

# Ictus criptogenetico: la fibrillazione atriale alla sbarra degli imputati

Marcella Jorfida, Paolo Cerrato\*

Struttura Complessa di Cardiologia a direzione Universitaria, Dipartimento Cardiovascolare Toracico; AOU San G. Battista, Torino  
\*Stroke Unit, Dipartimento di Neuroscienze; AOU San G. Battista, Torino

## SINTESI

L'ictus è la terza causa di morte e la principale causa di disabilità negli adulti. Tra gli ictus ischemici (che sono il 75-80% del totale) il 30% circa è criptogenetico.

Anche la fibrillazione atriale (FA) è una patologia frequente, con una prevalenza che aumenta in rapporto all'età (fino al 9% negli ultraottantenni). La FA è un fattore di rischio indipendente per l'ictus ischemico. Il 15% di tutti gli ictus sono causati da FA, percentuale che cresce nei pazienti anziani fino al 25%.

Il rischio cardioembolico è correlato sia alla durata della FA sia alle patologie concomitanti: sono descritte delle Tabelle di rischio che permettono di identificare popolazioni a rischio embolico, le quali beneficiano della terapia anticoagulante. È quindi fondamentale identificare i

pazienti con episodi di FA, anche asintomatici, per effettuare una corretta prevenzione.

Nella metà circa dei casi la FA è asintomatica, con complicanze tromboemboliche può paragonabili alla FA sintomatica. I metodi di registrazione della FA sono tanto più accurati, specie per la detezione degli episodi asintomatici, quanto maggiore è il periodo di tempo che possono monitorare.

Un'accurata identificazione dei pazienti con fibrillazione atriale asintomatica è pertanto fondamentale per guidare una corretta anticoagulazione in coloro che hanno fattori di rischio tromboembolico: in particolare, i pazienti che già hanno sperimentato un ictus ischemico necessitano di chiarire l'eventuale eziopatogenesi cardioembolica dell'evento per evitarne la recidiva.

## La vittima: lo stroke criptogenetico

L'ictus ischemico è una patologia frequente e che impegna una grande quantità di risorse sanitarie: negli Stati Uniti, per esempio, si contano 780.000 casi all'anno di ictus, di cui 600.000 primi episodi e 180.000 recidive, e di questi 150.000 sono mortali. Il costo stimato, sanitario e sociale, degli ictus negli USA è di 65,5 miliardi di dollari all'anno e il costo medio della vita di un paziente che ha subito un ictus ischemico è di 140.000 dollari. In Gran Bretagna le percentuali sulla popolazione sono comparabili: circa 150.000 ictus, dei quali più di 67.000 mortali, con un costo di 2,8 miliardi di sterline<sup>1</sup>.

L'ictus è la terza causa di morte e la principale causa di disabilità negli adulti. La mortalità a un anno dopo il primo ictus è del 22%<sup>1</sup>. Inoltre, il rischio di recidiva è del 18,3% a 5 anni<sup>2</sup>.

L'ictus ischemico costituisce circa il 75-80% di tutti gli ictus ed è fisiopatologicamente eterogeneo, per cui occorre classificarlo in base ai diversi sottotipi patogenetici (Tabella 1), che presentano peculiarità cliniche e strumentali tali da orientare verso un corretto approccio diagnostico. La possibilità di differenziare questi meccanismi dipende, ovviamente, dall'accuratezza delle indagini eseguite; ad esempio, la distinzione tra meccanismo embolico artero-arterioso da patologia dei grossi vasi e meccanismo embolico a partenza cardiaca dipende dalla sensibilità delle indagini nel ricercare, da un lato, alterazioni aterosclerotiche dei vasi epiaortici, dall'altro, cardiopatie potenzialmente emboligene. Nonostante il ricorso alle moderne indagini strumentali, non è infrequente non riuscire a stabilire con esattezza l'eziologia, allorché nessun fattore di rischio venga identificato (infarto da causa scon-

TAB. 1

Classificazione eziopatogenetica dell'ictus ischemico (TOAST).

- Aterosclerosi dei grossi vasi (infarto aterotrombotico)
- Patogenesi emodinamica
- Patogenesi embolica (embolia artero-arteriosa)
- Occlusione dei piccoli vasi (infarto lacunare)
- Embolia di origine cardiaca
- Altre cause
- Infarto di origine sconosciuta (infarto criptogenetico)

sciuta o criptogenetico) o quando siano contemporaneamente presenti più meccanismi, ad esempio, fibrillazione atriale e stenosi carotidea (eziologia indeterminata) come spesso si osserva nei soggetti anziani. Si definisce pertanto criptogenetico un ictus in cui esista la dimostrazione della sua natura ischemica, ma la ricerca delle cause sia negativa. La prevalenza dell'ictus criptogenetico nella popolazione con ictus ischemico è del 30-40%. La causa dello *stroke* può essere sconosciuta perché transitoria e reversibile, o perché non ben indagata, o perché non ancora nota. Lo *stroke* criptogenetico, comunque, ha un maggior numero di recidive e una prognosi peggiore<sup>3</sup>. Una classificazione dei sottotipi di ictus ischemico, in rapporto al loro meccanismo eziopatogenetico, è quella proposta, specie per lo svolgimento di *trial* multicentrici, dal *Publication Committee* dello studio *Trial of ORG 10172* (danaparoid) in *Acute Stroke Treatment* (TOAST) (Tabella 1). L'accuratezza di tale classificazione è stata validata in uno studio prospettico dello stesso gruppo TOAST<sup>4</sup>. Ogni sottotipo può essere identificato come probabile o possibile a seconda del maggiore o minore grado di certezza della diagnosi, basato sul grado di concordanza per la stessa dei dati clinico-strumentali.

## L'imputato: la fibrillazione atriale

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) nella popolazione generale è variabile e progressiva in relazione all'età. La popolazione dello studio Framingham aveva una prevalenza di FA dello 0,5% tra i 50 e i 59 anni e del 9% tra gli 80 e gli 89 anni, con un rapporto uomini/donne di 1,5<sup>5</sup>. Nello studio ATRIA su 17974 casi, la prevalenza dell'aritmia era dello 0,1% in pazienti di età inferiore a

55 anni e del 9% negli ultraottantenni<sup>6</sup>. L'incidenza varia dall'0,2%/anno al 2%/anno, sempre a seconda della fascia d'età<sup>7</sup>.

La FA, inoltre, è un'aritmia cronica e spesso progressiva: gli episodi iniziali frequentemente sono parossistici, ma col passare del tempo diventano persistenti e poi permanenti<sup>8</sup>.

La FA, infine, può essere sintomatica o asintomatica e la percentuale di pazienti senza sintomi è alta, variando tra il 50 e il 70% di tutte le FA rilevate<sup>9</sup>.

## La fibrillazione atriale asintomatica

La prevalenza della FA, sintomatica e asintomatica, è stata recentemente studiata mediante le memorie dei pace maker (PM) nei pazienti elettrostimolati. Tutti i soggetti coinvolti in questi studi sono portatori di un PM bicamerale *rate-responsive* (DDDR) per una malattia del nodo del seno o sindrome bradi-tachi, e, quindi, la maggior parte ha avuto in passato episodi di FA.

In uno studio di Orlov<sup>10</sup>, comprendente pazienti con PM DDDR e FA parossistica, l'89% dei soggetti con pregressa FA e il 46% di quelli che non avevano mai sperimentato episodi aritmici sintomatici aveva avuto almeno un episodio di FA ad un *follow up* di 24 mesi: la maggior parte di questi episodi erano asintomatici.

Israel<sup>11</sup> ha studiato 110 pazienti impiantati con PM-DDDR per sindrome bradi-tachi: a un *follow up* di 19 mesi questa popolazione aveva un 88% di recidive di FA: tra le recidive di durata superiore a 48 ore, il 38% dei pazienti era asintomatico e in ritmo sinusale alle visite programmate.

La cardioversione, spontanea o programmata, in caso di FA di durata superiore a 48 ore ha un rischio embolico del 5-7% in assenza di anticoagulazione<sup>12</sup>, mentre il rischio è inferiore all'1% se l'episodio dura meno di 48 ore, comparabile col rischio di cardioversione in terapia anticoagulante<sup>13</sup>.

Reiffel<sup>14</sup> ha paragonato, in 1800 soggetti, il monitoraggio continuo per 30 giorni con l'*event recorder* (attivato dal paziente in base ai sintomi), portato per lo stesso periodo di tempo, e l'*holter* 24 ore: la detezione di FA è stata del 36 *versus* 17 *versus* 6%, la detezione dell'FA asintomatica è stata di 52 episodi vs 1 vs 0.

Strickberger<sup>15</sup> ha trovato, in 48 pazienti impiantati con un PM-DDDR per sindrome bradi-tachi, a un *follow up* di 12 mesi, che la maggior parte (94%) delle recidive di FA sono asintomatiche, con un valore predittivo positivo dell'associazione sintomi-aritmia solo del 17%.

Altri metodi per indagare la FA asintomatica: l'ECG in gruppi non selezionati di pazienti durante una visita ha mostrato una prevalenza di FA del 5-20%<sup>16</sup>; con l'ECG giornaliero trans-telefonico il 70% degli episodi sono stati asintomatici<sup>9</sup>.

Vasamreddy<sup>17</sup> ha dimostrato, su un gruppo di pazienti sottoposti a ablazione della FA, mediante telemetria mobile per 5 giorni al mese per 6 mesi, che la correlazione tra sintomi e FA è bassa (solo il 40% degli episodi sintomatici sono FA) e che il 50% delle recidive sono asintomatiche.

Nello studio AFFIRM<sup>18</sup> i pazienti con FA asintomatica hanno più eventi cerebrovascolari, durata più lunga degli episodi, frequenza cardiaca media più bassa, funzione ventricolare sinistra migliore e mortalità ed eventi maggiori totali simili ai pazienti con FA sintomatica.

La FA asintomatica, quindi, ha complicanze paragonabili alla FA sintomatica ed è presente in un numero di casi almeno paragonabile a questa, per cui un'accurata identificazione dei pazienti con episodi asintomatici è fondamentale per guidare una corretta anticoagulazione in coloro che hanno fattori di rischio tromboembolico.

## I metodi di rilevamento della fibrillazione atriale

Come abbiamo visto, la FA è spesso asintomatica e la vera prevalenza dipende esclusivamente da quanto attentamente la si cerca: quindi, dipende dal metodo d'indagine. Gli studi di monitoraggio continuo che utilizzano le memorie dei PM sono stati affiancati a studi di comparazione tra un sistema di rilevazione continua del ritmo (il PM) e sistemi di registrazione discontinua, come l'holter 24 ore, il registratore settimanale o mensile e il *loop recorder* o *event recorder* esterno.

I sistemi di monitoraggio impiantabili (la memoria dei sistemi di elettrostimolazione e il *loop recorder* impiantabile, ILR) hanno un'alta sensibilità e specificità per la detezione delle aritmie sopraventricolari<sup>19,20</sup>. La memoria dei PM specializzati nella rilevazione delle tachiaritmie atriali mostra ottima sensibilità (100%) e specificità (97%) per la rilevazione delle stesse<sup>21</sup>. Il nuovo ILR per la rilevazione della FA (medtronic reveal XT), mediante l'aggiustamento automatico della soglia di sensing ventricolare, la migliorata capacità di discriminazione del rumore e gli algoritmi per bradi- e tachiaritmie, mostra un significativo miglioramento nell'appropriatezza della detezione degli

episodi aritmici rispetto ai sistemi di precedente generazione<sup>22</sup>.

Ziegler<sup>23</sup> ha studiato 574 pazienti impiantati con uno stimolatore bicamerale *rate-responsive* (DDDR) e FA nota e ha effettuato un *follow up* di un anno, confrontando il monitoraggio continuo con l'holter mensile, trimestrale, annuale, la registrazione di 7 e 30 gg annuale (la scelta dei giorni è stata randomizzata) e la registrazione basata sui sintomi: l'84% di questi pazienti ha avuto FA, con un *burden* di quasi 4 ore/giorno senza differenza tra sintomatici e asintomatici. Sensibilità (*sens*) e valore predittivo negativo (VPN) aumentano con la durata della registrazione, passando da una *sens* del 31% (per FA di durata superiore a 24 ore la *sens* scende al 22%) e VPN del 21% con un holter annuale, a una *sens* del 71% (58% se consideriamo gli episodi di durata superiore a 24 ore) e VPN del 40% con l'holter mensile. Il monitoraggio di più giorni separati sembra avere miglior risultato rispetto al monitoraggio di un periodo di gg consecutivi, e inoltre la registrazione basata sui sintomi ha risultati paragonabili all'holter annuale.

A ulteriore dimostrazione dell'inefficienza dei sistemi di monitoraggio non continui nella detezione delle aritmie, Sulfi<sup>24</sup> ha valutato 8973 holter in 7392 pazienti con palpitazioni e alterazioni della coscienza: 84% degli holter dei pazienti con palpitazioni erano normali (93% nei casi di età inferiore a 50 anni), evidenziando un'utilità diagnostica molto limitata.

Un recente studio di Botto<sup>21</sup> compara la sensibilità e il valore predittivo negativo del monitoraggio continuo del PM con l'holter 24 ore e il monitoraggio continuo di 7 e 30 giorni, mostrando bassi *sens* e VPN per i metodi di registrazione non continui (per FA di durata superiore a 5 min: *sens* da 44 a 65% e VPN da 53 a 65%, a seconda della lunghezza della registrazione; per FA > 24 ore: *sens* da 10 a 36%, VPN da 65 a 70%). Specie per la detezione degli episodi di lunga durata (24 ore o più), inoltre, più si prolunga la registrazione, più la metodica è sensibile.

I metodi di indagine che considerano periodi discontinui hanno una sensibilità non soddisfacente per la detezione delle aritmie asintomatiche e periodi più lunghi di monitoraggio permettono una maggior accuratezza d'indagine. Inoltre, aumentando la durata della registrazione, aumenta la prevalenza della FA nella popolazione studiata, specie per episodi aritmici di lunga durata (superiori a 24 ore).

TAB. 2

Fattori di rischio (FdR) per lo sviluppo di FA.

FdR cardiovascolari	FdR non cardiovascolari
• Ipertensione	• Età
• Cardiopatia ischemica	• Sesso maschile
• Insufficienza cardiaca congestizia	• Patologie polmonari
• Cardiomiopatie	• Patologie tiroidee, specie ipertiroidismo
• Valvulopatie	• Diabete mellito
• Malattia del nodo del seno	• Obesità
• WPW	• Ipo- e iperpotassiemia
• Elettrostimolazione cardiaca ventricolare	• Stimolazione adrenergica o vagale monocamerale
• Pericardite	• Abuso di alcol
• Cardiopatie congenite	• Fumo (nelle donne)
• Cardiomiopatia dilatativa ed ipertrofica	
• Ipertrofia ventricolare sinistra	
• Dilatazione atriale	

### I fattori di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale

Il 70% delle FA sono associate a cardiopatia organica<sup>25</sup> e solo nel 2% dei pazienti con FA non si trova nessun fattore predisponente, né cardiaco né extracardiaco<sup>26</sup>.

I fattori di rischio (FdR) per lo sviluppo di FA sono elencati di seguito i seguenti:

- FdR cardiaci:  
ipertensione, cardiopatia ischemica, cardiomiopatia dilatativa e ipertrofica, cardiopatie congenite, amiloidosi, emocromatosi, fibrosi endomiocardica, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatie, dilatazione atriale, elettrostimolazione ventricolare monocamerale, Wolff Parkinson White, scompenso cardiaco<sup>27</sup>.
- FdR non cardiaci:  
patologie polmonari ostruttive, feocromocitoma, diabete<sup>28</sup>, tireotossicosi, abuso d'alcol, infezioni, fumo di sigaretta nelle donne<sup>5</sup>; obesità, *sleep apnea*, pratica sportiva agonistica, infiammazione cronica<sup>26</sup>.
- Predittori ecocardiografici:  
diametro dell'atrio sinistro (AS) (42 vs 39 mm), diametro telediastolico (50 vs 48 mm) e telesistolico (30 vs 28 mm) del ventricolo sinistro (VS), spessore del setto interventricolare (10 vs 9 mm) e della parete posteriore del VS (10 vs 9 mm) VS, massa VS (133 vs 107 g/m), frazione d'accorciamento (37 vs 39 mm), calcificazioni atriali (25 vs 12%). Fattori indipendenti: diametro AS, frazione d'accorciamento, spessore setto+parete posteriore<sup>28</sup>.

Tra questi, i principali FdR per lo sviluppo di FA sono descritti in Tabella 2<sup>26</sup>.

### I capi d'accusa: stroke e fibrillazione atriale

Il 15% di tutti gli ictus sono causati da FA, percentuale che cresce nei pazienti anziani fino al 25%<sup>29</sup>. La FA è un fattore di rischio indipendente per l'ictus e si traduce in un rischio totale aumentato da 5 a 17 volte rispetto alla popolazione generale<sup>29</sup>. Inoltre, il rischio di *stroke* pare più alto nei primi mesi dopo la diagnosi di FA<sup>30</sup>.

L'ictus ischemico, quando associato a FA, ha una prognosi peggiore, in termini di mortalità e disabilità residua, rispetto agli ictus senza FA<sup>31</sup>.

Inoltre, la FA asintomatica ha lo stesso rischio tromboembolico della FA sintomatica<sup>32</sup> e non c'è differenza tra il rischio tromboembolico della FA permanente, persistente o parossistica<sup>33</sup>, anzi, il rischio di un evento ischemico cerebrale pare più frequente dopo la terminazione di una FA parossistica<sup>34</sup>. Questo rischio viene significativamente ridotto dagli anticoagulanti<sup>35</sup>.

Tayal<sup>36</sup> ha studiato 56 pazienti con TIA o *stroke* criptogenetico, con telemetria domiciliare per 21 giorni: il 23% ha avuto FA.

Jabaudon<sup>37</sup> ha studiato 149 pazienti con TIA o ictus: all'ECG d'ingresso in ospedale il 2,7% dei soggetti aveva FA, ma, prolungando l'osservazione durante la degenza, un ulteriore 4% ha mostrato FA

in telemetria, all'holter ancora un 5%, al monitor di 7 giorni un ulteriore 5,7%.

Berthel<sup>38</sup> ha studiato 62 pazienti giovani con ictus criptogenetico, dimostrando che, coloro che avevano aneurisma del setto interatriale e/o forame ovale pervio, avevano una vulnerabilità atriale allo studio elettrofisiologico intracavitario (58% dei casi) significativamente superiore ai pazienti senza anomalie del setto interatriale, indicando in questi soggetti un'ulteriore possibile fonte cardioembolica.

Schucher<sup>39</sup> ha dimostrato, in 82 pazienti con ictus ischemico, ECG d'ingresso in ritmo sinusale e senza storia di FA, che il 6% ha avuto FA nelle prime 72 ore del ricovero: la percentuale non è trascurabile, dal momento che si tratta di pazienti senza alcuna storia aritmica.

Lo studio AFFIRM<sup>18</sup>, che arruolava 4060 casi clinici con FA non valvolare e fattori di rischio per *stroke*, e li randomizzava a controllo del ritmo e controllo della penetranza ventricolare, non mostrava differenze significative di mortalità totale ed eventi embolici tra i due gruppi, ma solo un aumento delle ospedalizzazioni nel gruppo di controllo del ritmo. Il numero di eventi tromboembolici presenti nel gruppo di controllo del ritmo è stato messo in relazione alla più frequente sospensione dell'anticoagulante in questi pazienti e ha indotto gli Autori a concludere che, vista la possibilità di recidive asintomatiche, non sia opportuno sospendere l'anticoagulante sulla sola base dei sintomi o di sistemi di monitoraggio intermittente.

Tenendo quindi conto del potenziale embolico della FA, sia questa parossistica, persistente o permanente, sia sintomatica o asintomatica, è necessario identificare i pazienti che sono più ad alto rischio per poter effettuare una corretta profilassi delle complicanze cardioemboliche.

## La valutazione del rischio cardioembolico: durata della FA e fattori di rischio embolico

Gli schemi di stratificazione del rischio tromboembolico devono tener conto sia della lunghezza della FA sia dei FdR tromboembolico.

Per quanto riguarda la durata della FA, da studi che utilizzano la registrazione a lungo termine fornita dai PM impiantati, sappiamo che pazienti con periodi di FA superiori alle 24 ore hanno un rischio embolico triplicato rispetto a pazienti senza FA o con periodi più brevi<sup>40</sup> e che periodi di FA superiori a 5 minuti raddoppiano il rischio di morte o ictus in pazienti con malattia del nodo del seno<sup>41</sup>.

Cappucci<sup>40</sup> ha studiato 725 pazienti, impiantati con PM-DDDR, con un *follow up* di 22 mesi: il 2% di questi ha avuto un'embolia arteriosa. Associazioni indipendenti di rischio per l'embolia sono state: la cardiopatia ischemica, embolie pregresse, diabete, ipertensione; il rischio di FA è di 3,1 volte se l'aritmia dura più di 24 ore.

Glutzer<sup>41</sup> nello studio MoST, ha seguito 312 pazienti elettrostimolati, per un periodo di 27 mesi: il 51% dei soggetti ha avuto FA di durata superiore a 5 min, che si è rivelata predittore indipendente di mortalità e ictus.

Numerosi studi hanno valutato quali siano i FdR tromboembolico dei pazienti con FA.

Haft<sup>42</sup> ha studiato 799 individui con ictus ischemico: il 19% aveva FA all'ECG d'ingresso, il 7% durante il ricovero, il 6% durante un altro ricovero. Le FA erano intermittenti nel 47% dei casi; fattori di rischio per FA erano: ipertensione, dilatazione dell'atrio sinistro (diametro > 40 mm), funzione sistolica ventricolare sinistra ridotte (FE < 50%), ventricolo sinistro dilatato (diametro > 55 mm), scompenso cardiaco.

Wolf<sup>43</sup> ha seguito 5070 persone per 34 anni: la cardiopatia ischemica raddoppia il rischio di *stroke*, l'ipertensione lo triplica, lo scompenso lo quadruplica; la FA lo quintuplica. Con l'aumentare dell'età il peso dei fattori di rischio diminuisce. L'anticoagulante previene il 50% degli *stroke*.

In una revisione di Andrews<sup>44</sup>, diabete, ipertensione, scompenso, valvulopatia, infarto miocardico, età superiore a 75 anni, pregressa tromboembolia sono stati individuati come principali FdR per embolia in pazienti con FA.

Sono stati proposti, numerose Tabelle di valutazione del rischio tromboembolico in pazienti con FA non valvolare (Tabella 3).

Uno studio di validazione di questi *scores* identifica come a basso rischio pazienti che hanno un rischio tromboembolico inferiore all'1% annuo, a rischio intermedio pazienti con un rischio variabile, a seconda dello schema considerato, tra l'1 e il 2,5% all'anno, e ad alto rischio pazienti in cui questa percentuale varia tra il 2,5 e il 4%<sup>50</sup>.

Il più utilizzato tra i sistemi a punteggio è il CHADS<sub>2</sub> *score*<sup>49</sup>: l'età superiore a 75 anni, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, lo scompenso cardiaco (1 punto) e il pregresso ictus ischemico o TIA (2 punti) sono i fattori di rischio considerati. Il rischio di *stroke* aumenta con l'aumentare dello *score*, passando da 1,2 *stroke*/100 pazienti/anno con un punteggio di 0, a 18,2 *stroke*/100 pazienti/anno se il punteggio è 6.

TAB. 3

Valutazione del rischio tromboembolico in pazienti con FA non valvolare.

	Basso rischio	Rischio intermedio	Alto rischio
AFI	Età < 65 e no FdR	Età > 65 e no FdR	Pregresso ictus o TIA ischemico, ipertensione, diabete
SPAF	No FdR	Ipertensione	Pregresso ictus, donne > 75 anni, scompenso cardiaco, FE ≤ 25%
CHADS <sub>2</sub>	Score 0	Score 1-2	Score 3-6
Framingham	Score 0-7	Score 8-15	Score 16-31
ACCP	Età < 65 e no FdR	Età 65-75 e no FdR	Pregresso ictus ischemico, età > 75, moderata o severa disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione, diabete

Legenda: AFI (Atrial Fibrillation Investigators)<sup>45</sup>.

SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)<sup>46</sup>.

The Framingham score (età 0-10 punti, sesso femminile 6 punti, pressione arteriosa 0-4 punti, diabete 5 punti, pregresso ictus ischemico o TIA 6 punti)<sup>47</sup>.

ACCP (7<sup>th</sup> American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy guidelines)<sup>48</sup>.

CHADS<sub>2</sub> (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke)<sup>49</sup>.

In caso di *score* 0 è indicata la terapia antiaggregante; in caso di *score* uguale o superiore a 2 la terapia anticoagulante; in caso di *score* uguale a 1 la scelta tra antiaggregante e anticoagulante è lasciata al giudizio del curante.

L'approccio considerato dalle linee guida per il trattamento della FA<sup>51</sup> divide i fattori di rischio tromboembolico in deboli (donne, età tra 65 e 74 anni, cardiopatia ischemica, tireotossicosi), intermedi (età superiore o uguale a 75 anni, funzione sistolica inferiore o uguale al 35%, ipertensione, scompenso, diabete) e importanti (pregresso TIA o *stroke* o tromboembolia, stenosi mitralica, protesi valvolare).

Se non ci sono fattori di rischio, è indicata la terapia antiaggregante con ASA 75-300 mg; se è presente un fattore di rischio moderato, la scelta è lasciata al curante; se è presente un fattore di alto rischio o più fattori di rischio moderato, è indicata la terapia anticoagulante.

Un altro possibile schema di anticoagulazione, proposto recentemente da Sern<sup>8</sup>, propone l'utilizzo degli anticoagulanti in base alla combinazione tra fattori di rischio embolico e durata della FA: in pazienti a basso rischio embolico (CHADS<sub>2</sub> 1 e 2) e FA di durata oltre le 48 ore, in pazienti a medio rischio (CHADS<sub>2</sub> 3 e 4) e FA di 24 ore e in pazienti ad alto rischio (CHADS<sub>2</sub> 5 e 6 o pregresso evento tromboembolico) e FA di durata anche inferiore a 12 ore è indicata l'assunzione di anticoagulante orale.

Un recente studio di Botto<sup>21</sup>, utilizzando come me-

todo di registrazione la memoria del PM (568 pazienti con malattia del nodo del seno impiantati con un PM-DDDR, 2,5% di eventi tromboembolici a un *follow up* di anno), combina la durata degli episodi (sintomatici o asintomatici) di FA con il punteggio di rischio CHADS<sub>2</sub>: questo studio ha identificato una popolazione a basso rischio tromboembolico (pazienti senza FA e con punteggio CHADS<sub>2</sub> fino a 2, con FA di durata da 5 minuti a 24 ore e CHADS<sub>2</sub> 0 o 1, o pazienti con FA della durata di oltre 24 ore e con CHADS 0: rischio embolico 0,8% annuo) contrapposta a una popolazione ad alto rischio embolico (pazienti senza FA e con punteggio CHADS<sub>2</sub> da 3 in su, con FA di durata da 5 minuti a 24 ore e con CHADS<sub>2</sub> da 2 in su, con FA della durata di oltre 24 ore e con CHADS<sub>2</sub> da 1 in su: rischio embolico 5% annuo).

Gli studi mostrano come il rischio cardioembolico sia direttamente correlato sia alla durata degli episodi aritmici sia alle patologie concomitanti; il beneficio dell'anticoagulazione è direttamente correlato al rischio di complicanze tromboemboliche: la scelta tra anticoagulante ed antiaggregante deve essere guidata dalla valutazione del rischio trombotico e di sanguinamento<sup>51</sup>.

### La prevenzione del rischio cardioembolico

Dai numerosi studi condotti sull'utilizzo di antiaggreganti, anticoagulanti e associazione dei due tipi di farmaci, si evince che il rischio di *stroke* nei pazienti con fibrillazione atriale è significativamente ridotto solo dall'utilizzo degli anticoagulanti, con

un rischio di sanguinamento più alto ma accettabile (0,1-0,6%/anno)<sup>52</sup> e dipendente dal valore di INR mantenuto<sup>14</sup>.

La riduzione del rischio di *stroke* nei pazienti con FA è del 19-22% per l'acido acetilsalicilico (ASA), e del 54-77%, a seconda degli studi per il Warfarin<sup>35,51</sup>. Inoltre, l'acido acetilsalicilico sembra prevenire solo gli eventi cerebrali meno invalidanti<sup>53</sup>.

L'associazione antiaggregante + anticoagulante non porta ulteriori benefici, ma aumenta il rischio di sanguinamento<sup>52</sup>, e deve essere considerata solo in caso di pazienti ischemici e recentemente rivascolarizzati per via percutanea<sup>50</sup>. La doppia antiaggregazione invece, in pazienti con controindicazioni agli anticoagulanti, riduce il rischio di eventi ischemici maggiori, a fronte di una maggior percentuale di sanguinamento<sup>54</sup>.

Il valore di INR da rispettare è compreso tra 2 e 3, a meno di altre indicazioni specifiche (ad es., protesi valvolari), perché un INR > 3 comporta un aumentato rischio di sanguinamento (se INR < 3: il rischio di sanguinamento è dell'1,4%, se INR > 3; questo valore passa a 3,7%). Altri fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento sono: un INR non controllato, un'emorragia recente, l'abuso di alcol, un'insufficienza renale o epatica<sup>55</sup>. Per quanto riguarda l'età, la questione è controversa: mediamente, nei *trials* il rischio di sanguinamento è del 1-4%; negli ultraottantenni, del 3-4%<sup>56</sup>, indicando una tendenza al maggior sanguinamento in questa popolazione.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, dopo un ictus ischemico o un TIA, anche non cardioembolico, è raccomandata l'assunzione di acido acetilsalicilico<sup>57</sup>. In pazienti con fibrillazione atriale (FA), la somministrazione di anticoagulanti orali riduce il rischio di recidiva dell'80%<sup>51,58</sup>, ma aumenta l'incidenza di emorragia intracranica<sup>58</sup>: non è comunque raccomandata negli ictus ischemici non cardioembolici<sup>59</sup>. D'altra parte, i pazienti con pregresso *stroke* cardioembolico hanno un rischio di recidiva del 10-12%/anno se trattati col solo antiaggregante<sup>59</sup>. È quindi fondamentale poter avere la certezza che un paziente con pregresso ictus sia libero da episodi aritmici prima di trattarlo con il solo antiaggregante.

## L'arringa finale: conclusioni

È stata ampiamente descritta dalla letteratura la frequente relazione degli eventi embolici con la fibrillazione atriale, così come il potenziale emboligeno

dell'aritmia stessa, specie se questa si manifesta in associazione a fattori di rischio tromboembolico.

I sistemi di monitoraggio non continuo per la detezione della fibrillazione atriale si sono dimostrati inadeguati a causa dei frequenti episodi di fibrillazione atriale asintomatica, che paiono essere numericamente almeno comparabili agli episodi sintomatici e che non vengono rilevati in maniera appropriata, se non con un monitoraggio continuo.

Un'accurata identificazione dei pazienti con fibrillazione atriale asintomatica è pertanto fondamentale per guidare una corretta anticoagulazione in coloro che hanno fattori di rischio tromboembolico.

Questa riflessione vale tanto per i pazienti con fibrillazione atriale nota, per evitare il rischio tromboembolico, quanto per i pazienti che già hanno sperimentato un evento embolico, per evitarne la recidiva.

Vi è quindi la necessità di studi che permettano di verificare l'opportunità di un'adeguata prevenzione, sia primaria sia secondaria, in quei pz in cui non è chiaro il ruolo della terapia anticoagulante: pazienti a rischio tromboembolico che sono da lungo tempo asintomatici dopo un episodio di FA e che desiderano interrompere la terapia anticoagulante, e pazienti che hanno già sperimentato un evento ischemico cerebrale a genesi ignota o dubbia. Questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a un monitoraggio continuo per la detezione dell'aritmie sopraventricolare, ed essere trattati profilatticamente in base al loro profilo di rischio e all'eventuale riscontro di aritmie.

## Bibliografia

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K *et al.* Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circ* 2008; 117: e25-e146.
2. Dharmoon MS, Sciacca RR, Rundek T *et al.* Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006; 66: 641-646.
3. Guercini F, Acciaresi M, Agnelli G *et al.* Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4): 549-554R. Sacco. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
4. Madden KP, Karanjia PN, Adams HP, and the TOAST investigators. Accuracy of the initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. *Neurology* 1995; 45: 1975-79.
5. Kannel W, Wolf PA, Benjamin EJ *et al.* Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation study (ATRIA). *JAMA* 2001; 285: 2370-75.
7. Heerings J, Van Der Kuip DA, Hofman A *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-953.
8. Sern H, Lim HS, Lip GY. Asymptomatic Atrial Fibrillation on de-

- vice interrogation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 891-893.
9. Fetsch T, Bauer P, Engberding R *et al.* Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385-94.
  10. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Nikam M *et al.* For the Atrial High Rate Trial Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: Incidence, progression and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 404-411.
  11. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR *et al.* Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by implantable monitoring device: Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 47-52.
  12. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek MP *et al.* Role of prophylactic anticoagulation for direct cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-855.
  13. Singer DE, Albers GW, Dalen JE *et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: S429-456.
  14. Reiffel J, Schwarzberg R, Murry M *et al.* Comparison of autotriggered memory Loop Recorders versus standard Loop Recorders versus 24-hour Holter monitors for arrhythmia detection. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1055-59.
  15. Strickberger S, Ip J, Saksena S *et al.* Relationships between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm* 2005; 2: 125-131.
  16. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
  17. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J *et al.* Symptomatic and asymptomatic Atrial Fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(2): 134-139.
  18. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM). *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
  19. Israel CW, Hugel B, Unterberg C *et al.* Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1121-28.
  20. Purerfellner H, Gillis AM, Holbrook R *et al.* Accuracy of atrial tachyarrhythmia detection in implantable devices with arrhythmia therapies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 983-992.
  21. Botto GL, Padeletti L, Santini M *et al.* Presence and Duration of Atrial Fibrillation Detected by Continuous Monitoring: Crucial Implications for the Risk of Thromboembolic Events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20(3): 241-248.
  22. Brignole M, Bellardine Black CL, Thomsen PE *et al.* Improved arrhythmia detection in Implantable Loop Recorder. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 928-934.
  23. Ziegler P, Koehler JL, Mehra R *et al.* Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1445-52.
  24. Sulfi S, Balami D, Sekhri N *et al.* Limited clinical utility of Holter monitoring in patients with palpitations or altered consciousness. *ANE* 2008; 13(1): 39-43.
  25. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20(II): 2670-74.
  26. Schoonderwoerd B, Smith MD, Pen L *et al.* New risks factors for atrial fibrillation: cause of "not-so-lone" atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 668-673.
  27. Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions. *Ana Kar Der* 2002; 2: 55-60.
  28. Vaziri SM, Larzon MG, Benjamin EJ *et al.* Echocardiographic predictors of non-rheumatic atrial fibrillation. The Framingham study. *Circulation* 1994; 89: 724-730.
  29. Wyse G. Anticoagulation in atrial fibrillation: a contemporary viewpoint. *Heart Rhythm* 2007; 4: 534-539.
  30. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ *et al.* Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham study. *Stroke* 1995; 26: 1527-30.
  31. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M *et al.* Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. *Stroke* 1996; 27: 1760-64.
  32. Flaker GC, Belew K, Beckman K *et al.* Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149: 657-663.
  33. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM *et al.* Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-187.
  34. Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB *et al.* Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation?. *European Heart Journal* 2008; 29: 915-922.
  35. Freeman W, Aguilar M. Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism. *Neurol Clin* 2008; 26: 1129-60.
  36. Tayal AH, Tian M, Kelly KM *et al.* Atrial Fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA and stroke. *Neurology* 2008; 71: 1696-701.
  37. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K *et al.* Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of Atrial Fibrillation and Flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647-51.
  38. Berthet K, Lavergne T, Cohen A *et al.* Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormality in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000; 31: 398-403.
  39. Schuchert A, Behrens G, Meinertz T. Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke. *PACE* 1999; 22: 1082-84.
  40. Capucci A, Santini M, Padeletti L *et al.* Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1913-20.
  41. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J *et al.* Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke. *Circulation* 2003; 107: 1614-19.
  42. Haft J, Teichholz LE. Echocardiographic and clinical risk factors for Atrial Fibrillation in Hypertensive patients with ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1348-51.
  43. Wolf P, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
  44. Andrews M, Nelson B. Atrial fibrillation. *Mount Sinai J of Medicine* 2006; 73: 482-492.
  45. Atrial Fibrillation Investigators (AFI). Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from 5 randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
  46. Hart R, Pearce L, McBride R *et al.* Factors associated with ischaemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999; 30: 1223-29.
  47. Gage BF, Waterman AD, Shannon W *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
  48. Wang TJ, Massaro JM, Levy D *et al.* A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049-56. FR
  49. Fang MC, Go AS, Chang Y *et al.* For the ATRIA Study Group. Comparison of Risk Stratification Schemes to Predict Thromboembolism in People With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 810-815.
  50. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm

Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354.

51. Lip G, Lim H. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6: 981-993.
52. Hart RG, Benavente O, McBride R *et al.* Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Int Med* 1999; 131: 492-501.
53. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-trombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2007; 146: 857-867.
54. The ACTIVE investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *Engl J Med* 2009; 360: 1-13.
55. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Major

bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 1999; 107: 414-424.

56. Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O *et al.* Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation. A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004; 126: 1938-45.
57. European Stroke Organisation Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Disease* 2008; 25: 457-507.
58. Flaherty M, Kissela B, Woo D *et al.* The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116-121.
59. Elkind MS. Anticoagulation for secondary prevention: another nail in the coffin? *Neurology* 2007; 6: 97-99.

## ABSTRACT

The stroke is the third cause of death and the main cause of disability in adults. 30% of ischaemic strokes are cryptogenic.

Atrial Fibrillation (AF) is a common disease, mainly among older patients (pts) (9% of people over 80). AF is an independent risk factor for stroke, and 15% of ischaemic strokes are due to AF (25% in older people).

The cardioembolic risk is determined by duration of AF and comorbidities: high risk pts are identified by risk score scales, in order to define who needs anticoagulation. Identification of pts with AF, symptomatic or not,

is mandatory to prevent thromboembolism. Thromboembolic complications of asymptomatic AF (half of episodes are asymptomatic) are similar to symptomatic. Accuracy of methods for AF detection is higher if the monitored period is long, in particular for detection of asymptomatic AF.

A careful identification of asymptomatic AF is mandatory to indicate the anticoagulation therapy in people with thromboembolic risk factor: in particular, pts with a previous stroke need to detect carefully potential arrhythmias in order to avoid relapses.