Entre las limitaciones de este estudio, es importante señalar que el elevado porcentaje de trombo AI observado por Allende y colaboradores es típico de este grupo de pacientes con FA estudiados preferentemente antes de la cardioversión (107 cardioversiones sobre un total de 129 pacientes), la mayoría sin terapia anticoagulante crónica (la proporción de pacientes con RIN > 2 en el momento del estudio fue de solo el 29%). Por otra parte, con este nuevo modelo que incorporó la función sistólica VI como variable del CHA₂DS₂-VASc, se incrementó la media del índice en ambos grupos (con trombo y sin trombo AI), con solo un pequeño aumento en el área bajo la curva ROC, y con intervalos de confianza superpuestos entre ambos modelos. Solamente unos pocos pacientes (un total de 4) mostró un índice alto (correspondiente a 8 o 9) con este modelo de CHA₂DS₂-VASc modificado con la inclusión de función VI. En el análisis multivariado no se pudo demostrar una clara independencia del poder predictivo de la disfunción VI respecto de la insuficiencia cardíaca clínica.

DISFUNCIÓN AURICULAR Y DE LA OREJUELA IZQUIERDA Y TROMBOSIS

Otro análisis valioso de Allende y colaboradores demostró que un CHA₂DS₂-VASc < 2 no aseguraba la ausencia de trombos en la población con FA estudiada. Efectivamente, a diferencia de otros estudios, (13-16) encontraron trombos en la orejuela izquierda en 2 pacientes con índice CHA₂DS₂-VASc = 1 y en un paciente con índice = 0. De esta observación surge un interesante debate acerca del poder predictivo negativo de un índice CHADS₂ (= 0) o CHA₂DS₂-VASc (= 0 o 1) bajo para detectar ausencia de trombos.

La parte esencial de este debate reside en la necesidad imperiosa de analizar la función de la aurícula y de la orejuela izquierdas en pacientes con FA. Efectivamente, Allende y colaboradores también describen que “Si bien la velocidad de vaciado de la orejuela izquierda y la densidad de contraste espontáneo no fueron el objetivo primario del estudio, se analizó en forma retrospectiva su relación con la presencia de trombo”. Es interesante señalar que encontraron que

la presencia y la densidad de contraste espontáneo ($p = 0,005$) y una velocidad reducida de la orejuela izquierda ($< 0,4$ m/s) ($p = 0,015$) mostraron una clara asociación con la presencia de trombos. Ningún paciente con ausencia de ambos indicadores de flujo auricular más lento presentó masas intracavitarias.

En realidad, con el empleo de ecocardiografía transtorácica y transesofágica, la función contráctil de la orejuela izquierda, tanto en ritmo sinusal como con FA, puede evaluarse directamente [calculando el cambio fraccional de área a partir de imágenes 2D, el acortamiento fraccional en modo M (17) o la velocidad de vaciado de la orejuela izquierda mediante Doppler pulsado] o indirectamente (mediante detección de trombos en la orejuela izquierda o ecocontraste espontáneo). Todos los datos provenientes del análisis multivariado específico de factores de riesgo ecocardiográficos de eventos tromboembólicos en el estudio SPAF III (7, 18) y otros ensayos clínicos (9) han demostrado que las únicas características asociadas en forma independiente con el incremento de riesgo tromboembólico son los trombos en la orejuela izquierda (riesgo relativo [RR] 2,5, $p < 0,04$), ecocontraste espontáneo denso (RR 3,7, $p < 0,001$), velocidades pico de vaciado de la orejuela izquierda ≤ 20 cm/s (RR 1,7, $p < 0,008$) y placas aórticas complejas (RR 2,1, $p < 0,001$) (Tabla 1). La ecocardiografía transesofágica tridimensional también proporciona más información sobre la morfología y la función de la orejuela izquierda. (19)

EL PERFECCIONAMIENTO DEL CHA₂DS₂-VASc EN LA ERA DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

En la era de nuevos anticoagulantes orales, con mayor eficacia en la protección de tromboembolia y mayor seguridad respecto de la incidencia de hemorragias mayores, la evaluación mediante el CHA₂DS₂-VASc y otros esquemas de índices de riesgo es aún más importante, aunque muchas veces necesita perfeccionamiento.

Se han evaluado datos sobre nuevos anticoagulantes orales en análisis de subgrupos con distintos niveles de CHA₂DS₂-VASc y diferentes parámetros clínicos y etarios. Todos estos puntos afectan el balance entre eficacia y seguridad, lo que no solo es fundamental para el paciente, sino también para los análisis de costo-efectividad y farmacoeconomía en este tiempo de ahorro en los costos.

Por lo tanto, la incorporación de la ecocardiografía es fundamental en grupos particulares de pacientes con FA donde la elección entre el tratamiento con warfarina o nuevos anticoagulantes orales es cuestionable debido al escaso riesgo embólico (CHA₂DS₂-VASc = 1) y/o elevado riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3). En estos pacientes, el primer paso es la evaluación ecocardiográfica de la etiología de la FA y de la función VI, que proporciona una señal indirecta de riesgo embólico incrementado. Sin embargo, la información real en pacientes con FA proviene de un segundo paso sobre la aurícula y la

Tabla 1. Análisis completo de los factores de riesgo en pacientes con fibrilación auricular

Factores de riesgo valvular	
Estenosis mitral	
Prótesis valvular mecánica	
Factores de riesgo clínico (CHA₂DS₂-VASc expandido)	Factores de riesgo ecocardiográfico
Antecedentes de ACV, AIT o tromboembolia (2 puntos)	Disfunción sistólica ventricular izquierda (FEy < 40%)
Edad > 75 años (2 puntos) o 65-74 años (1 punto)	Dilatación auricular izquierda
Hipertensión	* Placas aórticas complejas
Insuficiencia cardíaca congestiva	* Trombo en la orejuela de la AI o ecocontraste espontáneo
Diabetes mellitus	Disfunción de la orejuela izquierda (velocidad de vaciado ≤ 20 cm/s y/o contracción reducida en modo M)
Enfermedad vascular	
Sexo (femenino)	
Insuficiencia renal	

* Identificado solo por ecocardiograma transesofágico. ACV: Accidente cerebrovascular. AIT: Ataque isquémico transitorio. FEy: Fracción de eyección. AI: Aurícula izquierda.

orejuela izquierdas: cuando los estudios transtorácicos o transesofágicos muestran signos directos de disfunción de la orejuela izquierda, el paciente se encuentra en riesgo embólico alto.

La presencia de trombos u otros signos directos de riesgo embólico (ecocontraste espontáneo denso, velocidad de vaciado lenta por Doppler pulsado o disfunción de la orejuela izquierda en modo M) indican el uso de nuevos anticoagulantes orales en dosis máximas en todos los pacientes. A la inversa, la ausencia de factores de riesgo ecocardiográficos permite una conducta cautelosa, especialmente en pacientes con riesgo hemorrágico alto, lo que sugiere una relevancia menor de la anticoagulación total o la oportunidad de usar nuevos anticoagulantes orales en dosis bajas.

El mejor conocimiento de la FA y de la fisiopatología del trombo permite un uso más prudente de la anticoagulación: no podemos perder esta gran utilidad de la ecocardiografía.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.
3. Nieuwlaet R, Capucci A, Lip GY, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27(24):3018-26.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* (2012) published online; doi: 10.1093/eurheartj/ehs253
5. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, Shestakovska O, Connolly SJ. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 2013;34(3):170-6.
6. Allende NG, Rodríguez Pagani C, Carrasco E, Marambio G, López Soutiric G, Cintora F y cols. Relación entre el índice CHA2DS2-VASc y la presencia de trombo auricular en pacientes con fibrilación auricular en plan de cardioversión. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:144-150.
7. SPAF Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998;128:639-47.
8. Dawn B, Varma J, Singh P, Longaker RA, Stoddard MF. Cardiovascular death in patients with atrial fibrillation is better predicted by left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast as compared with clinical parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:199-205.
9. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk. A prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1807-12.
10. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2003;92(2-3):113-28.
11. Colonna P, Sorino M, De Luca L, Bovenzi F, de Luca I. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: beyond the AFFIRM study. *J Cardiovasc Med* 2006;7:505-13.
12. Wysokinski W, Ammash N, Sobande F, Kalsi H, Hodge D, Mcbane R. Predicting left atrial thrombus in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2010;159:665-71.
13. Willens HJ, Gomez-Marin O, Nelson K, DeNitto A, Moscucci M. Correlation of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores with transesophageal echocardiography risk factors for thromboembolism in a multiethnic United States population with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:175-84.
14. Puwanant S, Varr B, Shrestha K, Hussain S, Tang W, Gabriel R, et al. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2032-9.
15. Decker J, Madder R, Hickman L, Marinescu V, Marandici A, Raheem S, et al. CHADS2 score is predictive of left atrial thrombus on precardioversion transesophageal echocardiography in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1:159-65.
16. Ayrala S, Kumar S, O'Sullivan DM, Silverman DI. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:499-505.
17. de Luca I, Colonna P, Sorino M, Del Salvatore B, De Luca L. New monodimensional transthoracic echocardiographic sign of left atrial appendage function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:324-32.
18. Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-6.
19. Colonna P, Michelotto E, Genco W, et al. Evaluation of left atrial appendage function and thrombi in patients with atrial fibrillation: from transthoracic to real time 3D transesophageal echocardiography. *Eur J Cardiovasc Imaging* 2012(Suppl12):434.