

# La fibrillazione atriale post-operatoria: inquadramento nosologico e opzioni per la terapia e la profilassi

## *Postoperative atrial fibrillation: etiopathogenesis, prevention and therapy*

Pasqualina Calisi, Raffaele Griffo

**ABSTRACT:** *Postoperative atrial fibrillation: etiopathogenesis, prevention and therapy. P. Calisi, R. Griffo.*

Atrial fibrillation is the most frequent complication after cardiac surgery. Its onset leads to a threefold higher risk for stroke compared with patients in sinus rhythm and other adverse events such as thromboembolic events and heart failure. The direct consequence is an increased length of hospital stays with obvious economic implications. These reasons have led the attention of many investigators to point out the rule of possible predisposing fac-

tors and underlining mechanisms in order to establish an effective preventive treatment.

The present paper is aimed to review the state-of-the-art knowledge about post-operative atrial fibrillation and its complex etiopathogenesis which is in turn responsible for the lack of consensus regarding routine prophylaxis.

*Keywords: Atrial fibrillation, cardiac surgery.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2004; 62: 2, 97-104.*

---

*U.O. Cardiologia Riabilitativa; Ospedale La Colletta - 16011 Arenzano (GE) - I.*

*Corrispondenza: Dott.ssa Pasqualina Calisi, via Giacinto Caldesi, 21/14 - 16156 Genova; e-mail: cardiocolletta@libero.it*

---

Da quando nel lontano 1903 Herring diede per la prima volta una descrizione della fibrillazione atriale (FA) come "pulsus irregularis perpetuus" [1], gli studi in merito si sono via via moltiplicati dal momento che essa rappresenta circa un terzo di tutte le aritmie. Essa comporta una mortalità circa doppia rispetto al soggetto in ritmo sinusale [2] ed il rischio di stroke associato alla FA varia dal 5% al 12% secondo le varie casistiche [1].

La chirurgia cardiaca non è esente da questa complicanza: le casistiche riportano percentuali di incidenza di FA post-operatoria (FAP) molto variabili fra loro; in linea generale essa si presenta da circa un quarto ad un terzo dei pazienti sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico (CABG) [3] ma può arrivare anche al 40% [4, 5]. Negli interventi di sostituzione valvolare è maggiore rispetto al CABG [6-9]: arriva fino al 60% secondo Barucha [6] mentre per Hogue [8] essa complica fino al 42% delle sostituzioni valvolari mitraliche e circa il 49% delle sostituzioni valvolari aortiche. Gli interventi combinati presenterebbero una percentuale ancora maggiore, fino al 62% [10]. Su quest'ultimo dato non vi è tuttavia accordo generale: in una casistica di pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica per stenosi aortica, gli episodi di FAP si sarebbero presentati nel 28% dei casi e la contemporanea esecuzione di CABG non avrebbe influenzato tale percentuale [11]. L'ampia variabilità rilevata dalle varie casistiche può essere attri-

buita anche alla disomogeneità dei metodi di rilevamento dell'aritmia dal momento che numerosi studi hanno segnalato che molti episodi possono essere del tutto asintomatici [7]. Si tratta comunque della più frequente complicanza post-operatoria degli interventi di CABG [4] e rappresenta il 17,5% di tutte le complicanze possibili [12].

È riportato inoltre in letteratura [8] che l'incidenza di FA dopo CABG è passata dal 26% in una casistica del 1986 al 36% in una casistica del 1991: tale dato è stato messo in relazione all'aumento dell'età media dei soggetti operati.

La complicanza aritmica comporta globalmente un allungamento del tempo di degenza medio e, conseguentemente, un aumento del costo della degenza stessa [4, 13-15]. Può anche succedere che, qualora l'aritmia insorga dopo la dimissione, si renda necessario un nuovo ricovero ospedaliero con ulteriori costi di degenza [7]. Uno studio ha riportato che la FA è la più comune diagnosi di nuovo ricovero ospedaliero nei trenta giorni successivi alla dimissione dopo l'intervento cardiocirurgico [7].

L'epoca d'insorgenza dell'aritmia è piuttosto variabile: essa infatti può presentarsi in un qualunque momento durante la degenza ed anche successivamente. Si può pertanto riconoscere una FAP precoce fra la prima e la quinta giornata post-operatoria [6] ed una FAP tardiva; il picco degli episodi occorre fra la seconda e la terza o quarta gior-

nata [4, 16-17]. È segnalato il riscontro di FAP tardiva a sei settimane dall'intervento di CABG nel 4,2% dei casi di una popolazione studiata; tale dato si riduce al 3% a dodici mesi [15].

### Fattori predisponenti e possibili meccanismi e cause di insorgenza

A tutt'oggi, i meccanismi coinvolti nella genesi della FAP non sono ancora ben compresi [5, 14, 18-19]. Per quanto siano state prese in considerazione diverse ipotesi per spiegare la suscettibilità atriale alla FAP, non vi è ancora una risposta definitiva in merito [6] dal momento che i risultati di ampi studi osservazionali finora condotti sono fra loro confliggenti circa l'effettivo valore predittivo indipendente dei possibili fattori di rischio esaminati [14].

Una revisione delle basi elettrofisiologiche potrebbe comunque essere d'aiuto [18].

La FA è un'aritmia da rientro e come tale necessita della coesistenza di due condizioni: A) un evento scatenante che instaura il circuito di rientro e B) un substrato capace di mantenere l'aritmia. L'avvio del rientro avviene quando nel tessuto eccitabile si manifestano: a) un blocco unidirezionale e b) un rallentamento della conduzione. Il blocco unidirezionale significa che un'onda di eccitazione non può più penetrare nel tessuto in via anterograda ma può invece attraversarlo per via retrograda. Questo è il tipico risultato di una prolungata refrattarietà nel momento in cui il fronte dell'onda di eccitazione incontra cellule che non hanno ancora recuperato la loro eccitabilità. Il rallentamento della conduzione indica che la progressione dell'onda di eccitazione è ostacolata abbastanza a lungo per permettere al tessuto anomalo di ristabilire la propria eccitabilità innescando così un rientro per via retrograda dell'onda stessa. È proprio questa rallentata conduzione atriale che caratterizza il substrato che permette la persistenza della FA facendo sì che il fronte di depolarizzazione incontri continuamente tessuto eccitabile [5].

Molti autori hanno cercato di verificare se il tessuto dell'atrio di un cuore sottoposto a procedure chirurgiche potesse essere più predisposto a tali caratteristiche elettrofisiologiche e le ipotesi evocate sono state molteplici anche se al momento restano per lo più ad un livello speculativo e nessuna di esse è riuscita a dare una spiegazione definitiva [18].

È infatti da tenere presente che i blocchi unidirezionali possono manifestarsi anche nel tessuto atriale normale in cui esiste un ampio livello di dispersione della refrattarietà atriale [18]. Quando più aree atriali adiacenti hanno refrattarietà dissimili, il fronte di depolarizzazione si frammenta e si innescano circuiti di rientro [8].

È stato ipotizzato che gli individui soggetti a FAP avrebbero un substrato elettrofisiologico tale per cui una non uniforme dispersione della refrattarietà atriale di base sarebbe aggravata dalle perturbazioni perioperatorie [20]. Infatti, il blocco unidirezionale presuppone una eterogeneità del tessuto cardiaco che è favorita dai traumatismi del-

le manipolazioni chirurgiche con conseguente edema e/o ischemia locale [5] ed altre modificazioni che citeremo più avanti.

Nonostante l'identificazione di numerose ipotesi per la spiegazione delle cause e dei meccanismi d'insorgenza di FAP, l'identificazione dei pazienti a più alto rischio resta ancora una sfida [21]. Cercheremo qui di seguito di illustrare le principali ipotesi prese in considerazione dalla letteratura dalle quali possono essere desunti i principali fattori predisponenti (v. tab. 1 e 2).

### Il ruolo dell'età del paziente

L'età del paziente è il più importante fattore di rischio per la FAP: Hogue *et al.* [8] rilevano che l'incidenza di FAP è superiore al 50% nei pazienti ultraottantenni sottoposti a CABG mentre sarebbe solo del 5% nei pazienti con età inferiore a 50 anni. Quest'associazione potrebbe essere attribuita alle modificazioni strutturali correlate all'età a cui va in-

Tabella 1. - Possibili cause e meccanismi correlati all'insorgenza di FAP

- Substrato elettrofisiologico suscettibile
- Ipotesi infiammatoria
- Ipotesi della neuromediazione
- Variazioni volumetriche e pressorie
- Squilibri elettrolitici e dell'equilibrio acido-basico

Tabella 2. - Principali fattori correlabili alla predisposizione alla FAP

- *Pre-operatori:*
  - o Età
  - o Elevata frequenza cardiaca
  - o Pregressi episodi di FA
  - o Runs di TPSV, BESV>300/24hs
  - o Sospensione di terapia  $\beta$ -bloccante
  - o Ipertiroidismo sub-clinico
- *Intraoperatori:*
  - o Temperatura e composizione della soluzione per la cardioplegia
  - o Presenza e durata della CEC
  - o Squilibri idro-elettrolitici e dell'equilibrio acido-basico
- *Post-operatori:*
  - o Versamento pericardico
  - o Squilibri idro-elettrolitici e dell'equilibrio acido-basico

Tabella 3. - Possibili opzioni profilattiche alla FAP

- *Profilassi farmacologica:*
  - o Farmaci  $\beta$ -bloccanti
  - o Farmaci classe III misti
- *Altre forme di profilassi:*
  - o Pacing atriale
  - o Precondizionamento ischemico

contro l'atrio: dilatazione, atrofia muscolare, riduzione del tessuto di conduzione e fibrosi [6, 8] costituirebbero un substrato altamente predisponente dal punto di vista elettrofisiologico [22] tanto più se vi sono stati precedenti episodi di FA parossistica [17].

### *L'ipotesi infiammatoria*

È già noto in letteratura il generico riscontro di elevati markers di danno ossidativi e di infiammazione, quali la proteina C reattiva, in pazienti affetti da FA [9].

Un gruppo di ricercatori [23] ha recentemente dimostrato che uno dei mediatori chimici dell'infiammazione, l'acido arachidonico, può deprimere reversibilmente la conduzione atriale del tessuto umano normale fino a 60% in meno rispetto al valore basale. Questo suggerirebbe che lo stato infiammatorio che compare dopo l'intervento potrebbe alterare le proprietà elettrofisiologiche di base del tessuto atriale in modo tale da provocare un rallentamento della conduzione [18] che è uno dei presupposti per l'avvio di un circuito di rientro. Questa ipotesi è supportata dal riscontro che i markers dell'infiammazione, sebbene generalmente aumentati dopo la circolazione extracorporea (CEC), lo sono particolarmente nei pazienti con FAP [18]. Inoltre essa potrebbe spiegare il motivo per cui la maggior parte delle FAP insorge in seconda/terza giornata post-operatoria quando la reazione infiammatoria, specialmente a carico del pericardio, è particolarmente spiccata [8]. A questa spiegazione si ricollegerebbe anche l'ipotesi secondo la quale gli interventi eseguiti in CEC comporterebbero una maggiore incidenza di FAP [24]. Gli interventi convenzionali di CABG impiegano infatti la CEC durante il periodo di arresto cardiaco. L'impiego della CEC è di per sé causa di una ben nota risposta infiammatoria che va sotto il nome di sindrome post-CEC (post pump syndrome, PPS) che contribuisce alla mortalità post-operatoria [3]. Tale sindrome è caratterizzata da leucocitosi, aumento della permeabilità capillare, accumulo di fluido interstiziale e disfunzione di organi. Si pensa che essa sia stimolata dal trauma chirurgico, dalla riperfusione polmonare e dal contatto del sangue con le pareti del circuito [3]. Questi elementi suggerirebbero pertanto un'associazione fra FAP e CEC [3]. In realtà, i lavori pubblicati espongono risultati fra loro contrastanti anche se, apparentemente, una minore risposta infiammatoria post-operatoria, come negli interventi off-pump (ossia senza uso di CEC), dovrebbe essere associata ad un minor rischio di FAP [3]. A questo dato è giunta l'analisi retrospettiva di Mack *et al.* [25] compiuta nell'arco di tre anni su quattro centri che praticavano routinariamente interventi di CABG off-pump. Essi hanno valutato gli esiti di 17.401 interventi di CABG di cui il 58,1% era stato eseguito in CEC ed hanno osservato una differenza statisticamente significativa ( $P < .001$ ) di insorgenza di FAP nel gruppo operato in CEC rispetto al gruppo operato off-pump. Tuttavia una revisione di più studi effettuata da Archbold [3], con risultati fra loro confliggenti, conclude che resta incerto

se il mancato uso della CEC possa portare ad una minore incidenza di FAP in quanto le casistiche prese in considerazione sono tra loro poco sovrapponibili per tipologie di pazienti e d'interventi (sede e numero dei vasi pontati). Anche gli studi pubblicati al momento della stesura del presente articolo portano a risultati fra loro divergenti [14, 26].

In accordo con l'ipotesi infiammatoria è anche il riscontro di Elahi *et al.* [15] di maggiore incidenza di FAP nei pazienti il cui decorso post-operatorio era complicato da infezioni o da insufficienza renale. Gli autori hanno spiegato il loro risultato ipotizzando un effetto proaritmico dei fattori infiammatori.

### *L'ipotesi della neuromediazione*

Un'altra possibile spiegazione all'insorgenza della FAP viene dalle variazioni della risposta autonoma ed in particolare dell'aumentato tono simpatico [4, 5]. In linea con questo dato starebbe il riscontro di Wu *et al.* [14] di correlazione fra elevata frequenza cardiaca preoperatoria ed insorgenza di FAP. Uno studio condotto esclusivamente su pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica per stenosi valvolare isolata [11], ha evidenziato che i maggiori predittori di FAP erano, oltre a pregressi episodi di FA parossistica, anche la presenza di >300 battiti extrasistolici sopraventricolari nelle 24 ore e di lembi di tachicardia parossistica sopraventricolare prima dell'intervento.

Accanto a questa ipotesi già nota da tempo, si pone il lavoro di Cummings *et al.* [27] sul pannicolo adiposo anteriore (anterior fat pad) situato nella finestra aortopolmonare e che viene abitualmente rimosso durante il clampaggio aortico per il posizionamento della CEC. Tale tessuto adiposo contiene anche tessuto nervoso ed in particolare gangli parasimpatici che vengono dissecati ed asportati durante l'intervento convenzionale di CABG. Nel loro lavoro, gli autori hanno provato che le stimolazioni di questo tessuto, durante l'intervento, provocavano un rallentamento del ritmo sinusale mentre la sua dissezione portava a perdita di tale effetto sul nodo del seno. Essi concludono che la preservazione del tessuto adiposo, come avviene negli interventi off-pump, comporterebbe una minore incidenza di FAP. La spiegazione fornita dagli autori implica che tale parziale denervazione comporti uno squilibrio nell'innervazione atriale orto/parasimpatica che rappresenterebbe un fattore quantomeno precipitante una FAP.

Altri autori ancora [28] hanno suggerito che uno stato di preesistente ipertiroidismo subclinico nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia potrebbe poi portare nel post-operatorio ad una maggiore incidenza di FA, oltre ad altri effetti cardiovascolari. È ben noto infatti che uno stato di ipertiroidismo accentua il tono ortosimpatico e porta a risposte cardiovascolari iperdinamiche mentre l'ipotiroidismo porta a risposte in senso opposto [28].

Sempre in linea con questa ipotesi, è ormai noto dalla letteratura che la sospensione pre-operatoria dei farmaci  $\beta$ -bloccanti aumenta il rischio di sviluppare una FAP [5, 17].

### ***Il possibile effetto di variazioni volumetriche e pressorie***

Un altro meccanismo evocato per spiegare le modificazioni elettrofisiologiche post-operatorie, è quello dello stiramento meccanico delle pareti atriali a causa delle variazioni volumetriche post-operatorie talvolta anche repentine [8].

Un altro gruppo di autori [29] ha cercato di valutare l'effetto della pericardiotomia posteriore sulla insorgenza di versamento pericardio e di FAP. L'incidenza di FAP non differiva fra il gruppo controllo e quello sottoposto a pericardiotomia posteriore; in entrambi i gruppi però l'incidenza di FAP era significativamente maggiore nei pazienti con versamento pericardico lieve o moderato e che i pazienti con versamento pericardico significativo (>50cc) erano però meno numerosi nel gruppo sottoposto a pericardiotomia posteriore.

Inoltre, Wu *et al.* [14] hanno segnalato una significativa correlazione fra elevata fra pressione post-operatoria d'incuneamento capillare polmonare ed insorgenza di FAP.

### ***Il possibile effetto degli squilibri elettrolitici***

Un'altra possibile causa di FAP è rappresentata dagli squilibri elettrolitici post-operatori [5] tanto che Dagdale *et al.* [30] hanno riportato una minore incidenza di FAP nei pazienti trattati con infusioni di MgSO<sub>4</sub> nel periodo post-operatorio.

In un recente lavoro Hayashi *et al.* [31] hanno rilevato che i pazienti sottoposti a cardioplegia mediante soluzione a diluizione inferiore allo standard e con supplemento di potassio e di magnesio andavano meno frequentemente incontro a FAP rispetto a quelli sottoposti a cardioplegia a diluizione standard e senza alcun supplemento.

Duceschi *et al.* [22] hanno segnalato che sia gli squilibri elettrolitici che l'acidosi post-operatoria erano più frequenti nei pazienti con FAP rispetto a quelli in ritmo sinusale stabile dopo intervento di sostituzione valvolare aortica.

### ***Il possibile ruolo delle variabili intraoperatorie***

Lo stesso gruppo di autori italiani [22] ha segnalato che la normotermia e la somministrazione di soluzione per cardioplegia ematica calda erano più frequenti nei pazienti che avevano presentato FAP. Essi attribuirebbero all'ipotermia (nel loro studio a 28°C) un ruolo protettivo nei confronti del miocardio atriale contro l'ischemia intraoperatoria, riducendo l'attività ectopica atriale e conseguentemente l'insorgenza di FAP. Questo dato, ricavato da uno studio condotto su 243 pazienti, non trova tuttavia uniformità di risultati in letteratura. Altri autori [32-34] hanno riscontrato una incidenza significativamente maggiore di FAP nei pazienti sottoposti a cardioplegia ipotermica moderata [28°C] rispetto a quelli sottoposti a cardioplegia fredda ma a temperatura più elevata [34°C]. Questi risultati, in contrasto con quelli riportati da Duceschi *et al.*, sono comunque in linea con

un'altra segnalazione di maggiore incidenza di FAP nei pazienti sottoposti a cardioplegia normotermica [35].

Secondo Sun *et al.* [33], l'ipotermia più spinta porterebbe ad un'augmentata risposta simpatica che potrebbe contribuire all'insorgenza di FAP.

È stato inoltre rilevato [10] che il tempo di durata della CEC sarebbe più lungo nei pazienti che hanno successivamente presentato una FAP.

### **Complicanze della FAP**

Le complicanze della FAP sono legate prevalentemente allo stroke che è circa tre volte più frequente nei pazienti con FAP rispetto a quelli in ritmo sinusale [8, 10] oltre che alle tromboembolie periferiche ed allo scompenso cardiaco [13].

Nello studio di Lahtinen *et al.* [36], su 2630 pazienti sottoposti a CABG con l'uso della CEC, l'evento ischemico cerebrale era stato preceduto, nel 36,5% dei casi, da FAP e si era manifestato dopo una media di 3,7 giorni dall'intervento.

I legami fra FA e scompenso cardiaco sono noti da tempo [13] e la risultante attivazione neuroormonale può perpetuare un circolo vizioso che rende sia la FA che lo scompenso cardiaco resistenti alla terapia. Tuttavia, non è ancora ben chiara la correlazione fra scompenso cardiaco e FAP [9].

La mortalità post-operatoria a breve ed a lungo termine è risultata, in maniera statisticamente significativa, più elevata nei pazienti che hanno presentato FAP al punto che l'aritmia è stata indicata come fattore predittore indipendente di mortalità a lungo termine [10]. Secondo Elahi *et al.* [15], la mortalità cardiovascolare sarebbe raddoppiata nei pazienti che manifestano FAP dopo CABG.

La ricerca dei meccanismi con i quali la FAP è associata con una più elevata mortalità è puramente speculativa: a breve termine potrebbe essere causata, per lo più, da una significativa compromissione emodinamica, mentre a lungo termine i meccanismi possono essere sia diretti che indiretti: scompenso cardiaco, stroke altamente disabilitante od altri eventi embolici catastrofici, reazioni avverse a farmaci antiaritmici oppure gravi emorragie iatrogene [10].

Le complicanze a cui porta la FAP sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista economico, in termini di spesa sanitaria, giustificano la continua ricerca da una parte dei fattori predisponenti e/o determinanti e dall'altra delle possibili modalità di profilassi oltre che di terapia più idonea.

Non stupisce quindi l'elevato numero di lavori pubblicati in merito e le non sempre univoche conclusioni a cui hanno portato sia per quanto riguarda i fattori predisponenti che per quanto riguarda la profilassi più efficace. I risultati sono più omogenei per quanto riguarda la terapia della FAP; sulla profilassi infatti, la questione è ancora ampiamente dibattuta non solo circa l'opportunità della stessa ma anche riguardo le sue modalità. Questa complessità può essere forse in parte attribuita alla multifattorialità della genesi della FAP [37].



### Terapia della FAP

I principi su cui si basa sono il controllo della frequenza ventricolare media, la scoagulazione e la conversione a ritmo sinusale [17].

Una buona parte degli episodi di FAP va incontro a cardioversione spontanea e può comunque ripresentarsi più volte [37]; essa cronicizza solo nel 3,5% dei casi [1].

Gli episodi di FAP vengono sostanzialmente trattati alla stregua di tutti i parossismi di FA prevedendo, oltre alla terapia medica, anche la terapia elettrica e, naturalmente la profilassi antiembolica.

La tradizionale cardioversione elettrica transtoracica mediante applicazione di corrente continua (DC shock) sincronizzata all'onda R consente un immediato ripristino del ritmo sinusale ma, a causa della elevata possibilità di recidive e della necessità di anestesia generale, tale trattamento viene usualmente riservato ai casi con compromissione emodinamica [37].

È stata proposta la cardioversione elettrica a bassa energia erogata attraverso elettrodi epicardici impiantati sui due atri durante l'intervento [37]. Essa ha permesso, rispetto al gruppo di controllo trattato con farmaci  $\beta$ -bloccanti, di registrare una minore durata del tempo trascorso in aritmia da parte del paziente. Ciò ha consentito di ridurre il tempo durante il quale potrebbe teoricamente esserci formazione di trombi e di ridurre le probabilità di stunning atriale che predisporrebbe ad embolie più tardive [37]. Da questo punto di vista una cardioversione il più precoce possibile sarebbe auspicabile, tuttavia lo studio citato [37] non ha dimostrato alcun beneficio clinico rispetto alla terapia medica né alcun vantaggio in termini economici.

### Profilassi della FAP

I numerosi studi al riguardo non hanno ancora portato ad uno schema di profilassi universalmente accettato né, hanno dimostrato che essa sia veramente necessaria né che porti a minori costi in rapporto ai possibili benefici ottenibili.

Non sono sicuramente risultati efficaci la digossina, il verapamil ed il diltiazem [5]. Sono invece ampiamente usati i  $\beta$ -bloccanti e l'amiodarone, sia in fase pre-operatoria che nell'immediato post-operatorio.

Accanto alla terapia farmacologica sono state proposte anche altre opzioni che analizzeremo in successione.

#### Farmaci $\beta$ -bloccanti

Per quanto riguarda questa classe di farmaci, è già noto che la loro sospensione prima dell'intervento è un fattore predisponente alla FAP [17]; il loro meccanismo d'azione non può che essere protettivo nei confronti dell'aritmia.

Nello studio di Merritt [9] l'efficacia del carvedilolo è stata confrontata a quella del metoprololo e dell'atenololo. In questo studio, i  $\beta$ -bloccanti di seconda generazione relativamente  $\beta_1$ -selettivi, atenololo e metoprololo considerati efficaci

nelle tachicardie sopraventricolari [38], sono stati usati nella profilassi post-operatoria e messi a confronto con un altro gruppo di pazienti trattati con carvedilolo. L'incidenza di FAP è stata nettamente superiore nel gruppo trattato con atenololo e metoprololo [9] e questo dato ha fatto trarre alcune considerazioni sul possibile meccanismo d'azione del carvedilolo. Si tratta di un  $\beta$ -bloccante di terza generazione con attività aggiunta  $\beta$ -bloccante e con proprietà anti-ossidanti [38] che potrebbe prevenire la FAP riducendo anche l'infiammazione locale e/o lo stress ossidativo oltre a bloccare i recettori  $\beta$ . I risultati di questo studio non sono tuttavia definitivi e necessitano di ulteriori approfondimenti [9].

Lo studio retrospettivo di Villareal [10] condotto su una popolazione di circa 6500 pazienti sottoposti a CABG fra il 1993 ed il 1999 ha dimostrato che i pazienti che erano andati incontro a FAP presentavano una significativa minore incidenza di infarto miocardico rispetto a coloro che non avevano sviluppato FAP e che non erano sottoposti a terapia antiaritmica. La spiegazione a questo dato risiede secondo gli autori probabilmente nel fatto che questi pazienti avevano ricevuto terapia  $\beta$ -bloccante, anticoagulante ed antiaggregante piastrinica.

#### Amiodarone e sotalolo

Si tratta di farmaci antiaritmici di classe III misti con peculiarità individuali.

L'amiodarone è un agente di classe III con attività potente di classe I ed effetti ancillari di classe II e IV [38] altamente efficace nella prevenzione della FA ricorrente o del flutter atriale parossistico. La sua lenta farmacocinetica, soprattutto se impiegato per via orale, fa sì che non sia proponibile un suo impiego pre-operatorio [5]. È stato invece proposto [17] un suo impiego nell'immediato post-operatorio con dose di carico di 10mg/kg/die per 48 ore embricato ad uno schema per via orale, da iniziarsi il II giorno post-operatorio con 600mg/die per 5 giorni, 400mg/die per 5 giorni e 200mg/die per altri 20 giorni. Benché questo schema abbia consentito una significativa riduzione del numero e della durata degli episodi di FAP rispetto al gruppo trattato con placebo riducendo anche la durata della degenza, non esiste ancora una unanimità di consenso relativamente al dosaggio ed alla via di somministrazione ottimali nonostante il farmaco sia stato impiegato da numerosi altri centri [39].

Il sotalolo è un agente misto di classe II e III riconosciuto efficace per il mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con FA ricorrente o flutter atriale, sintomatici e correntemente in ritmo sinusale [38]. In uno studio di profilassi pre-operatoria [40], è stato somministrato alla dose di 80mg bis in die e messo a confronto con l'atenololo alla dose di 50mg/die. L'efficacia del sotalolo è stata significativamente maggiore e gli autori hanno suggerito un approccio selettivo a tale tipo di profilassi sulla base dei fattori predisponenti alla FAP. In un altro studio [41] si è rivelato altrettanto efficace rispetto alla somministrazione combinata di amioda-

rone e metoprololo e più efficace del metoprololo da solo.

### **Alternative alla profilassi farmacologica**

È stata anche proposta la profilassi mediante pacing atriale in quanto potenzialmente può ridurre la bradicardia correlata alla FA e può influenzare favorevolmente la conduzione intra-atriale, la refrattarietà atriale e la frequenza delle extrasistoli atriali [5]. Questi presupposti ne hanno suggerito l'impiego profilattico per la FAP sia mediante pacing atriale isolato destro o sinistro oppure biatriale [5]. Quest'ultimo si è rivelato una efficace profilassi con conseguente riduzione della degenza media di circa 1,5 giorni; non è ancora chiaro se sia ugualmente efficiente [5]. I risultati positivi vanno infatti rivisti anche alla luce della possibile temibile complicazione rappresentata dal tamponamento cardiaco dopo rimozione degli elettrodi epicardici [5].

Nello studio di White *et al.* [42] è stata confrontata l'efficacia del pacing atriale a livello del setto verso l'impiego dell'amiodarone; solo quest'ultimo è risultato efficace.

Un altro gruppo di ricercatori [14] ha verificato l'impiego del preconditionamento ischemico del miocardio. Il presupposto è che esso rappresenta un potente fattore endogeno di soppressione delle aritmie da ischemia-riperfusion in quanto preserva i fosfati ad alta energia e migliora il recupero funzionale post-ischemico [14]. Sulla scorta di lavori che documentano la soppressione sia delle aritmie ventricolari che atriali nel cuore umano, gli autori [14] hanno voluto verificare se esso poteva avere un effetto profilattico sulla FAP nei pazienti sottoposti a CABG. Il risultato del loro studio, benché condotto solo su 85 pazienti, è stato significativamente favorevole alla metodica. Il protocollo usato prevede il clampaggio aortico per 2 minuti seguito da 3 minuti di riperfusion prima dell'inizio dell'intervento. Per cercare di spiegare il positivo risultato, gli autori si rifanno alla verosimile riduzione delle aree di disomogeneità e alle modifiche dei canali ionici che preverrebbero i ritardi di conduzione necessari per i rientri transmurali. Il limite dello studio risiede tuttavia nella dimensione della casistica che meriterebbe di essere ampliata.

### **Conclusioni**

La fibrillazione atriale rappresenta la più frequente complicanza nel periodo immediatamente post-cardiochirurgico e in fase riabilitativa precoce. Le mutate caratteristiche clinico epidemiologiche dei casistiche operatorie (maggiore prevalenza di sesso femminile, di pazienti ultrasessantenni, diabetici, con rilevanti comorbidità) [43] hanno sicuramente favorito l'aumento dell'incidenza di questa aritmia, anche se le nuove tecniche e i nuovi approcci cardiochirurgici ne hanno in parte ridimensionato l'incidenza.

La comparsa di FAP è sempre un evento sfavorevole per il paziente cardio-operato, in termini

di maggior rischio di stroke, scompenso cardiaco, di patologie iatrogene e di mortalità, e comporta sempre un significativo allungamento dei tempi di degenza, sia in ambito chirurgico che riabilitativo, con un aggravio economico tutt'altro che irrilevante.

Nonostante questi dati, le misure di profilassi farmacologica, aldilà della non sospensione o della somministrazione precoce di beta-bloccanti nei pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico considerata come "frontline strategy" dalle Linee Guida statunitensi [44], non sono ancora definite in modo evidence-based, in particolare nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare nei quali l'incidenza della FAP è ancora maggiore.

Va anche sottolineato come molti centri cardiochirurgici non prestino molta attenzione al problema, sottostimandone la rilevanza clinica, e utilizzino malvolentieri i beta bloccanti sia nel pre che nell'immediato post-operatorio anche laddove le linee guida li considerano terapia di riferimento per la prevenzione della FAP, probabilmente nel timore di ridurre la funzione di pompa durante e dopo l'atto chirurgico, di provocare spasmi negli innesti arteriosi o di ridurre in modo critico la pressione arteriosa in pazienti già "fisiologicamente" ipotesi, il tutto senza dati scientificamente certi.

Anche durante il periodo riabilitativo, l'implementazione della terapia beta-bloccante, "obbligatoria" nei pazienti post-bypass anche a scopo di prevenzione degli eventi ischemici, è spesso difficile per i bassi valori di pressione arteriosa, ma non impossibile se si modula sagacemente la terapia diuretica o ace-inibitoria: probabilmente, in questa fase precoce, la terapia beta bloccante deve essere privilegiata.

L'amiodarone può rappresentare una possibile alternativa, pre o post-operatoria con carico venoso [44], in particolare nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare, nei quali la profilassi, a seconda del profilo di rischio di FA, può essere ulteriormente proseguita per pochi mesi o per periodi più prolungati.

Considerata l'entità del problema, appare utile prospettare uno studio multicentrico controllato su grandi popolazioni di pazienti per identificare le migliori strategie di profilassi della FAP.

### **Riassunto**

*La fibrillazione atriale è la più frequente complicanza post-operatoria dopo interventi di cardiochirurgia e la sua insorgenza comporta un rischio di stroke tre volte superiore a quello dei soggetti in ritmo sinusale oltre a possibili tromboembolie periferiche ed a scompenso cardiaco. La conseguenza pratica è pertanto un allungamento del tempo di degenza medio con un aumento dei costi della degenza stessa. Per tutti questi motivi l'attenzione di numerosi studiosi si è incentrata sulla individuazione dei fattori predisponenti e dei possibili meccanismi sottostanti per cercare di mettere a punto uno schema di profilassi efficace.*

*La rassegna intende fornire una panoramica aggiornata delle attuali conoscenze evidenziando*

la complessità e la molteplicità dei fattori eziopatogenetici da cui consegue una mancanza di unanimità di accordo sulla effettiva utilità di una profilassi e sulle possibili modalità della stessa.

Parole chiave: Fibrillazione atriale, chirurgia cardiaca.

### Bibliografia

1. Atrial fibrillation and flutter occurring after cardiac surgery. In: Kirklin/Barratt-Boyes, ed. Cardiac Surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 1657-1658.
2. Colella A, Pieragnoli P, Pignatelli L, Giaccardi M. Boston: la fibrillazione atriale ha le ore contate. *Cardiolink* 2004; 1: 16-17.
3. Archbold RA, Curzen NP. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart* 2003; 89:1134-1137.
4. Steinberg JS. Postoperative atrial fibrillation: a billion-dollar problem. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1001-3.
5. Archbold RA, Schilling RJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a review of the literature. *Heart* 2004; 90: 129-133.
6. Bharucha DB, Kowey PR. Trattamento della fibrillazione atriale post-operatoria. In: Braunwald E, ed. Harrison - Aggiornamenti in Cardiologia. Ediz. Italiana. Milano: Mc Graw-Hill, 2003: 430-433.
7. Funk M, Richards SB, Desjardins J, Bebon C. Incidence, timing, symptoms and risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 2003; 12: 424-435.
8. Hogue CW, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 300-306.
9. Merritt JC, Niebauer M, Tarakji K, Hammer D, Mills RM. Comparison of effectiveness of carvedilol versus metoprolol or atenolol for atrial fibrillation appearing after coronary artery bypass grafting or cardiac valve operation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 735-736.
10. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee V, Elayda MA, Lopez JA, Raseckh, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 742-748.
11. Orłowska-Baranowska E, Baranowski R, Michalek P, Hoffman P, Rywik T, Rawczyńska-Englert I. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis: identification of potential risk factors. *J Heart Valve Dis* 2003; 12: 136-141.
12. Temporelli PL. Il rischio aritmico post-cardiochirurgia. Percorsi clinico-organizzativi in cardiologia preventiva e riabilitativa. Learning Center ANMCO - Firenze; settembre 2003.
13. Levy D, Kannel WB. Postoperative atrial fibrillation and mortality: do the risks merit changes in clinical practice? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 749-751.
14. Wu ZK, Livainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Zhang S, Tarkka MR. Fibrillation in patients subjected to coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1477-1482.
15. Elahi M, Hadjiniakolaou L, Galifianes M. Incidence and clinical consequences of atrial fibrillation within 1 year of first-time isolated coronary bypass surgery. *Circulation* 2003; 108[suppl II]: II-207-II-212.
16. Bojar RM. Cardiac arrhythmias. In: Bojar RM, ed. Manual of perioperative care in cardiac surgery. Malden MA: Blackwell Science Inc., 1999: 285-312.
17. Yagdi T, Nalbantgil S, Ayik F, Apaydin A, Islamoglu F, Posacioglu H, Calkavur T, Atay Y, Buket S. Amiodarone reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1420-1425.
18. Saltman AE. New-onset postoperative atrial fibrillation: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 311-313.
19. Kern LS. Postoperative atrial fibrillation: new directions in prevention and treatment. *J Cardiovasc Nurs* 2004; 19: 103-115.
20. Cox JL. A perspective on postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 405-409.
21. Hakala T, Hedman A. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37: 309-315.
22. Ducceschi V, D'Andrea A, Galderisi M, De Feo M, Limongelli G, Mercurio B, Sarubbi B, Caso P, Cerasulo F, Cotrufo M. Risk predictors of paroxysmal atrial fibrillation following aortic valve replacement. *Ital Heart J* 2001; 2: 507-512.
23. Saltman AE, Tselentakis EV, Gaudette GR, Krukenkamp IB. Inflammation and atrial fibrillation: arachidonic acid decreases atrial conduction velocity in a fiber orientation dependent manner. *Circulation* 2002; 106(suppl): II-344.
24. Murphy GJ, Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Operative factors that contribute to post-operative atrial fibrillation: insights from a prospective randomised trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 136-139.
25. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee MJ, Connolly M, Subramanian V. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 167-173.
26. Chen X, Xu M, Shi HW, Mu XW, Chen ZQ, Qiu ZB. Comparative study of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in patients with triple-vessel coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 342-346.
27. Cummings JE, Gill I, Akhrass R, Dery M, Biblo LA, Quan KJ. Preservation of the anterior fat pad paradoxically decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1001-1003.
28. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50.
29. Arbatli H, Demirsoy E, Aytekin S, Rizaoglu E, Unal M, Yagan N, Sonmez B. The role of posterior pericardiotomy on the incidence of atrial fibrillation after coronary revascularization. *J Cardiovasc Surg* 2003; 44: 713-717.
30. Dagdelen S, Yuce M, Toraman F, Karabulut H, Alhan C. The value of P dispersion on predicting atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery; effect of magnesium on P dispersion. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 162-164.
31. Hayashi Y, Ohtani M, Sawa Y, Hirashi T, Akedo H, Kobayashi Y, Matsuda H. Minimally-diluted blood cardioplegia supplemented with potassium and magnesium for combination of "initial, continuous and intermittent bolus" administration. *Circ J* 2004; 68: 467-472.
32. Adams DC, Heyer EJ, Simon AE, Delphin E, Rose EA, Oz MC, McMahon DJ, Sun LS. Incidence of atrial fibrillation after mild or moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2000; 28: 309-311.
33. Sun LS, Adams DC, Delphin E, Graham J, Meltzer E, Rose EA, Heyer EJ. Crit Care Med 1997; 25: 1990-1993.
34. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1998; 82: 892-895.

35. Demirtas M, Dagsali S, Tarcan S, Sungu U. Is continuous normothermic blood cardioplegia really a practical way of myocardial preservation? Comparison with intermittent cold crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 284-289.
36. Lahtinen J, Biancari F, Salmela E, Mosorin M, Satta J, Rainio P, Rimpilainen J, Lepojarvi M, Juvonen T. Post-operative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1241-1244.
37. Bechtel MJF, Christiansen JF, Sievers HH, Bartels C. Low-energy cardioversion versus medical treatment for the termination of atrial fibrillation after CABG. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1185-1188.
38. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001.
39. Zimmer J, Pezzullo J, Choucair W, Southard, Kokkinos P, Karasik P, Greenberg MD, Singh SN. Meta-analysis of antiarrhythmic therapy in the prevention of postoperative atrial fibrillation and the effect on hospital length of stay, costs, cerebrovascular accidents and mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1137-1140.
40. Sanjuan R, Blasco M, Carbonell N, Jorda A, Nunez J, Martinez-Leon J, Otero E. Preoperative use of sotalol versus atenolol for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 838-843.
41. Auer J, Weber T, Berent R, Pushmann R, Hartl P, Ng CK, Schwarz C, Lehner E, Strasser U, Lassnig E, Lamm G, Eber B. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2004; 147: 636-643.
42. White CM, Caron MF, Kalus JS, Rose H, Song J, Reddy P, Gallagher R, Kluger J. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: the atrial fibrillation suppression trial II (AFIST II). *Circulation* 2003; 108 [suppl II]: II-200-II-206.
43. Colombo T, Pelenghi S, Bruschi G, Tarelli G, Montorsi E, Merli M, Vitali E. Comorbilità nella rivascolarizzazione miocardica chirurgica: fattori di rischio, controindicazioni. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 376-381.
44. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R *et al*. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1262-346.



Pavia - Almo Collegio Borromeo