

La fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca più comune interessando 1-2% della popolazione generale. La prevalenza di FA aumenta con l'età coinvolgendo il 2-3% della popolazione dopo i 60 anni e l'8-10% dopo gli 80 anni. La prevalenza di FA è aumentata in modo esponenziale negli ultimi anni per il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con malattie croniche cardiovascolari (causa principale di FA).

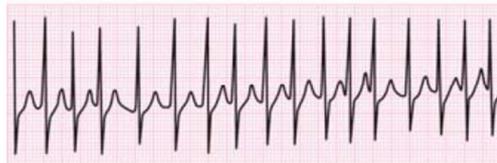
Atrial fibrillation

ECG shows absent P waves, irregular QRS complexes.

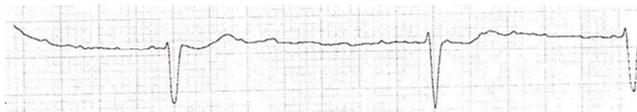
A chaotic, irregular atrial rhythm at 300-600bpm; the AV node responds intermittently, hence an irregular ventricular rate. Cardiac output drops by 10-20% as the ventricles aren't primed reliably by the atria. AF is common in the elderly ($\leq 9\%$). The main risk is embolic stroke. Warfarin reduces this to 1%/yr from 4%. So, do an ECG on everyone with an irregular pulse (± 24 h ECG if dizzy, faints, palpitations, etc.).



Atrial Fibrillation with normal ventricular response



Atrial fibrillation with a rapid ventricular response. Diagnosis is based on the totally irregular ventricular rhythm.



Atrial Fibrillation with slow ventricular response

E' caratterizzata dalla perdita delle funzioni di segna-passi del nodo senoatriale e da una attivazione elettrica rapida e caotica del tessuto atriale con frequenza media di 300-600 bpm. Il nodo atrioventricolare risponde in modo intermittente (fortunatamente, perché frequenze ventricolari di 300-600 bpm sono incompatibili con la sopravvivenza) determinando una risposta ventricolare irregolare con frequenze variabili: normali, aumentate o ridotte. All'ECG le onde P sono assenti mentre i QRS si susseguono in modo irregolare.

Quando la risposta ventricolare determina una frequenza nei limiti di norma, se pur irregolare, non vi è una compromissione emodinamica significativa. Viene solo a mancare il contributo della contrazione atriale al riempimento ventricolare diastoli che rappresenta solo il 10-20 del totale.

Quando invece la risposta ventricolare è accelerata si sviluppano alterazioni emodinamiche soprattutto legate al ridotto tempo di riempimento ventricolare in diastole con conseguente riduzione della gittata cardiaca e scompenso cardiaco acuto o subacuto. In questi casi la priorità è ristabilire la frequenza di risposta ventricolare. Quando invece la risposta ventricolare è rallentata si può sviluppare una bradiaritmia che può determinare riduzione della pressione di perfusione cerebrale e sincope (possibile indicazione all'impianto di pacemaker).

La mancata contrazione efficace dell'atrio può determinare stasi ematica con formazione di trombi e possibile embolismo arterioso. La FA è la causa principale di ictus cerebrale. Prioritaria è la terapia anticoagulante preventiva. La FA può essere sintomatica

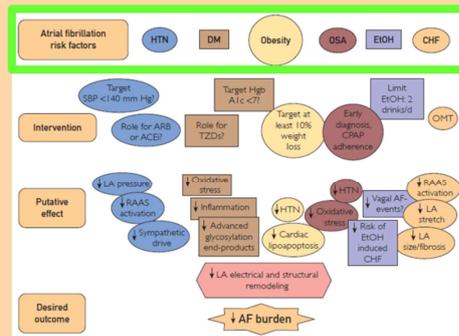
(palpitazioni, scompenso cardiaco, ictus cerebri) o asintomatica. Può essere parossistica (ritorno spontaneo al ritmo sinusale), persistente (di recente insorgenza senza ritorno spontaneo al ritmo sinusale ma con intervento farmacologico e cardioversione elettrica) o permanente. E' fondamentale eseguire ECG, eventualmente di 24h secondo Holter, in caso di rilievo occasionale di polso aritmico, palpitazioni, sincope o presincope.

Atrial fibrillation

Causes Heart failure/ischaemia; hypertension; MI (seen in 22%);⁴⁸ PE; mitral valve disease; pneumonia; hyperthyroidism; caffeine; alcohol; post-op; K⁺; Mg²⁺.⁴⁹ **Rare causes:** Cardiomyopathy; constrictive pericarditis; sick sinus syndrome; lung ca.; atrial myxoma; endocarditis; haemochromatosis; sarcoid. 'Lone' AF means no cause found.

- Atrial fibrillation (AF) is an established and growing global epidemic.
- Several risk factors for AF have been identified, and risk reduction is possible through modification of these factors.
- The chief strategies for AF treatment—rate control and rhythm control—are both viable and have different advantages and disadvantages.
- Prevention of stroke and systemic embolism, a major aspect of AF treatment, is evolving in the form of new anticoagulant agents and left atrial exclusion techniques.
- Sinus rhythm maintenance may be accomplished through the use of antiarrhythmic drugs and/or ablative techniques.
- Rhythm control via ablation for AF, most often in the form of pulmonary vein isolation, is constantly improving and now includes procedures that are catheter-based, operative, or hybrid.

Mayo Clin Proc. 2016;91(12):1778-1810



Atrial fibrillation risk factor modification and its putative effects. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF = atrial fibrillation; ARB = angiotensin receptor blocker; CHF = congestive heart failure; CPAP = continuous positive airway pressure; DM = diabetes mellitus; ETOH = ethyl alcohol consumption; Hgb A1c = hemoglobin A_{1c}; HTN = hypertension; LA = left atrium; OMT = optimal medical therapy; OSA = obstructive sleep apnea; SBP = systolic blood pressure; TZD = thiazolidinedione; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system.

La FA può svilupparsi senza causa apparente ("lone FA") in totale assenza di fattori di rischio cardiovascolari o endocrino-metabolici.

Nella maggior parte dei casi è presente un'alterazione strutturale cardiaca come cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, cardiomiopatie e valvulopatie. La valvulopatia mitralica merita una valutazione separata in quanto è quasi sempre associata a FA per la dilatazione atriale costantemente associata a stenosi e/o insufficienza mitralica.

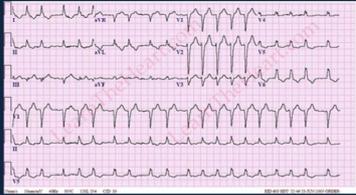
Diabete mellito, sindrome metabolica, obesità, sindrome da apnea notturna (OSAS), assunzione di alcool e, soprattutto, ipertiroidismo sono fattori di rischio sistemici di FA.

Esiste un rapporto biunivoco tra FA e flogosi sistemica. La presenza di FA determina una attivazione della flogosi sistemica che può contribuire ad uno stato trombofilico che ulteriormente aumenta il rischio tromboembolico. Condizioni flogistiche acute quali per esempio sepsi ed infezioni intercorrenti (per es. polmoniti) sono associate a maggior rischio acuto di FA.

Progression over several decades of mid-systolic click to pansystolic murmur

A **70 year old** man presents with exertional **dyspnea** and **palpitations** for 2 months. He was diagnosed with **mitral valve prolapse at the age of 35 years**, for which no interventions were performed. He defaulted on followup many years ago. His medical history is otherwise unremarkable.

Select Relevant Investigations

- Echocardiography (+)**
There is moderate mitral regurgitation, while the mitral valve is moderately myxomatous and shows holosystolic prolapse. to Left atrial dilatation. The left ventricle is dilated, although left ventricular function is good, with an ejection fraction of 56%.
- Chest X ray (+)**
The chest x-ray is significant for cardiomegaly.
- ECG (+)**


The ECG is positive for **atrial fibrillation** and a **left bundle-branch block**.

Afebrile
Not pale

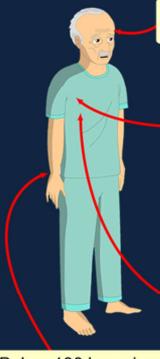
Heart:
Apex: 6th ICS, Anterior axillary line
Heaving in nature
Soft S1, normal S2
Heart rate: 120 bpm
Pansystolic murmur best heard at apex radiating to axilla

Lungs: clear
Abdomen: no abnormalities

Pulse: 100 bpm, irregular
BP: 130/90 mmHg

Select Relevant Management

- Endocarditis Prophylaxis (-)
- **Anticoagulation (+)**
- **Mitral Valve replacement (+)**
- Diuretics (-)



Presento due casi clinici che descrivono la relazione tra valvulopatia mitralica ed FA.

Caso clinico 1: PROGRESSIONE NELL'ARCO DI ALCUNI DECENNI DI CLICK MESOSISTOLICO A SOFFIO PANSISTOLICO

Un uomo di 70 anni ha avuto diagnosi di prolasso della valvola mitrale a 35 anni per il quale non è stato fatto alcun intervento o monitoraggio. Da due mesi accusa dispnea da sforzo e palpitazioni. L'esame obiettivo evidenzia spostamento dell'itmo cardiaco, riduzione del primo tono, soffio olostolico meglio udibile all'apice cardiaco ed irradiato all'ascella. Polso tachicardico e aritmico. L'ecocardiogramma mostra moderato rigurgito mitralico, lembi valvolari moderatamente mixomatosi e prolasso valvolare olostolico. Ingrandimento atriale sinistro con dilatazione del ventricolo di sinistra ma buona frazione di eiezione del 56%. Cardiomegalia all'Rx del torace. Fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare (frequenza media 120 bpm: 6 onde R in un intervallo di 3 sec, 15 quadrati grandi, moltiplicato per 20) e blocco di branca sinistra all'ECG.

Il paziente mostra un'evoluzione del prolasso della mitrale diagnosticato in età giovanile verso una insufficienza valvolare di media gravità che ha determinato dilatazione del ventricolo con conservata frazione di eiezione senza segni di scompenso cardiaco. La dilatazione atriale ha verosimilmente determinato una fibrillazione atriale permanente. Il blocco di branca sinistra è verosimilmente secondario alla dilatazione ventricolare. La sintomatologia del paziente è condizionata soprattutto alla fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare.

Le priorità terapeutiche di questo paziente sono:

Controllo della frequenza della risposta ventricolare con farmaci che rallentano la conduzione atrio-ventricolare senza compromettere la contrattilità miocardica. Questo consentirà un miglior riempimento ventricolare.

Terapia anticoagulante per la prevenzione del tromboembolismo arterioso e dell'ictus cerebrale. Nella FA esiste una predisposizione alla formazione di trombi in atrio sinistro con possibilità di embolizzazione sistemica che più frequentemente provoca ictus cerebrale (ma anche infarto mesenterico, renale, ecc.). La FA è la causa più frequente di ictus per embolizzazione cardiogena (che può però presentarsi anche in altre condizioni come infarto del miocardio, la pervietà del forame ovale, ecc.). Quindi introduciamo l'anticoagulante.

Trattamento della valvulopatia mitralica mediante sostituzione chirurgica.

La terapia diuretica e la profilassi antibiotica per l'endocardite batterica per il momento non sono necessarie.

Quindi la valvulopatia mitralica è una situazione temibile che porta quasi inevitabilmente a FA e progredisce verso lo scompenso cardiaco se non trattata.

Diagnosis and reasoning

The clinical findings in this patient are suggestive of **chronic mitral regurgitation** (MR) complicated by **atrial fibrillation**.

The echocardiogram confirms this diagnosis by demonstrating the presence of moderate MR associated with left ventricular dilation, although left ventricular function appears to be well preserved. The underlying etiology is most likely his previous mitral valve prolapse.

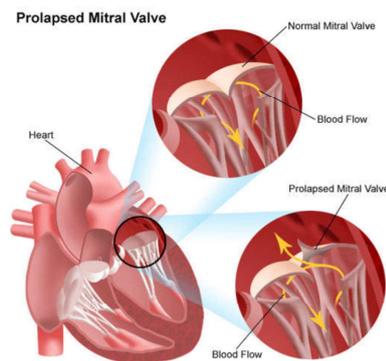
The chest x-ray shows cardiomegaly only, while the ECG shows atrial fibrillation - which is most likely secondary to left atrial dilatation.

As left ventricular function is preserved and no contra-indicatory comorbidities are present, he is a suitable candidate for **mitral valve replacement** (MVR). In addition **anticoagulation** should be considered in view of his atrial fibrillation.

Current guidelines do not recommend **endocarditis prophylaxis** in these patients. **Diuretic** therapy would have been indicated if he was in heart failure.

Mitral valve prolapse is the most common valvular abnormality (prevalence: ~5%). Occurs alone or with: ASD, patent ductus arteriosus, cardiomyopathy, Turner's syndrome, Marfan's syndrome, osteogenesis imperfecta, pseudoxanthoma elasticum, WPW (p120). *Symptoms:* Asymptomatic—or atypical chest pain and palpitations. Some patients have symptoms of autonomic dysfunction (anxiety, panic attack, syncope). *Signs:* Mid-systolic click and/or a late systolic murmur. *Complications:* Mitral regurgitation, cerebral emboli, arrhythmias, sudden death. *Tests:* Echocardiography is diagnostic. ECG may show inferior T wave inversion. *Rx:* β -blockers may help palpitations and chest pain. In case of severe mitral regurgitation, surgery is needed.

With mitral regurgitation due to mitral valve prolapse, AF may develop in nearly 44%



Sindrome da prolasso della mitrale

La sindrome da prolasso della mitrale è una valvulopatia molto frequente, anche nella popolazione giovanile.

La valvola mitralica è costituita in maniera complessa, per sostenere un'elevata pressione, da fibre tendinee, muscoli papillari. Ciascun lembo della valvola bicuspidè è sostenuto da corde tendinee, ma a volte un lembo può non essere ben sostenuto per cui si ha il prolasso di una piccola porzione. Il prolasso della mitrale è generalmente asintomatico. All'esame obiettivo si può apprezzare un **click mesosistolico** ed eventualmente un **soffio telesistolico**. Può essere asintomatica per molto tempo o per sempre limitando le proprie manifestazioni cliniche al click mesosistolico. Può anche però progredire in insufficienza valvolare mitralica. Altre complicanze comprendono: fibrillazione atriale, endocardite infettiva ed embolismo arterioso. La prevalenza della sindrome da prolasso della mitrale era un tempo sovrastimata. Oggi con la maggior accuratezza dell'esame ecocardiografico la prevalenza risulta essere di circa il 3-5% della popolazione.

60-70%

Mitral regurgitation *Causes:* Functional (LV dilatation); annular calcification (elderly); rheumatic fever, infective endocarditis, mitral valve prolapse, ruptured chordae tendinae; papillary muscle dysfunction/rupture; connective tissue disorders (Ehlers-Danlos, Marfan's); cardiomyopathy; congenital (may be associated with other defects, eg ASD, AV canal); appetite suppressants (eg fenfluramine, phentermine).

Symptoms: Dyspnoea; fatigue; palpitations; infective endocarditis. *Signs:* AF; displaced, hyperdynamic apex; RV heave; soft S₁; split S₂; loud P₂ (pulmonary hypertension) pansystolic murmur at apex radiating to axilla. *Severity:* The more severe, the larger the left ventricle.

Tests: *ECG:* AF ± P-mitral if in sinus rhythm (may mean left atrial size); LVH. *CXR:* big LA & LV; mitral valve calcification; pulmonary oedema.

Echocardiogram to assess LV function and aetiology (trans-oesophageal to assess severity and suitability for repair rather than replacement). *Doppler echo* to assess size and site of regurgitant jet. *Cardiac catheterization* to confirm diagnosis, exclude other valve disease, assess coronary artery disease.

Management: Control rate if fast AF. Anticoagulate if: AF; history of embolism; prosthetic valve; additional mitral stenosis. Diuretics improve symptoms. Surgery for deteriorating symptoms; aim to repair or replace the valve before LV irreversibly impaired. SBE/IE prophylaxis for GI/GU infected procedures.

Cause di insufficiencia mitralica

Più del 50% dei casi di insufficiencia mitralica è dovuto a una progressione di un prolasso mitralico.

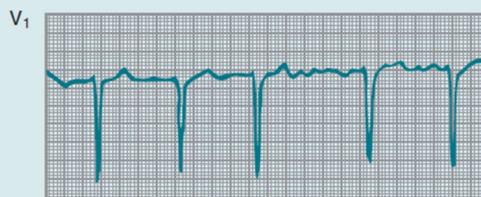
Altre cause di insufficiencia mitralica comprendono l'*endocardite infettiva*, la *febbre reumatica*, la *rottura di muscolo papillare in corso di infarto miocardico acuto*.

Palpitations and shortness of breath

A 26-year-old woman originally from South America presents to the ER complaining of **sudden onset of palpitations** and **severe shortness of breath** and coughing. She reports that she has experienced several episodes of palpitations in the past, often lasting a day or two, but never with dyspnea like this. She has a **history of rheumatic fever** at the age of 14 years. She is now **20 weeks pregnant** with her first child and takes prenatal vitamins. She denies use of any other medications, tobacco, alcohol, or illicit drugs. On examination, her **heart rate is between 110 and 130 bpm** and is **irregularly irregular**, with blood pressure of 92/65 mm Hg, respiratory rate of **24 breaths per minute**, and oxygen saturation of 94% on room air. She appears uncomfortable, with labored respirations. She is **coughing**, producing scant amounts of **frothy sputum with a pinkish tint**. She has **ruddy cheeks** and a normal jugular venous pressure. She has bilateral inspiratory crackles in the lower lung fields. On cardiac examination, her heart rhythm is irregularly irregular with a **loud S1** and low pitched **diastolic murmur at the apex**. Her apical impulse is nondisplaced. Her uterine fundus is palpable at the umbilicus, and she has no peripheral edema. An ECG is obtained (Figure).

What is the most likely diagnosis? Atrial fibrillation caused by mitral stenosis.

What is your next step? Cardiac rate control with beta-blockers.



CFIM n° 3

Caso clinico 2: **PALPITAZIONI E DISPNEA**

Signora giovane di 26 anni immigrata molti anni fa dal Sud America, improvvisamente accusa **palpitazioni, dispnea severa e tosse. Aveva accusato** palpitazioni di breve durata anche in passato. Riferisce una storia di febbre reumatica a 14 anni. Ora sta entrando nella ventiseiesima settimana della sua prima gravidanza e accusa dispnea severa a palpitazioni. All'esame obiettivo è tachiaritmica, tachipnoica, satura 94% in aria ambiente è dispnoica, ha tosse produttiva con escreato schiumoso e rosato. La facies è caratterizzata da pallore del volto con pomelli arrossati (rubeosi malare) e cianotici. All'auscultazione sono apprezzabili rantoli crepitanti alle basi polmonari, primo tono cardiaco aumentato di intensità e soffio meso-diastolico all'apice cardiaco. Non altri segni di scompenso cardiaco (non turgore giugulare, non edemi declivi). Fondo uterino palpabile all'ombelicale trasversa. L'ECG mostra fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare.

La dignosi probabile è fibrillazione atriale causata da stenosi mitralica quale esito di malattia reumatica in età giovanile. Il circolo iperdinamico associato alla gravidanza ha slentizzato il quadro emodinamico.

Il primo obiettivo terapeutico consiste nel controllo della frequenza cardiaca con beta-bloccanti farmaci sicuri in gravidanza. Una terapia con beta-bloccanti non aumenta il rischio di malformazioni nel feto anche nel primo trimestre di gravidanza.

Rheumatic fever

This systemic infection is still common in developing countries but increasingly rare in the West. Peak incidence: 5-15yrs. Tends to recur unless prevented. Pharyngeal infection with Lancefield group A β -haemolytic streptococci triggers rheumatic fever 2-4wks later, in the susceptible 2% of the population. An antibody to the carbohydrate cell wall of the streptococcus cross-reacts with valve tissue (antigenic mimicry) and may cause permanent damage to the heart valves.

Management • Benzylpenicillin 0.6-1.2g iv stat, then penicillin V 250-500mg 4 times daily po for 10 days (if allergic to penicillin, give erythromycin or azithromycin for 10 days).

Secondary prophylaxis Penicillin V 250mg/12h po. Alternatives: sulfadiazine 1g daily (0.5g if <30kg) or erythromycin 250mg twice daily (if penicillin allergic). **Duration:** If carditis+persistent valvular disease, continue at least until age of 40 (sometimes lifelong). If carditis but no valvular disease, continue for 10 yrs. If there is no carditis, 5 yrs prophylaxis (until age of 21) is sufficient.

Prognosis 60% with carditis develop chronic rheumatic heart disease. This correlates with the severity of the carditis.⁹⁵ Acute attacks last an average of 3 months. Recurrence may be precipitated by further streptococcal infections, pregnancy, or use of the Pill. Cardiac sequelae affect mitral (70%), aortic (40%), tricuspid (10%), and pulmonary (2%) valves. Incompetent lesions develop during the attack, stenoses years later.

Malattia reumatica

E' una malattia ancora frequente nei paesi in via di sviluppo, soprattutto nei bambini e adolescenti. La **malattia reumatica** inizia con una faringite da streptococco beta-emolitico di tipo A. Se non è trattata adeguatamente con terapia antibiotica (penicillina, amoxicillina, se allergici alle penicilline somministrare macrolidi) dopo 2-4 settimane si può sviluppare la cosiddetta **febbre reumatica** che è una malattia sistemica, anche se colpisce prevalentemente il cuore. Il meccanismo è autoimmune perché gli anticorpi contro la parete polisaccaridica dello streptococco hanno una cross-reazione con il tessuto valvolare cardiaco. Quindi c'è una fase acuta, riacutizzazioni dopo anni e poi cronicità.

Diagnosis Use the revised Jones criteria (may be over-rigorous). There must be evidence of recent strep infection plus 2 major criteria, or 1 major + 2 minor.

Evidence of group A β -haemolytic streptococcal infection:

- Positive throat culture (but this is usually negative by the time symptoms of rheumatic fever appear)
- Rapid streptococcal antigen test +ve
- Elevated or rising streptococcal antibody titre (eg ASO or DNase B titre) **Ab anti-streptolysin O**
Ab anti-DNase B
- Recent scarlet fever

Major criteria:

- Carditis: Tachycardia, murmurs (mitral or aortic regurgitation, Carey Coombs' murmur, p44), pericardial rub, ccf, cardiomegaly, conduction defects (45-70%). An apical systolic murmur may be the only sign.⁸⁴
- Arthritis: A migratory, 'flitting' polyarthritis; usually affects larger joints (75%).
- Subcutaneous nodules: Small, mobile, painless nodules on extensor surfaces of joints and spine (2-20%).
- Erythema marginatum: (fig 1) Geographical-type rash with red, raised edges and clear centre; occurs mainly on trunk, thighs and arms in 2-10% (p564).
- Sydenham's chorea (St Vitus' dance): Occurs late in 10%. Unilateral or bilateral involuntary semi-purposeful movements. May be preceded by emotional lability and uncharacteristic behaviour.



Minor criteria:

- Fever
- Raised ESR or CRP
- Arthralgia (but not if arthritis is one of the major criteria)
- Prolonged PR interval (but not if carditis is major criterion)
- Previous rheumatic fever

Nella fase acuta ci può essere degenerazione acuta delle valvole cardiache, soprattutto mitrale e aortica, con sviluppo di insufficienze valvolari, nella fase cronica si sviluppa fibrosi valvolare con progressione verso la stenosi. La febbre reumatica è la causa principale di stenosi mitralica in età giovanile-adulta e una causa importante di stenosi aortica.

La diagnosi si basa sull'evidenza di infezione (positività dell'**esame culturale** su tampone faringeo o positività della **sierologia**: titolo antistreptolisinico, anticorpi anti-streptolisina O e anticorpi anti-DNasi B. Oltre all'interessamento cardiaco vi possono essere manifestazioni articolari (artrite migrante delle grosse articolazioni), cutanee (eritema marginato) e del SNC (corea di Sydenham). Il trattamento definitivo della stenosi mitralica è la sostituzione valvolare chirurgica. Può essere eseguita dilatazione non invasiva.

Mitral stenosis *Causes:* Rheumatic, congenital, mucopolysaccharidoses, endocardial fibroelastosis, malignant carcinoid (p278; rare), prosthetic valve.

Presentation: Normal mitral valve orifice area is $\sim 4-6\text{cm}^2$. Symptoms usually begin when the orifice becomes $< 2\text{cm}^2$: dyspnoea; fatigue; palpitations; chest pain; systemic emboli; haemoptysis; chronic bronchitis-like picture \pm complications (below).

Signs: Malar flush on cheeks (due to \downarrow cardiac output); low-volume pulse; AF common; tapping, non-displaced, apex beat (palpable S_1). On auscultation: loud S_1 ; opening snap (pliable valve); rumbling mid-diastolic murmur (heard best in expiration, with patient on left side). Graham Steell murmur (p44) may occur. *Severity:* The more severe the stenosis, the longer the diastolic murmur, and the closer the opening snap is to S_2 .

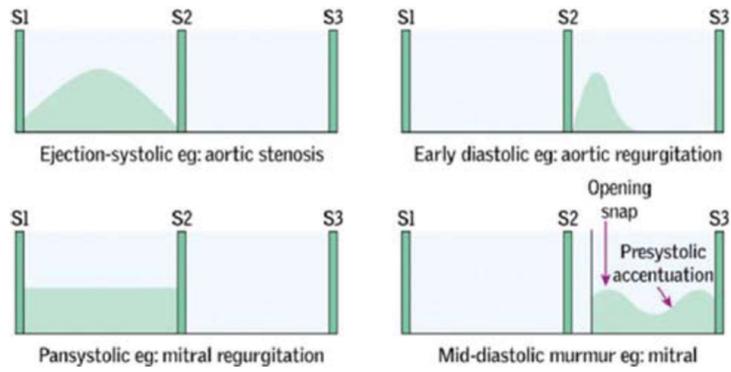
Tests: ECG: AF; P-mitrale if in sinus rhythm; RVH; progressive RAD. CXR: left atrial enlargement (double shadow in right cardiac silhouette); pulmonary oedema; mitral valve calcification. Echocardiography is diagnostic. Significant stenosis exists if the valve orifice is $< 1\text{cm}^2/\text{m}^2$ body surface area. Indications for cardiac catheterization: previous valvotomy; signs of other valve disease; angina; severe pulmonary hypertension; calcified mitral valve.

Management: If in AF, rate control (p124) is crucial; anticoagulate with warfarin (p345). Diuretics \downarrow preload and pulmonary venous congestion. If this fails to control symptoms, balloon valvuloplasty (if pliable, non-calcified valve), open mitral valvotomy or valve replacement. SBE/IE prophylaxis for GI/GU infected procedures (p144). Oral penicillin as prophylaxis against recurrent rheumatic fever (p136).

Complications: Pulmonary hypertension, emboli, pressure from large LA on local structures, eg hoarseness (recurrent laryngeal nerve), dysphagia (oesophagus), bronchial obstruction; infective endocarditis (rare).

Gli esiti di malattia reumatica rappresentano la causa più frequente di stenosi mitralica.

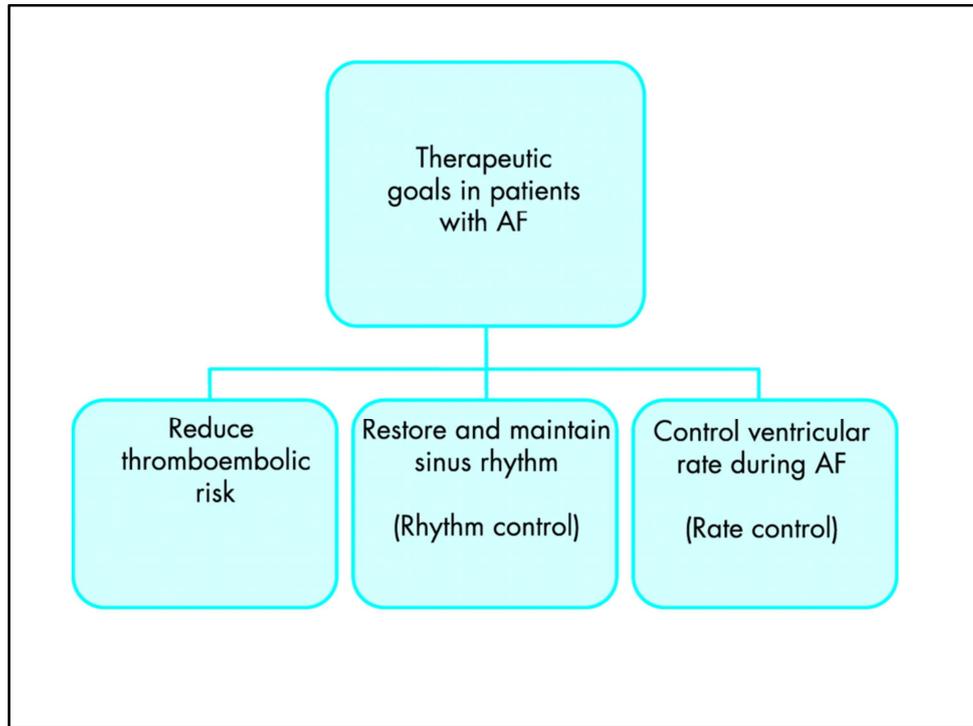
Cardiac murmurs



Area where loudest Though an unreliable sign, mitral murmurs tend to be loudest over the apex, in contrast to the area of greatest intensity from lesions of the aortic (right 2nd intercostal space), pulmonary (left 2nd intercostal space) and tricuspid (lower left sternal edge) valves.

Radiation The ESM of aortic stenosis classically radiates to the carotids, in contrast to the PSM of mitral regurgitation, which radiates to the axilla.

Soffi cardiaci



OBIETTIVI DELLA TERAPIA DELLA FA

- Prevenzione dell'ictus tromboembolico con terapia anticoagulante.
- Controllo della frequenza cardiaca.
- Eventuale ripristino del ritmo sinusale.

ATRIAL FIBRILLATION: CLASSIFICATION

General classification — Historically, the terms “acute” and “chronic” atrial fibrillation (AF) were used to describe the temporal nature of a patient’s AF. These two terms have been replaced with the following classification schema provided in the 2014 American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society guidelines on AF management:

Paroxysmal (ie, self-terminating or intermittent) AF – Paroxysmal AF is defined as AF that **terminates spontaneously or with intervention within seven days of onset**. Episodes may recur with variable frequency.

Persistent AF – Persistent AF is defined as AF that **fails to self-terminate within seven days**. Episodes often require **pharmacologic or electrical cardioversion to restore sinus rhythm**. While a patient who has had persistent AF can have later episodes of paroxysmal AF, AF is generally considered a progressive disease.

Long-standing persistent AF – AF that has lasted for **more than 12 months**.

Permanent AF – “Permanent AF” is a term used to identify **individuals with persistent atrial fibrillation where a joint decision by the patient and clinician has been made to no longer pursue a rhythm control strategy**.

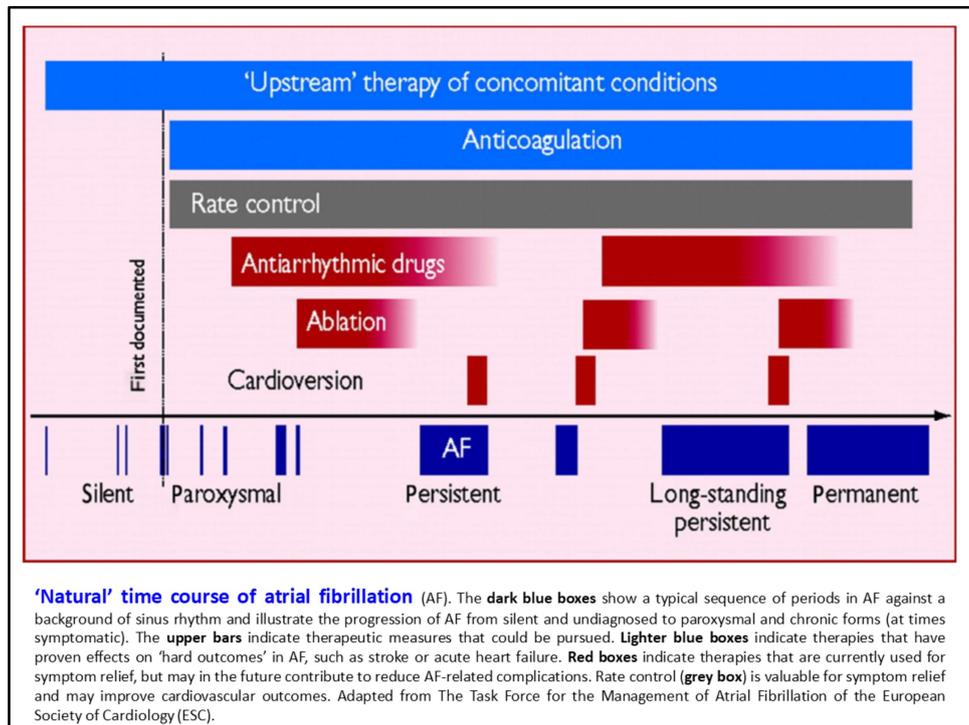
While AF typically progresses from paroxysmal to persistent states, patients can present with both types throughout their lives. Additionally, this classification applies to recurrent episodes of AF that last more than 30 seconds and that are unrelated to a reversible cause. If the AF is secondary to cardiac surgery, pericarditis, myocardial infarction (MI), hyperthyroidism, pulmonary embolism, pulmonary disease, or other reversible causes, therapy is directed toward the underlying disease as well as the AF.

Lone AF — The term “lone AF” is less often used than in the past. We and others do not think that the use of the term improves the understanding of the mechanism of AF or the care of the patient. Lone AF has generally referred to patients with paroxysmal, persistent, or permanent AF who have **no structural heart disease**. It has primarily been applied to patients ≤60 years of age and identifies a group of individuals at lowest risk of complications associated with AF, including embolization. By definition, such patients have a CHA2DS2-VASc score of “0”.

Subclinical AF — Subclinical AF, which is a term that is used uncommonly by cardiologists who specialize in arrhythmias, is defined as AF detected (with any monitoring technique) in **asymptomatic individuals** without a prior diagnosis and often in the context of **long-term ambulatory cardiac monitoring** from implantable devices. Most of these individuals will have paroxysmal AF. This issue is discussed in detail elsewhere.

CLASSIFICAZIONE DELLA FA

La FA può essere sintomatica (palpitazioni, scompenso cardiaco, ictus cerebri) o asintomatica. E' fondamentale eseguire ECG, eventualmente di 24h secondo Holter, in caso di rilievo occasionale di polso aritmico, palpitazioni, sincopi o presincopi. La FA può essere **parossistica** (ritorno spontaneo al ritmo sinusale entro 7 giorni), **persistente** (di recente insorgenza senza ritorno spontaneo al ritmo sinusale entro 7 giorni ma suscettibile al ripristino del ritmo sinusale mediante cardioversione farmacologica o cardioversione elettrica) o **permanente** (non si ritiene sia indicato il ripristino del ritmo sinusale per cui si accetta la presenza permanente di FA). La FA può svilupparsi senza causa apparente (“lone FA”) in totale assenza di fattori di rischio cardiovascolari o endocrino-metabolici.



STORIA NATURALE DELLA FA

Episodi dapprima di breve durata con ripristino spontaneo del ritmo sinusale che rimangono inavvertiti dal paziente vengono definiti **silenti** e solo occasionalmente la FA viene diagnosticata in questo stadio grazie ad holter o visita medica attuata per un breve episodio di palpitazione. Questo avviene quindi prima della diagnosi, con episodi silenti. Quando invece viene diagnosticato, con paziente che sente la palpitazione e si reca al PS viene definita **parossistica**, ossia una FA che si auto-risolve in circa una settimana oppure si definisce **persistente** quando si risolve con farmaci o con cardioversione elettrica ma che però è spesso destinata a ripresentarsi. Quando si ripresenta e resiste ai farmaci e alla cardioversione allora viene definita **permanente**.

ATRIAL FIBRILLATION: TREATMENT ISSUES

Healthcare providers are presented with two broad types of patients with atrial fibrillation (AF): those with newly diagnosed AF and those who have been previously diagnosed and managed. Care of the former includes decisions regarding the need for anticoagulation and the choice between rate or rhythm control strategies. For patients with established diagnosis, periodic assessment of the adequacy of treatment is necessary.

New onset AF — Most patients with new onset (ie, first detected or diagnosed) AF present with symptoms related to the arrhythmia. Except for embolization, the symptoms associated with new onset AF are primarily due to a rapid ventricular response. Thus, many patients have dramatic improvement in their sense of well-being when the ventricular rate is slowed. There are two broad management issues that must be addressed early in patients with new onset AF: the prevention of systemic embolization and the choice between a rhythm or rate control strategy, both of which may improve symptoms.

Prevention of systemic embolization — Every patient with AF should be evaluated for the need of antithrombotic therapy to prevent systemic embolization even for the first AF episode. This is accomplished by use of the **CHA2DS2-VASc score**. Patients who require antithrombotic therapy include those in whom cardioversion (whether electrically or pharmacologically) to sinus rhythm is being considered (regardless of the CHA2DS2-VASc score or method of cardioversion [electrical or pharmacologic]) and those who meet criteria for long-term anticoagulation. **All patients whose risk of embolization exceeds the risk of bleeding are candidates for long-term antithrombotic therapy.**

Rate versus rhythm control — Most patients who present with AF will require slowing of the ventricular rate to improve symptoms. Once ventricular rate control is achieved, a decision regarding the long-term management (rhythm versus rate control) of AF should be made.

A **rhythm control strategy** uses either **antiarrhythmic drug** therapy, percutaneous catheter **ablation**, and/or a surgical procedure. **Electrical cardioversion** may be necessary to restore sinus rhythm. Antiarrhythmic medications are generally started before cardioversion and continued to maintain sinus rhythm (in the event of AF recurrence). **Antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm in patients with atrial fibrillation:** compared to placebo, amiodarone, sotalol, dofetilide, dronedarone, flecainide, and propafenone are effective for the maintenance of sinus rhythm. **Amiodarone** is consistently more effective than the other antiarrhythmic drugs. Beta blockers are modestly effective in maintaining sinus rhythm and can be tried first in selected patients, such as those without structural heart disease who are concerned about proarrhythmia.

A **rate control strategy** generally uses drugs that slow conduction across the atrioventricular (AV) node, such as **beta blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, or digoxin**.

Data suggest that rhythm and rate control strategies are associated with similar rates of mortality and serious morbidity, such as embolic risk. However, there are several reasons why pursuing a rhythm-control strategy would be preferred, including symptom improvement, younger patient age, and irreversible structural and electrical remodeling that can occur with longstanding persistent AF.

The **decision to adopt a rhythm or rate control strategy** is often dictated by the (1) presence of symptoms associated with atrial fibrillation and/or (2) development of left ventricular systolic dysfunction thought secondary to the arrhythmia. Some patients with new onset AF who report being asymptomatic may have some subtle symptoms such as fatigue, especially when palpitations are not a prominent component of the presentation. These more subtle symptoms are sometimes only realized after restoration of sinus rhythm, which is why many physicians will at least offer a rhythm control approach to new onset AF patients.

Paroxysmal, persistent, longstanding persistent, or permanent AF — Patients with paroxysmal, persistent, longstanding persistent, or permanent AF will need periodic care as well as occasional urgent evaluation during the natural history of their disease.

Ripristino del ritmo sinusale.

Esistono fondamentalmente tre approcci:

1. cardioversione elettrica

2. **cardioversione farmacologica** (per es. con amiodarone). La cardioversione elettrica può essere somministrata entro 48h ore dall'inizio dell'evento, presupponendo che non si siano ancora sviluppati trombi atriali. Passate le 48h il paziente deve essere prima sottoposto a piena anticoagulazione per tre settimane. In ogni caso per controllare la presenza di trombi in atrio sinistro e poter procedere alla cardioversione si fa un ecocardiografia transesofagea di controllo. Quando si attua una cardioversione elettrica o farmacologica si cerca successivamente di mantenere con farmaci il ritmo sinusale. L'amiodarone è di gran lunga il più efficace ma ha una certa tossicità (pneumopatia interstiziale diffusa e fibrosi polmonare, iper- ed ipo-tiroidismo, epatopatia e neuropatie periferiche). In alternativa possono essere usati sotalolo o flecainide.

3. interventi di **ablazione transcatetere**, sezionando alcune vie di conduzione a livello atriale si possono impedire i meccanismi di rientro che sostengono la FA ottenendo così il ripristino del ritmo sinusale. Questi interventi elettrofisiologici sono sempre più diffusi ed efficaci.

Scelta terapeutica tra controllo della frequenza (FA permanente) confrontata con controllo del ritmo

Molti pazienti necessitano di farmaci per controllare una frequenza ventricolare elevata.

Si tratta di farmaci che rallentano la conduzione atrioventricolare come beta-bloccanti, calcio-antagonisti non-diidropiridinici o digossina. Nelle situazioni di FA persistente, una volta ottenuto un buon controllo della frequenza ventricolare, si pone il problema di scegliere una strategia di controllo del ritmo intervenendo con interventi eventualmente ripetuti di cardioversione oppure scegliere di limitarsi ad un controllo della frequenza accettando la condizione di FA permanente. Studi clinici e metanalisi indicano che le due strategie di controllo farmacologico della frequenza (per es. beta-bloccanti) nella FA permanente o di controllo del ritmo con frequenti cardioversioni ed assunzione cronica di farmaci per il mantenimento del ritmo sinusale (per es. amiodarone) sono associate alla stessa mortalità ed incidenza di eventi embolici. Una strategia di controllo del ritmo sarà preferibile nella fase iniziale della storia naturale della FA, nei pazienti più giovani o in presenza di sintomi legati all'aritmia. Naturalmente la terapia anticoagulante sarà applicata ad entrambe le strategie terapeutiche.

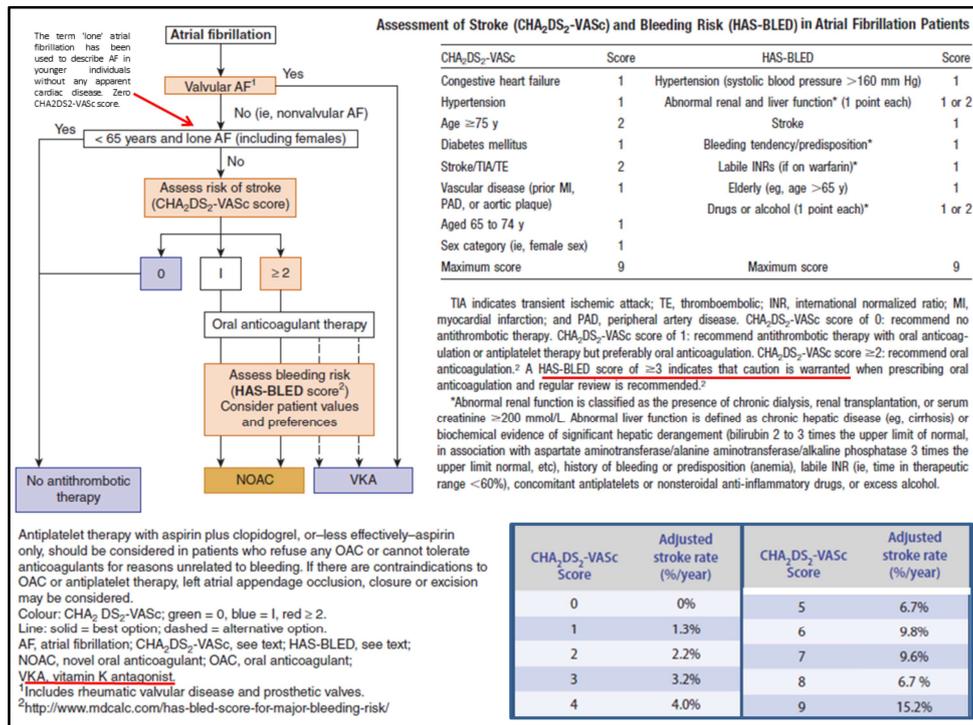
Acute AF (≤48h)

If *very ill* or *haemodynamically unstable*: ►► O₂ ►► U&E ►► Emergency cardioversion; if unavailable try IV amiodarone. Do not delay treatment in order to start anticoagulation. Treat associated illnesses (eg MI, pneumonia). Control ventricular rate: 1st-line verapamil (40-120mg/8h PO) or bisoprolol (2.5-5.0mg/d PO). 2nd-line: digoxin or amiodarone. Start full anticoagulation with LMWH, to keep options open for cardioversion even if the 48h time limit is running out.⁵⁰ If the 48h period has elapsed, cardioversion is OK if transoesophageal echo thrombus-free. ←

Cardioversion regimen: ►► O₂ ►► ITU/CCU ►► GA or IV sedation, monophasic ►► 200J ►► 360J ►► 360J (biphasic; 200J). Relapses back into AF are common. Drug cardioversion is often preferred: amiodarone IV (5mg/kg over 1h then ~900mg over 24h via a central line) or PO (200mg/8h for 1wk, 200mg/12h for 1wk, 100-200mg/24h maintenance). Alternative (if stable and no known IHD or WPW p120): flecainide (a strong negative inotrope) 2mg/kg IV over 10-30min, max 150mg (or 300mg PO stat); monitor ECG.

CARDIOVERSIONE ELETTRICA O FARMACOLOGICA E RISCHIO TROMBOEMBOLICO

- Se il paziente non è già sottoposto a terapia anticoagulante, la cardioversione deve essere pianificata sottoponendo il paziente ad un trattamento anticoagulante per circa un mese per ridurre il rischio di ictus e, sempre per tale motivo, la cardioversione viene generalmente preceduta da un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di coaguli.
- Se la fibrillazione atriale è insorta da meno di 48 ore, la cardioversione può essere eseguita anche senza trattamento anticoagulante perché occorrono molte ore prima che si formino i coaguli.



Terapia anticoagulante nella FA

La terapia anticoagulante è fondamentale per ridurre il rischio tromboembolico in caso di FA. Tuttavia impone un aumento del rischio di emorragia grave (emorragie intracraniche, emorragie extracraniche richiedenti trasfusioni o interventi chirurgici)

L'uso di anticoagulanti orali antagonisti della vitamin K (warfarin) o dei nuovi anticoagulanti diretti (dabigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban) riduce il rischio di eventi tromboembolici di almeno il 70%. Questi farmaci devono essere prescritti alla maggior parte dei pazienti con FA valutando individualmente il rapporto tra il rischio di sanguinamento ed il beneficio di prevenire il rischio tromboembolico.

Il rischio tromboembolico viene valutato numericamente calcolando lo score CHA₂-DS₂-VASc che si basa su sesso, età e presenza di comorbidità: scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età >75 anni, diabete mellito, storia di ictus, TIA o altri episodi tromboembolici, vasculopatia aterosclerotica, età 65-75 anni, sesso femminile. Il rischio di stroke nelle donne fibrillanti si è dimostrato più elevato in numerosi studi osservazionali e trial randomizzati. Una recente metanalisi dei dati disponibili in letteratura dimostra che tale rischio è superiore nelle donne di circa il 30%, in particolar modo se anziane.

Il valore minimo dello score CHA₂-DS₂-VASc è 0 quello massimo 9. Il rischio di tromboembolismo è zero per CHA₂-DS₂-VASc zero e aumenta progressivamente fino a circa il 15% all'anno in caso di CHA₂-DS₂-VASc di 9. Il rischio di sanguinamento viene valutato con lo score HS-BLED che tiene conto di alcune comorbidità quali ipertensione

arteriosa mal controllata, epatopatie e nefropatie avanzate, diatesi emorragiche, INR variabile, assunzione di alcool o di farmaci antiaggreganti, età superiore a 65 anni. Uno score HS-BLED uguale o superiore a 3 definisce un elevato rischio emorragico in corso di terapia anticoagulante.

Nei pazienti con score CHA2-DS2-VASc di 0 non è indicata la terapia anticoagulante. Nei pazienti con score CHA2-DS2-VASc superiore a 1 è indicata la terapia anticoagulante. Nei pazienti con score CHA2-DS2-VASc di 1 a volte non viene iniziata terapia anticoagulante particolarmente nel caso di giovani donne senza comorbidità (rischio tromboembolico <1% all'anno).

Scelta della terapia anticoagulante

Ne caso di FA associata a valvulopatia, in particolare in presenza di valvola meccanica o stenosi mitralica, è indicato esclusivamente warfarin. Negli altri casi si possono prendere in considerazione i nuovi anticoagulanti orali o anticoagulanti orali diretti (DOAC): dabigatran, inibitore diretto della trombina, oltre a rivaroxaban, apixaban e dabigatran, inibitori diretti del fattore X attivato.

Vantaggi dei DOAC rispetto al warfarin

Non necessitano di controllo frequente dell'INR per aggiustare il dosaggio

Raggiungono l'effetto anticoagulante rapidamente mentre il warfarin necessita di alcuni giorni per raggiungere l'effetto anticoagulante evidenziato dal ottenimento di valori di INR tra 2.0 e 3.0

Sono associati ad una marcata riduzione del rischio emorragico rispetto al warfarin. Recentemente viene suggerito anche un minor rischio tromboembolico.

Nell'insufficienza renale cronica (CKD) è indicato l'uso dei DOAC fino ad una velocità di filtrazione glomerulare di 30 mL/min per 1.73 m² (stadio 1°, 2°, 3°) controllando periodicamente la funzione renale ed aggiustando la dose. Tra i DOAC, abixaban ha una ridotta clearance renale e può essere somministrato fino ad un filtrato di 30 mL/min per 1.73 m²

Negli stadi più avanzati di CKD viene generalmente utilizzato il warfarin.

Table 10–16. Direct-acting oral anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Class	Antithrombin	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Bleeding risk compared to warfarin	Less intracranial bleeding Higher incidence of gastrointestinal bleeding	Less intracranial bleeding Higher incidence of gastrointestinal bleeding	Substantially lower risk of major bleeding Less intracranial bleeding	Lower risk of major bleeding Less intracranial bleeding
Dosage	110 mg twice daily 150 mg twice daily	20 mg once daily (give with food)	5 mg twice daily	60 mg once daily
Dosage adjustments	75 mg twice daily for creatinine clearance ¹ 15–30 mL/min (approved in the United States but not tested in clinical trials)	15 mg once daily for creatinine clearance ¹ < 50 mL/min	2.5 mg twice daily for patients with at least two of three risk factors: 1. Age ≥ 80 years 2. Body weight ≤ 60 kg 3. Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL	30 mg once daily for creatinine clearance ¹ ≤ 50 mL/min FDA recommends not to use if creatinine clearance ¹ > 95 mL/min

MECCANISMO DI AZIONE, RISCHIO DI SANGUINAMENTO, DOSI IN RELAZIONE ALLA FUNZIONE RENALE DEGLI ANTICOAGULANTI DIRETTI

Cardiac causes of stroke

Cardioembolic causes are the source of stroke in >30% of patients in population studies. These may recur, unless you prevent them.

- ▶ So examine the heart with as much attention as you examine the brain.
- **Non-valvular atrial fibrillation** is associated with an overall risk of stroke of 4.5%/yr. Age, prior stroke/TIA, diabetes and hypertension are additive risks. Ischaemic strokes in AF are often worse than ischaemic stroke with sinus rhythm. Warfarin (or dabigatran 150mg/12h po, p125)¹¹² is effective for primary and secondary prevention of ischaemic stroke, reducing risk by 68% (>80% if CHADS2 score¹ ≥2).¹¹³ Aspirin alone may be OK if CHADS2 ≤1 (safer and needs no monitoring).¹¹⁴ Explain risks and benefits of warfarin, and let the patient decide, giving a steer towards warfarin the higher CHADS2 is—if there are no contraindications (falls, poor compliance/concordance). If warfarin is chosen, aim for an INR of 2.5-3.5 (stroke risk doubles if INR ~1.7 vs 2). Adding aspirin to warfarin does not help. Warfarin can be stopped after ablation for AF if CHADS2 ≤3.¹¹⁵
- **External cardioversion** is complicated in 1-3% by peripheral emboli: pharmacological cardioversion may carry similar risks.
- **Prosthetic valves** risk major emboli; anticoagulate (INR 3.5-4.5, p345).
- **Acute myocardial infarct** with large left ventricular wall motion abnormalities on echocardiography predispose to left ventricular thrombus. Emboli arise in 10% of these patients in the next 6-12 months; risk is reduced by two-thirds by warfarin anticoagulation. Mural thrombus is best seen by echocardiography.
- **Paradoxical systemic emboli** via the venous circulation in those with **patent foramen ovale**, atrial and ventricular septal defects.
- **Cardiac surgery**, eg bypass graft, carries particular risk (0.9-5.2%).
- **Valve vegetations from SBE/IE** may embolize (p144). 20% of those with endocarditis present with CNS signs due to septic emboli from valves. ▶ Is there fever or a murmur? Treat as endocarditis; ask a cardiologist's opinion.

CAUSE DI ICTUS TROMBO-EMBOLICO DI ORIGINE CARDIACA

- Fibrillazione atriale
- Cardioversione elettrica e farmacologica
- Protesi valvolari
- Infarto miocardico acuto
- Embolizzazione sistemica paradossa di origine venosa (pervietà del forame ovale e difetti dei setti interatriale e intraventricolare)
- Interventi cardiocirurgici
- Vegetazioni valvolari da endocardite batterica