



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

FIBRILLAZIONE ATRIALE IN GRAVIDANZA

Atrial fibrillation in pregnancy

Relatore:

PROF. LAURA BURATTINI

Tesi di Laurea di:

FLAVIA PIERONI

Correlatore:

DOTT. AGNESE SBROLLINI

A.A. 2020/2021

ABSTRACT

Il cuore, posto nel torace dietro lo sterno ed adagiato sul diaframma, è un organo cavo suddiviso in quattro cavità, la cui parete stratificata si ottiene dalla sovrapposizione di 3 diverse tonache. I miocardiociti che lo compongono ne garantiscono contrazione e rilassamento per mezzo della loro incessante transizione dallo stato di riposo a quello di eccitazione; tale funzionamento sincronizzato è reso possibile da fenomeni cellulari bioelettrici provocati dai flussi ionici transmembrana che sono governati dal gradiente di concentrazione e di potenziale. Le fibre cardiache investite dall'impulso elettrico che si propaga ordinatamente attraverso il sistema di conduzione generano un pattern di biopotenziali che è possibile prelevare esternamente tramite acquisizione elettrocardiografica. Si ottiene dunque un tracciato regolare, la cui periodicità è data dalla ripetizione di tre onde indicanti la depolarizzazione e la conseguente ripolarizzazione di atri e ventricoli: onda P, complesso QRS, onda T. Il cuore, perno della circolazione sanguigna, funge meccanicamente da pompa aspirante e premente iterando ciclicamente le fasi di sistole e diastole, durante le quali hanno luogo variazioni di pressione a cui si associano variazioni di volume. Il graduale processo della gravidanza che impiega 40 settimane circa per compiersi si attua attraverso tre tappe: periodo blastemico, periodo embrionale e periodo fetale. Tale condizione fisiologica determina nella donna una combinazione sinergica di modificazioni ormonali, anatomiche e funzionali per soddisfare le necessità metaboliche dell'unità feto-placentare. Al sistema cardiovascolare che deve far fronte al maggiorato consumo di ossigeno è richiesto lo sforzo più intenso. Si verificano parallelamente: incremento del flusso ematico e della volemia, aumento della frequenza cardiaca, dello stroke volume e del cardiac output; di contro, la riduzione del tono venoso e della resistenza vascolare sistemica induce l'abbassamento della pressione arteriosa diastolica. In merito all'apparato respiratorio i cambiamenti degni di nota si riassumono in: aumento di capacità inspiratoria, volume corrente, frequenza respiratoria e ventilazione minuto a cui si associa la riduzione di capacità funzionale residua, volume residuo e volume della riserva respiratoria. Per costruire i tessuti del feto e provvedere all'organizzazione degli annessi embrionali anche la composizione corporea varia, essendo soggetta all'incremento ponderale pari al 25% del peso pregravidico e all'aumento della quantità di fluidi presenti nell'organismo materno. La fibrillazione atriale (FA) si definisce come un disturbo nella conduzione dell'impulso elettrico che si verifica quando il nodo senoatriale non è più in grado di dare origine ritmicamente al battito ed è sostituito nella sua funzione da focolai ectopici localizzati nell'atrio sinistro; ciò genera onde depolarizzanti multiple e migranti in luogo di una stimolazione atriale coordinata a cui fanno seguito contrazioni vermicolari del miocardio. Si incorre, quindi, nell'alterazione del ritmo sinusale con rapida risposta ventricolare che si tramuta in una frequenza cardiaca irregolare superiore ai 90-100 bpm. Si distinguono 5 diverse tipologie di tale aritmia classificate in: FA di nuova insorgenza, FA parossistica, FA persistente, FA persistente di lunga data e FA cronica. Per quanto concerne

considerazioni epidemiologiche, la FA è la tachicardia sopraventricolare di più sovente riscontrata nella pratica clinica tanto da affliggere 11 milioni di persone in Europa tra cui ben 1.100.000 individui solo in Italia. Le più frequenti cause che concorrono all'insorgenza della patologia sono: ipertensione arteriosa, diabete mellito ed ipertiroidismo, anche se è pur vero che comorbidità quali: affezioni ai polmoni, malattie renali croniche e cardiopatie apportano un contributo negativo peggiorando il quadro clinico del soggetto. La prevalenza di fibrillazione atriale che raddoppia per ogni decennio della vita adulta è pari a 0.5-1% nella popolazione generale e ben 2-4 % in quella matura. L'incidenza, invece, nell'ultimo ventennio ha subito una crescita del 13 % e tuttora oscilla intorno allo 0.2 % per anno. La diminuzione della gittata cardiaca dettata dal ridimensionamento del contributo atriale nella fase di riempimento ventricolare è responsabile del 25 % dei casi di stroke e si configura come causa indipendente di aumento del 50-90 % del rischio di morte negli over 70 per eventi ischemici cerebrovascolari e scompenso cardiaco. Nonostante il sospetto di fibrillazione atriale nasca qualora si avvertano affanno, dispnea, palpitazioni e dolore al petto, la diagnosi è puramente elettrocardiografica; le anomalie a cui prestare attenzione nel tracciato sono: assenza di onde P sostituite da onde fibrillatorie a dente di sega ed intervalli R-R irregolarmente irregolari. La serie di adattamenti che interessa la donna in gravidanza impatta notevolmente sul sistema cardiovascolare risultante sotto sforzo, rendendo il cuore della madre più vulnerabile e facendo sì che quest'ultima sia maggiormente predisposta a sviluppare la FA. La mancanza di un'efficiente contrazione atriale provoca instabilità emodinamica che si traduce in ipoperfusione sistemica materna; ciò complica inevitabilmente la gravidanza che è esposta ad un rischio potenziale più alto. Lo stato di salute materno non ottimale inficia il sano sviluppo del feto solo nell'1-4 % dei casi e, nello specifico, in 100.000 donne selezionate come campione, si registrano 27 occorrenze di FA. In seguito agli esami ematochimici di routine, all'emogasanalisi e ai test di funzionalità renale, epatica e tiroidea, nella diagnosi ci si avvale di elettrocardiogramma ed ecocardiogramma. Volendosi concentrare ora sul feto, la sua frequenza cardiaca che si aggira intorno a 110-160 bpm subisce di norma frequenti variazioni dipendenti dall'attività fetale e dal flusso ematico placentare; un campanello di allarme deve scattare quando la frequenza cardiaca fetale è superiore a 180 bpm. Le aritmie fetali di cui si ha più spesso evidenza sono quelle più facili da individuare, ovvero: battiti ectopici, tachicardia sopraventricolare con origine atriale e flutter atriale. Gli strumenti di cui ci si serve per riconoscere difetti congeniti anatomici e strutturali del miocardio fetale, individuare forme aritmiche, identificarne la tipologia ed assicurarne il monitoraggio sono: ecocardiografia fetale, magnetocardiografia, flussimetria fetale e cardiotocografia.

INDICE

- **INTRODUZIONE**

- **CAPITOLO 1:**

IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

1.1 Anatomia del cuore

1.2 Fisiologia del cuore

1.2.1 Fisiologia elettrica

Sistema di conduzione dell'impulso elettrico nel cuore

Acquisizione segnale elettrocardiografico

1.2.2 Fisiologia meccanica

1.3 Cenni di anatomia e fisiologia del sistema cardiocircolatorio

- **CAPITOLO 2:**

LA GRAVIDANZA

2.1 Cos'è la gravidanza e cosa comporta

2.2 Principali modificazioni fisiologiche dell'organismo materno in gravidanza

2.2.1 Cambiamento della normale funzionalità dell'apparato cardiovascolare

2.2.2 Fisiologia dell'apparato respiratorio in gravidanza

2.2.3 Variazione della conformazione e della composizione corporea

- **CAPITOLO 3:**

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

3.1 Fisiopatologia

3.2 Epidemiologia

3.3 Diagnostica fibrillazione atriale tramite processamento di segnale ECG

- **CAPITOLO 4:**

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE IN GRAVIDANZA

4.1 Epidemiologia

4.2 Valutazione di parametri oggettivi per la rilevazione di fibrillazione atriale

4.3 Casi di studio di fibrillazione atriale in gravidanza tratti dalla letteratura scientifica

- **CONCLUSIONE**

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune tachiaritmia e affligge più di 11 milioni di individui in Europa. In Italia la prevalenza attuale della FA è valutabile attorno a 1.100.000 pazienti con un'incidenza di 120.000 nuovi casi all'anno. Le numerose osservazioni cliniche standard relative agli ultimi vent'anni hanno consentito di comprovare che la FA ha tendenza a promuovere il suo stesso permanere o, comunque, a favorire il suo recidivare a causa dei circoli viziosi innescati dalle modificazioni elettrofisiologiche e/o anatomiche nel tessuto atriale. E' cosa nota, infatti, che la FA cronica è di norma anticipata da episodi, più o meno numerosi e più o meno prolungati, di FA parossistica, tanto che il cronicizzarsi della patologia sembra quasi il compimento della cosiddetta "storia naturale" dell'aritmia. E' assodato, inoltre, che la prevalenza della FA sia destinata ad un incremento sostanziale nel tempo a causa dell'aumento dell'età media sia della popolazione generale, sia dei soggetti più cagionevoli in quanto affetti da malattie cardiologiche, anche grazie ai progressi ottenuti nel trattamento delle stesse. Un altro elemento non trascurabile è l'evidenza che la FA si associa ad un sorprendente aumento della morbilità e della mortalità che risultano doppie rispetto a chi non ne è portatore, intaccando la salute dei pazienti e condizionandone la sopravvivenza, anche di quelli che apparentemente non presentano una sottostante cardiopatia. La FA si configura, quindi, come una condizione molto onerosa sia per il paziente, che vive un peggioramento della qualità di vita, sia per il Servizio Sanitario Nazionale, che si trova a dover fronteggiare i costi relativi alle numerose ospedalizzazioni, in quanto essa rappresenta la causa di circa un terzo di tutti i ricoveri per aritmia.

Occorre ora precisare che, se la patologia della FA è una questione ampiamente dibattuta e a fondo scandagliata data l'alta frequenza con cui vi ci si imbatte nella pratica clinica, lo stesso assunto perde ogni validità quando si vira l'attenzione sulla più inconsueta insorgenza o preesistenza di tale aritmia nelle donne che si trovano a vivere la più delicata delle fasi della vita, quella della gravidanza. Ciò che è certo ed inconfutabile, invece, è che il significativo incremento del carico di lavoro imposto al sistema cardiocircolatorio dall'espansione del volume di sangue che deve essere manenuto in circolo è condizione sufficiente a rendere il cuore materno più fragile e vulnerabile. Questo vuol dire che, prendendo in considerazione la stessa paziente considerata sana il cui miocardio non è

compromesso nel suo funzionamento da malattie cardiache precedenti, quest'ultima durante la gravidanza andrà fisiologicamente incontro ad un rischio potenziale maggiore di sviluppare episodi aritmici e, nel nostro caso, la FA.

Il presente lavoro di tesi si prefigge come scopo quello di fare ordine e chiarezza nella nebulosa conoscenza che si possiede dell'argomento, resa possibile grazie al materiale scientifico attinente di cui finora si dispone, al fine di comprendere quale sia l'effettiva rilevanza clinica della FA in gravidanza, fornire gli strumenti per formulare una diagnosi tempestiva nella madre e nel feto e meglio specificare quanto il benessere fetale possa risultare intaccato da eventuali episodi aritmici materni. E' di fondamentale importanza, infatti, conoscere quanto più dettagliatamente possibile epidemiologia, fisiopatologia e tecniche diagnostiche adottate per la FA nelle donne incinte per individuare precocemente quale sia la forma di tachicardia sopraventricolare in questione ed adoperarsi di conseguenza per preservare la salute di madre e figlio. La ragione di ciò risiede nel fatto che i tentativi di ripristino del ritmo sinusale, sia elettrici che farmacologici, sono coronati da un'alta percentuale di successo nel caso in cui la FA abbia diagnosi tempestiva e duri da poco tempo; la percentuale di successo è invece decisamente ridotta quando FA sia esordita molto tempo prima.

CAPITOLO 1

IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

1.1 ANATOMIA DEL CUORE

Il cuore, come illustrato in figura 1.1, trova la sua naturale collocazione nella cavità toracica, fra i polmoni, in uno spazio detto mediastino anteriore; è adagiato sul diaframma che lo separa dai visceri addominali ed è protetto anteriormente dallo sterno e dalle cartilagini costali che gli fanno da scudo. Ha la forma di un cono capovolto alto circa 12 cm con l'apice spostato verso sinistra, ha dimensioni confrontabili con quelle di un pugno ed il suo peso, in un individuo adulto, è di circa 250-300 grammi [1].

Esso è contenuto in un involucro membranoso a guisa di sacco detto pericardio che lo avvolge esternamente e aderisce perfettamente a tutte le sue parti. Presenta inoltre una parete stratificata, ben visibile nella figura 1.2, che consta di tre diverse tonache sovrapposte. Procedendo dall'interno verso l'esterno il primo sottile strato epiteliale che si incontra è l'endocardio, rivestimento di tutti gli spazi cavitari e costituente delle valvole cardiache; subito al di sopra si trova il miocardio, strato muscolare che forma la struttura vera e propria della superficie parietale ed è rinforzato da tessuto connettivo fibroso denso che ne aumenta lo spessore e la resistenza; esternamente ad esso si ha l'epicardio, consistente in una sottile membrana sierosa che incapsula il cuore [1]. Il muscolo cardiaco la cui conformazione interna è mostrata nella figura 1.3 sottostante è ripartito in due sezioni distinte, una destra e una sinistra separate da un setto isolante che impedisce qualsiasi tipo di scambio tra di esse. Ciascuna metà è a sua volta suddivisa in due cavità, una superiore che prende il nome di atrio ed una inferiore denominata ventricolo [6]. L'atrio ed il ventricolo della sezione destra sono posti in comunicazione dall'orifizio atrioventricolare dotato di una valvola, quella tricuspide, la cui funzione è garantire l'unidirezionalità del flusso sanguigno che procede dalla camera superiore verso quella inferiore come imposto dal gradiente pressorio; identico compito è assolto nel distretto sinistro dalla seconda valvola atrioventricolare, la mitrale. Analogamente la presenza di altre due valvole dette semilunari, nello specifico quella polmonare nel ventricolo destro per l'arteria polmonare e quella aortica nel ventricolo sinistro per l'aorta è funzionale allo svolgimento di un'azione preventiva sul flusso retrogrado proveniente dai vasi efferenti [1]. Nella figura 1.4 è presentata la morfologia delle quattro valvole cardiache.

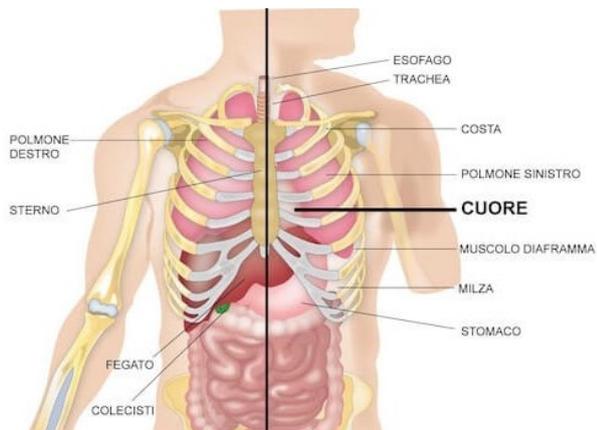


Figura 1.1: Collocazione del cuore nella gabbia toracica.

Pericardio e parete del cuore

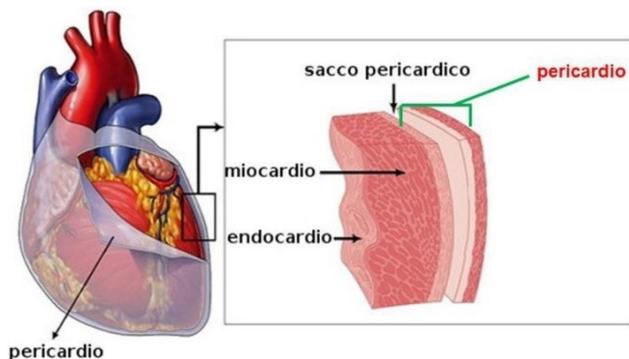


Figura 1.2: Stratificazione del tessuto cardiaco.

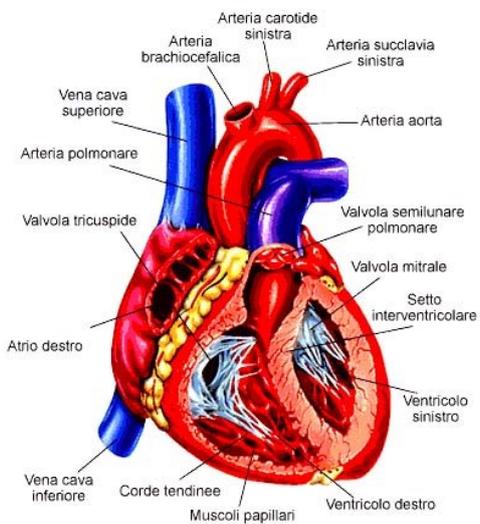


Figura 1.3: Anatomia del cuore.

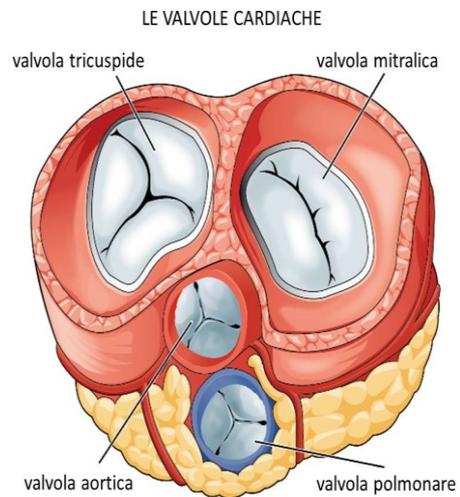


Figura 1.4: Morfologia delle quattro valvole cardiache.

1.2 FISILOGIA DEL CUORE

1.2.1 Fisiologia elettrica

Il cuore è un organo cavo costituito da tessuto muscolare striato involontario [1,6] e differentemente dagli altri muscoli è capace di autogenerare lo stimolo nervoso che ne assicura la contrazione ed il conseguente rilassamento [2,3,5]. Ciò è reso possibile dalle particolari cellule contrattili ed eccitabili che lo compongono, miocardiociti, la cui ininterrotta transizione dallo stato di riposo a quello di eccitazione provocata da fenomeni cellulari di natura bioelettrica garantisce il funzionamento ciclico e altamente sincronizzato del cuore [2,3,5,6].

Nelle fibre miocardiche il potenziale di membrana prende il nome di potenziale di riposo in quanto caratterizzante di tale stato e assume un valore iniziale di circa -90 mV [5] che viene modificato in dipendenza da flussi ionici transmembrana sospinti dal gradiente di concentrazione e di potenziale [2,6]; la variazione più importante coincide con il potenziale di azione (il cui andamento è delineato nella figura 1.5), ovvero l'inversione transitoria del potenziale di membrana, nella prima fase negativo all'interno della cellula [2,5]. Un primo stimolo elettrico di depolarizzazione determina l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti del sodio consentendo agli ioni Na^+ di accedere alla cellula accelerando notevolmente la crescita del potenziale fino alla sua inversione mediante un meccanismo di feedback positivo (da -90 mV a +50 mV). In seguito alla successiva inattivazione del sodio, si verifica una prima ripolarizzazione della fibra susseguita dall'apertura dei canali lenti di calcio entrante e di potassio uscente i cui flussi tendono ad equilibrarsi vicendevolmente; all'interno della membrana permane un esubero di cariche positive in ragione del quale si ha la fase di appiattimento del potenziale detta plateau. Rese inattive le correnti di Ca^{++} , l'efflusso continuo dello ione K^+ provoca la vera e propria ripolarizzazione fino al ripristino delle condizioni di riposo iniziali in quanto la concentrazione di cariche positive in uscita è maggiore che in ingresso [2,5].

Nella figura 1.6 è ben evidenziata la leggera variazione del potenziale d'azione a seconda che ci si sposti nei diversi siti del muscolo cardiaco interessati dalle fasi consecutive di conduzione dell'impulso elettrico [2,5].

Sistema di conduzione dell'impulso elettrico nel cuore

Il ciclo cardiaco ha durata complessiva di circa 0.8 s e si definisce come il periodo intercorrente tra l'inizio di una contrazione cardiaca completa e l'inizio di quella successiva e può essere suddiviso in due fasi: diastole e sistole.

L'inizio di ciascun ciclo è sancito dalla generazione spontanea e ritmica di un potenziale d'azione nel nodo senoatriale (S-A) localizzato tra vena cava superiore e atrio destro che funge da marcatempo (pacemaker) del cuore [2,3,6]: le cellule nodali, infatti, essendo dotate di autoeccitazione provvedono ad innescare automaticamente impulsi elettrici con frequenza compresa tra 60 e 99 bpm [6] che si propagano in modo ordinato grazie alla presenza di un sistema di conduzione, esattamente quello della figura 1.7 che riesce a coordinare la contrazione del muscolo cardiaco [3,6].

Tali cellule sono intimamente connesse da giunzioni comunicanti (gap junctions) come evidenziato in figura 1.8 a tal punto da costituire un sincizio funzionale che le rende estremamente sensibili agli stimoli ricevuti dalle fibre contrattili adiacenti [2].

La depolarizzazione, iniziata nel nodo S-A, interessa entrambi gli atri convergendo quindi sul nodo atrioventricolare (A-V) tramite le vie internodali e, proseguendo lungo il fascio di His con le relative due branche, raggiunge con un ritardo di 0.1 s i ventricoli la cui contrazione è quindi postuma a quella atriale [3,4].

La depolarizzazione del miocardio ventricolare inizia nel lato sinistro del setto interventricolare e procede dapprima verso destra, attraverso la parte centrale del setto, fino alla regione apicale percorrendo le fibre del Purkinje per poi risalire lungo le pareti ventricolari, propagandosi dalla superficie endocardica a quella epicardica [2,3,4].

Acquisizione segnale elettrocardiografico

L'attività elettrica che ha luogo internamente alle cellule cardiache si propaga con velocità di circa 0.3-0.5 m/s fino ad affiorare in superficie, manifestandosi esternamente come linee di campo elettrico equipotenziali. L'elettrocardiogramma (ECG) consente di prelevare il segnale biologico attraverso la registrazione della variazione delle differenze di potenziale acquisite applicando sulla pelle del paziente opportunamente trattata in distretti corporei differenti almeno due elettrodi che trasducono le correnti ioniche associate ai movimenti di cariche in correnti elettroniche [6]. Oggetto della misura è quindi un pattern di biopotenziali prelevati non a livello della singola cellula, ma risultanti dall'attività integrata e globale delle fibre dei vari siti cardiaci che mutua continuamente nel tempo in correlazione con le fasi del ciclo [6]. Dopo aver amplificato a sufficienza il segnale in ingresso alla strumentazione fisiologicamente di bassa intensità ed averlo ripulito dalle interferenze sovrapposte alle componenti utili, si dispone del tracciato elettrocardiografico (ECG) le cui caratteristiche morfologiche sono il fulcro dell'indagine clinica finalizzata all'individuazione di anomalie ed eventi patologici più o meno gravi (aritmie, fibrillazioni, blocchi del sistema di conduzione dell'impulso elettrico) [6]. Tale tracciato ECG che è riprodotto nella figura 1.9 presenta una certa regolarità e periodicità seppur dinamica nella sua forma d'onda di base in quanto scomponibile in tre deflessioni più piccole con i relativi intervalli di transizione (onda P della depolarizzazione atriale, complesso QRS della depolarizzazione ventricolare, onda T della ripolarizzazione ventricolare), ciascuna delle quali dovrebbe essere distinguibile poiché dotata di ampiezza e frequenza proprie tipizzanti comprese in un range di riferimento [6]. L'inizio del ciclo cardiaco le cui fasi sono raffigurate nell'immagine 1.10 si evince dall'onda P che corrisponde alla depolarizzazione degli atri, prima del destro e subito dopo del sinistro; essa, in assenza di irregolarità, indica un corretto riempimento atriale ed è di piccole dimensioni poiché la contrazione atriale ha una potenza modesta e la sua durata varia tra i 60 e i 120 ms [3,4,6]. Si ottiene subito dopo l'onda Q: negativa e di piccole dimensioni (ampiezza non superiore a 0.1 mV) indica la depolarizzazione del setto interventricolare [6]; lo stimolo scende poi verso l'apice del cuore originando un'ampia onda positiva, il cosiddetto picco R che corrisponde alla depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro ed ha un'ampiezza massima di 1-3 mV [6]. Raggiunta la parete dei ventricoli, l'impulso dà vita all'onda negativa S, anch'essa di piccole dimensioni, coincidente con la depolarizzazione delle regioni basale e posteriore del ventricolo sinistro.

La durata dell'intero complesso è compresa tra i 60 ms e 110 ms per cui, essendo un evento più veloce, genera componenti in alta frequenza [6]. In questo intervallo avviene anche la ripolarizzazione atriale che però non risulta visibile perché mascherata dalla depolarizzazione ventricolare [3,4]. A chiudere il ciclo si manifesta l'onda T della durata compresa tra 160 e 200 ms nei quali si esplica la ripolarizzazione dei ventricoli, così riarmati per la contrazione successiva [3,4,6]. L'intervallo P-R indica il tempo di conduzione atrio-ventricolare, misurato dall'inizio della depolarizzazione atriale all'inizio della depolarizzazione ventricolare (120-200 ms) [6]; quello Q-T della durata inferiore a 400-440 ms è, invece, l'intervallo necessario alla depolarizzazione e ripolarizzazione delle camere inferiori che gode di proporzionalità inversa rispetto alla frequenza cardiaca [6]. Per la durata del segmento P-R gli atri sono completamente contratti mentre per quella del segmento S-T (80-120 ms che coincidono con la fine della depolarizzazione ventricolare e l'inizio della loro ripolarizzazione), che è graficato come una linea isolettrica collocata allo stesso livello dell'intervallo P-R, lo sono i ventricoli [3,6].

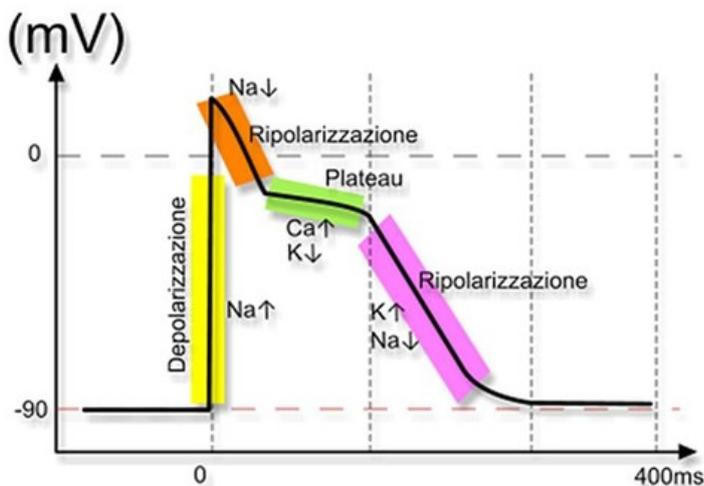


Figura 1.5: Potenziale d'azione ventricolare di una fibra del miocardio.

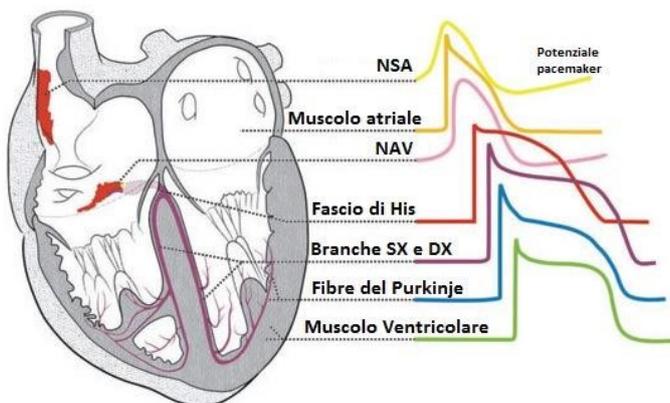


Figura 1.6: Potenziale d'azione generato da una singola cellula in diversi siti del cuore.

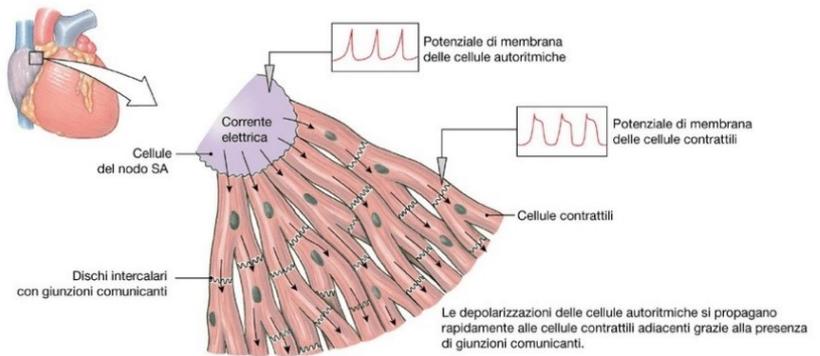
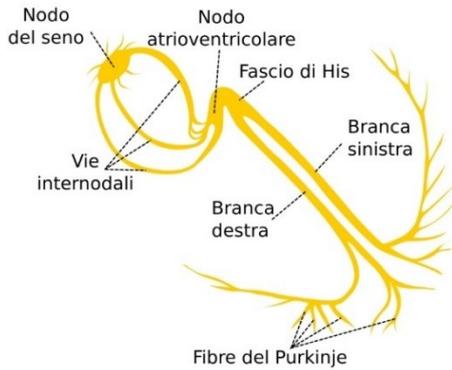


Figura 1.7: Sistema di conduzione dell'impulso nel cuore.

Figura 1.8: Giunzioni comunicanti delle cellule contrattili.

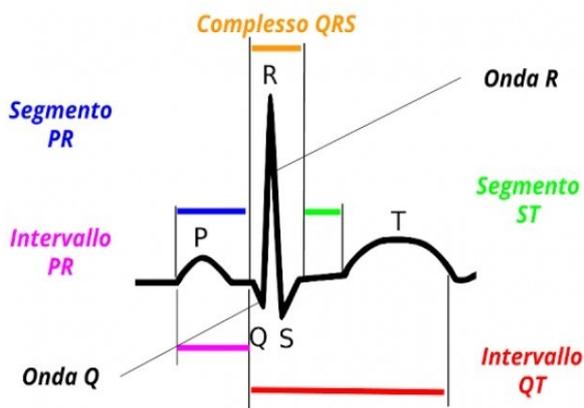


Figura 1.9: Tracciato ECG ottenuto come registrazione sulla superficie corporea dell'attività elettrica complessiva di tutte le cellule.

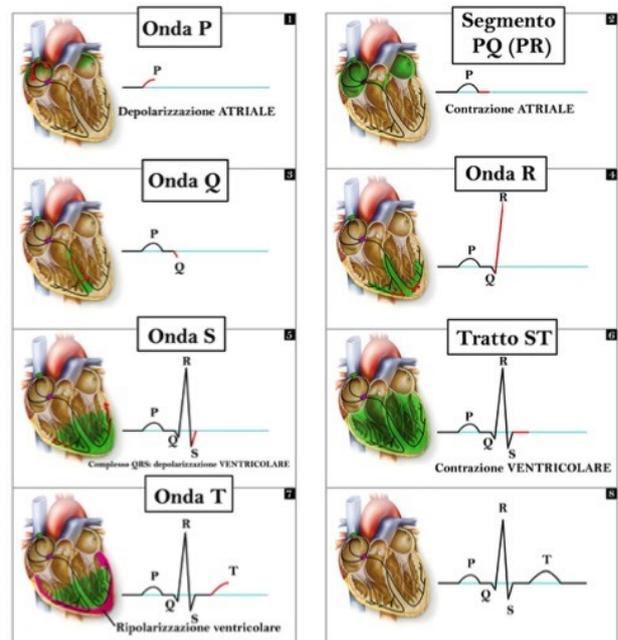


Figura 1.10: Corrispondenza tra ciclo cardiaco e tracciato ECG.

1.2.2 Fisiologia meccanica

Il cuore, perno della circolazione e suo punto di potenza, è protagonista di eventi meccanici che causano una sequenza di variazioni di pressione e di flusso nelle sue camere e nei vasi sanguigni [7,8,9].

Si definiscono pressione sistolica (100-140 mmHg), nel sistema vasale, quella aortica massima raggiunta in fase di contrazione e pressione diastolica (60-90 mmHg) quella minima che si ottiene durante il rilasciamento [8].

Facendo riferimento al ventricolo sinistro che subisce il salto pressorio massimo (0-120 mmHg), si prendono in considerazione due periodi caratteristici del ciclo cardiaco: sistole e diastole ventricolari, entrambe illustrate nella figura 1.11 [8,9].

Nella sistole si evidenzia come primo step la contrazione isovolumetrica in cui la camera ventricolare già riempita è sigillata poiché sia la valvola mitrale sia quella aortica sono chiuse; si ha quindi un brusco innalzamento della pressione intraventricolare per contrazione dei fasci muscolari senza accorciamento (il volume resta invariato), fino ad un valore di soglia pari a 80 mmHg [7].

L'inizio della fase di eiezione rapida è individuabile attraverso l'apertura della valvola aortica, quando la pressione nel ventricolo supera quella dell'aorta (80 mmHg), e ha come conseguenza la progressiva riduzione del volume della cavità e la registrazione di un picco pressorio intorno ai 125-130 mmHg [7]; subito dopo si ha l'eiezione lenta con rallentamento della velocità di efflusso che termina con una pressione di circa 100 mmHg. Durante tutta la fase di efflusso i fasci muscolari si accorciano. La riduzione del gradiente ventricolo-aorta con caduta della pressione intraventricolare e la graduale inattivazione dei fasci muscolari che si sono attivati per primi determinano la fine della sistole coincidente con l'incisura aortica, cioè la chiusura della valvola aortica [7].

La fase di diastole è preceduta dal rilassamento isovolumetrico caratterizzato dalla caduta repentina della pressione ventricolare che si assesta ai bassi valori diastolici e dalla lenta distensione della muscolatura senza che si abbia però riduzione del volume. Si ha a questo punto la diastole vera e propria in cui la camera ventricolare svuotata accoglie il flusso di sangue in ingresso recuperando il proprio volume telediastolico di circa 150-180 ml [7].

Il volume di sangue espulso da ciascun ventricolo ad ogni contrazione, invece, si aggira intorno ai 70-90 ml, si definisce come stroke volume ed è un parametro rilevante poiché moltiplicandolo per la frequenza cardiaca a riposo pari a 70-72 battiti per minuto (bpm) ci

consente di ottenere il cardiac output o gittata cardiaca, cioè il volume di sangue pompato in un minuto [9]. Quanto detto finora si riassume nella figura 1.12 in cui si riportano le fasi primarie del ciclo cardiaco unitamente all'andamento della pressione e del volume nel ventricolo sinistro e al tracciato ECG.

Un modo efficace di descrivere il ciclo cardiaco è quello di rappresentarlo mediante un grafico pressione-volume che presenta le variazioni di volume (asse x) e di pressione (asse y) che hanno luogo durante la fase sistolica e diastolica [8,9]. La figura (1.13) sottostante mostra appunto ciò che si definisce ciclo pressione-volume con riferimento al ventricolo sinistro umano [9].

Il flusso di sangue nel cuore è regolato dallo stesso principio che giustifica il flusso di tutti i liquidi e dei gas: il flusso si sposta da zone a pressione più elevata a zone a pressione più bassa [8]. La contrazione del muscolo cardiaco provoca un aumento di pressione sufficiente a determinare la fuoriuscita del sangue dalle camere ventricolari per dirigersi verso zone caratterizzate da una pressione inferiore [8].

Il cuore sinistro genera pressioni più elevate rispetto al destro per spingere il sangue nel circuito sistemico molto più lungo rispetto a quello polmonare [7]. Descrivendo il grafico qui riportato, la linea continua in basso identifica la curva di riposo o diastolica che il ventricolo seguirebbe in assenza di contrazione, quella continua in alto, invece, fornisce la pressione massima che raggiungerebbe il ventricolo sinistro in contrazione in condizioni isovolumetriche [9]. La curva tratteggiata descrive il susseguirsi degli eventi in un singolo battito cardiaco: RV=riempimento ventricolare; CI=contrazione isovolumetrica; EI=eiezione; RI=rilassamento isovolumetrico E' importante sottolineare che in questo grafico "pressione-volume" l'elemento tempo non viene preso in considerazione [8,9].

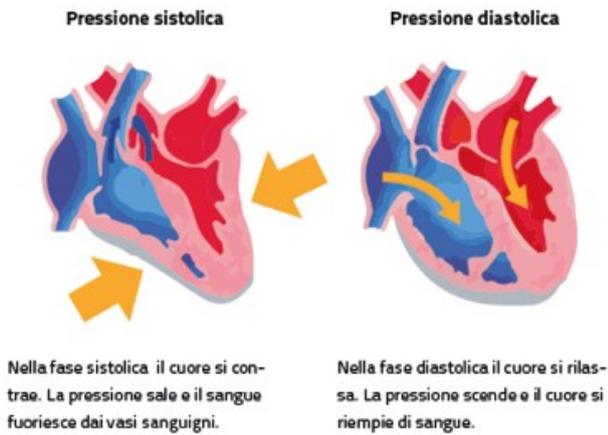


Figura 1.11: Pressione sistolica e diastolica.

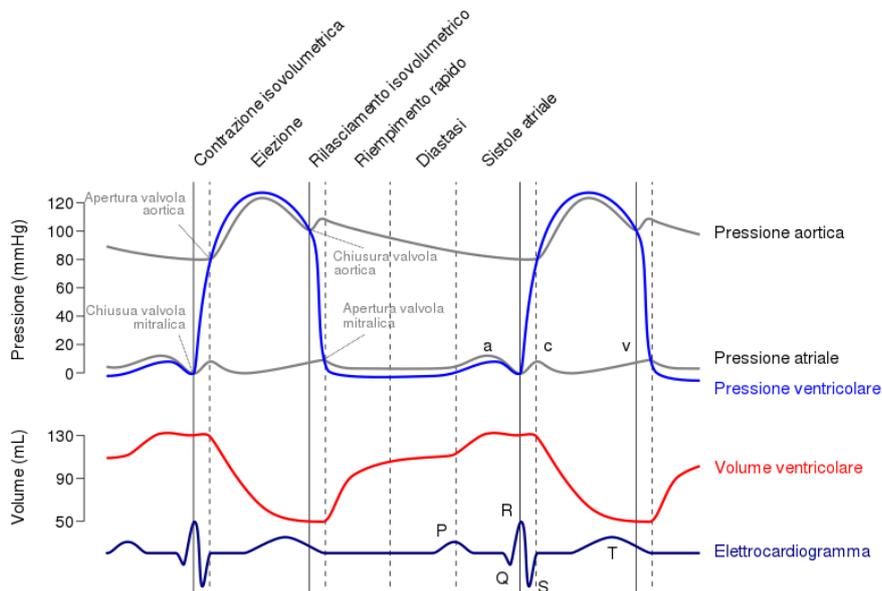


Figura 1.12: Fasi principali del ciclo cardiaco, andamento di pressione e volume nel ventricolo sinistro e tracciato ECG.

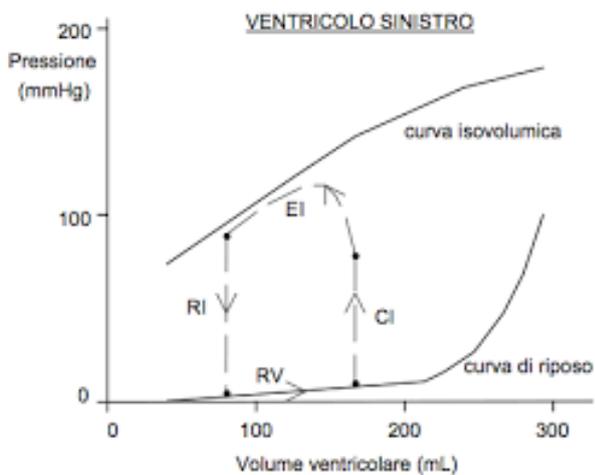


Figura 1.13: Tipico Ciclo Pressione-Volume ventricolo sinistro umano.

1.3 CENNI DI ANATOMIA E FISILOGIA DEL SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO

Il cuore dal punto di vista funzionale viene comunemente assimilato a due pompe in serie aspiranti e prementi di efficienza straordinaria che ricevono il sangue nella camera di ricezione (l'atrio) e lo espellono svuotando la camera di propulsione (il ventricolo) [9]. Il sangue percorre due circuiti ben distinti, schematicamente illustrati nella figura 1.14, che non hanno punto di incontro alcuno e sono comunemente noti come piccola e grande circolazione [1]. La prima di esse, detta anche circolazione polmonare, ha inizio quando il sangue venoso è condotto dalle vene sistemiche fino all'atrio destro da cui, passando per il rispettivo ventricolo, raggiunge attraverso la vena polmonare i capillari alveolari nei quali si depura cedendo anidride carbonica e arricchendosi di ossigeno. Il sangue refluo, ora arterioso, tramite le vene polmonari è condotto nell'atrio sinistro per continuare il suo percorso. Si entra a questo punto nel vivo della grande circolazione: il sangue espulso dal ventricolo sinistro viene spinto nell'aorta e nelle successive diramazioni arteriose fino ad irrorare i tessuti periferici con scopo primario la cessione delle sostanze nutritive che trasporta e l'eliminazione delle scorie [1,8]. La suddetta successione di eventi viene reiterata ciclicamente e ritmicamente in media 70-75 volte per minuto in condizioni di riposo per soddisfare le esigenze metaboliche dell'organismo [6]. Per assolvere ad un compito tanto impegnativo e dispendioso in termini energetici, il cuore necessita di ricevere nutrimento e ossigeno, forniti dalle arterie coronarie che tessono intorno al miocardio una fitta rete, quella rappresentata nella figura 1.15, distinguendosi in: coronaria destra per la parete posteriore del muscolo cardiaco e coronaria sinistra per la zona anteriore e laterale, apice incluso [1,6].

SCHEMA DELLA CIRCOLAZIONE SANGUIGNA PICCOLO E GRANDE CIRCOLO

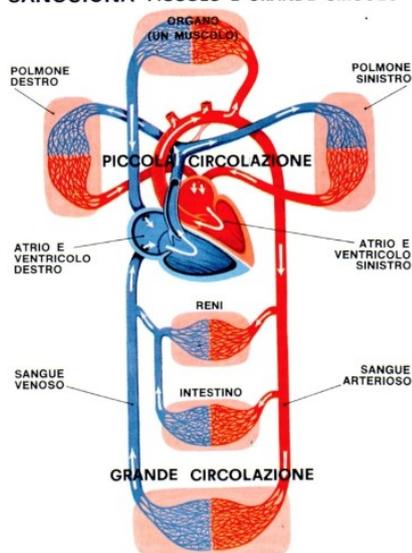


Figura 1.14: Piccola e grande circolazione.

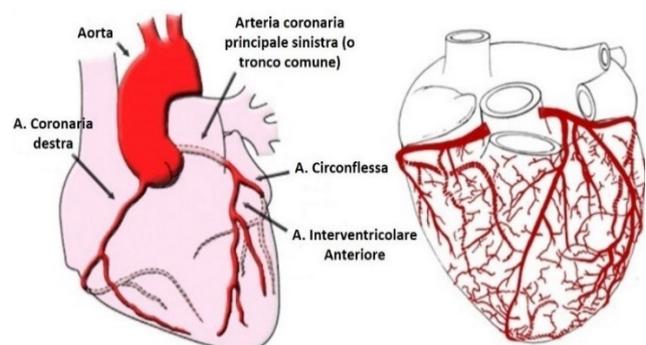


Figura 1.15: Circolazione coronarica.

CAPITOLO 2

LA GRAVIDANZA

2.1 COS' È LA GRAVIDANZA E COSA COMPORTA

La gravidanza, come suggerisce l'etimologia del termine stesso (dall'aggettivo latino "gravidus", derivato a sua volta da "gravis" che significa "carico, appesantito"), è la condizione fisiologica che interessa la donna che ha concepito e che reca in grembo un nuovo individuo in via di continuo sviluppo, generato dal concepimento [10]. Si definisce gravidanza a termine quella che ha una durata fisiologica complessiva compresa tra le 37 e le 41 settimane, intervallo temporale i cui estremi iniziale e finale corrispondono rispettivamente al momento della fecondazione e al parto [10]. Se l'espulsione del feto avviene prima della trentasettesima settimana la gravidanza si classifica come pretermine; protratta è invece quella in cui il parto è postumo alla scadenza fissata [10,12].

Il lungo e graduale processo di accrescimento e sviluppo del feto si compie in 40 settimane circa attraverso tre tappe sequenziali e ordinate: il periodo blastemico, il periodo embrionale ed il periodo fetale [10].

Il periodo blastemico dura due settimane e comprende la fecondazione e la fase germinale. Successivamente all'inseminazione dell'ovocita ad opera dello spermatozoo avvenuta nella tuba di Falloppio, la cellula uovo appena fecondata, anche detta zigote, migra verso la cavità uterina dove si impianta ed ha inizio la sua segmentazione [11]. Si forma così nel giro di tre giorni, iterando il processo mitotico, la morula (un ammasso di cellule uguali) da cui deriverà la blastocisti in cui si evidenziano due parti: il trofoblasto destinato a costituire la placenta [11]; l'embrioblasto da cui si originano i primi due foglietti embrionali, noti come ectoderma ed endoderma che ben sono raffigurati nell'immagine 2.2. La figura 2.1 ha, invece, lo scopo di rendere di immediata comprensione la sequenza temporale delle fasi che hanno luogo durante la fecondazione [10].

Tra la terza e l'ottava settimana si entra nel periodo intermedio, quello embrionale, in cui si sviluppa, interposto agli altri due, il terzo foglietto (mesoderma) che risulta di particolare rilevanza poiché è proprio da esso che gradualmente vanno formandosi i principali organi affinché l'embrione assuma un abbozzo di morfologia umana sempre più definita [11].

Si organizzano inoltre gli annessi embrionali, strutture con triplice funzione protettiva, nutritiva ed escretoria tra cui la placenta, il cordone ombelicale ed il sacco amniotico (Figura 2.3) [10,11]. L'ultima fase, collocata temporalmente dalla nona settimana in poi, vede il perfezionamento di tutti gli organi e gli apparati fetali che accrescendosi raggiungono la loro conformazione semi definitiva [10,11].

Durante la gestazione, il corpo e l'organismo materno in toto cambiano giorno per giorno per adattarsi al feto che ospitano e per soddisfare ogni sua esigenza in quanto la sopravvivenza e lo sviluppo progressivo dello stesso dipendono unicamente dalla connessione simbiotica con la madre, realizzata tramite la placenta [10,11,12,13]. Attraverso quest'ultima transita nelle arterie uterine il sangue materno e si realizza così la cessione di ossigeno e nutrienti al sangue del feto che, arricchitosi, fuoriesce dal versante fetale nella vena ombelicale, un grosso vaso che unitamente alle due più piccole arterie ombelicali costituisce il cordone ombelicale [10]. A questo punto è il dotto venoso di Aranzio a condurre il sangue fino al cuore del feto evitando il passaggio per il fegato in quanto la metabolizzazione delle sostanze nocive è già stata effettuata dal fegato materno [10]. La presenza di una caratteristica apertura nel cuore detta forame ovale che funge da punto di comunicazione tra atrio destro e sinistro conferisce continuità alla circolazione fetale in modo che circolazione polmonare e sistemica costituiscano un circuito unico [10]. In questo modo, infatti, il sangue ossigenato giunto nell'atrio destro passa per la maggior parte direttamente in quello sinistro e procede da qui nel ventricolo sottostante fino all'aorta in cui confluisce anche la minore quantità di esso contenuta nel ventricolo destro; ciò è reso possibile dal dotto arterioso di Botallo che evita il transito attraverso i polmoni, tappa non più necessaria [10]. Il percorso a ritroso dagli organi periferici fino alla placenta per ricaricare di ossigeno il sangue ormai impoverito è affidato alle arterie ombelicali, ritornando dunque al punto di partenza affinché un nuovo ciclo abbia inizio [10]. Quanto appena detto riassume il funzionamento della circolazione fetale che è illustrata in figura 2.4.

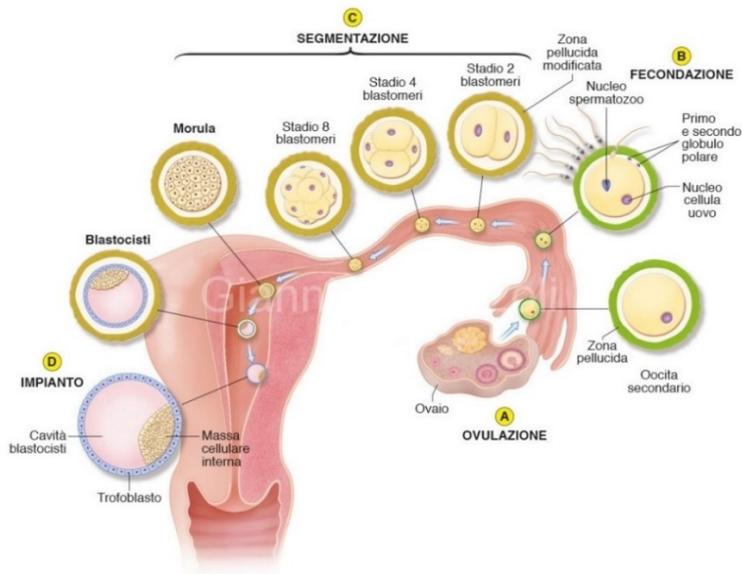


Figura 2.1: La fecondazione.

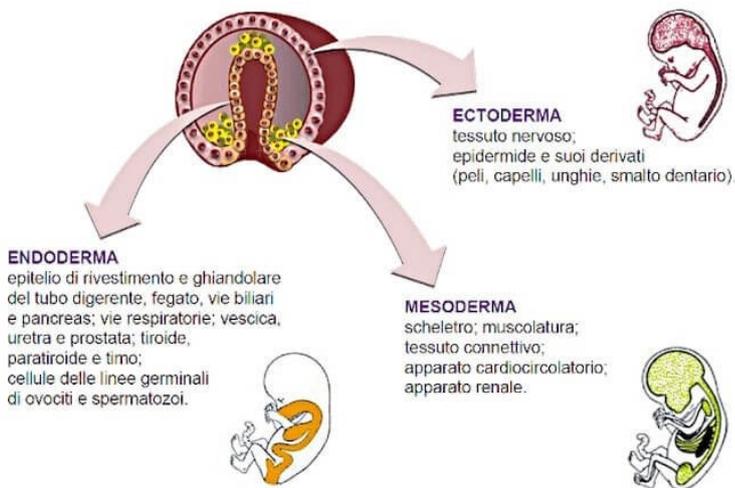


Figura 2.2: La formazione dei foglietti embrionali.

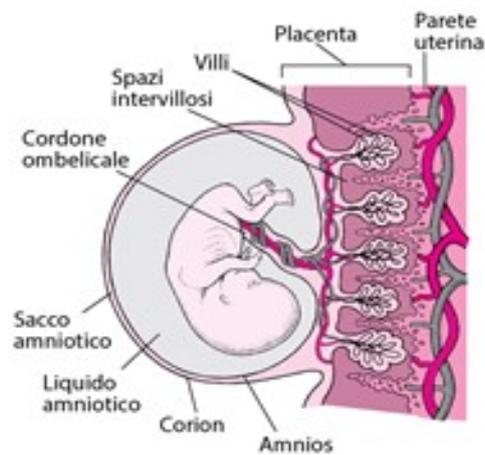


Figura 2.3: Annessi embrionali ed embrione.

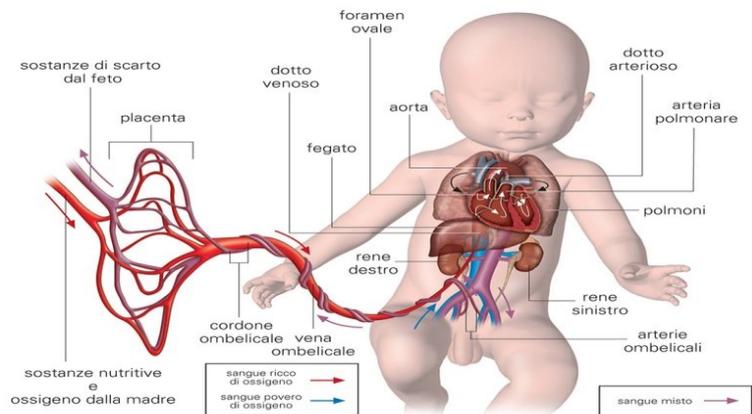


Figura 2.4: Circolazione fetale.

2.2 PRINCIPALI MODIFICAZIONI FISILOGICHE DELL' ORGANISMO MATERNO IN GRAVIDANZA

2.2.1 Cambiamento della normale funzionalità dell'apparato cardiovascolare

Come suddetto, in gravidanza si manifestano, a carico dell'organismo materno, una molteplicità di modificazioni anatomiche e di variazioni fisiologiche interdipendenti reciprocamente che interessano regioni corporee diverse, destinate per lo più a regredire ad espulsione avvenuta del frutto del concepimento [12,13,14]. Il compito più impegnativo è sicuramente quello demandato al sistema cardiovascolare che per far fronte alle crescenti richieste metaboliche dell'unità feto-placentare e assicurarne un sano sviluppo è sottoposto quotidianamente ad un carico di stress non indifferente che si acuisce tra la ventottesima e trentaquattresima settimana gestazionale (SG), nonché durante il travaglio ed il parto [12,13]. Un primo importante cambiamento che si riscontra è la dilatazione dei vasi sanguigni [14] indotta dalla produzione degli ormoni sessuali (ad esempio il progesterone) [12] che implica necessariamente un incremento del flusso sanguigno, ovvero della quantità di sangue che vi transita nell'unità di tempo. Scopo primario e unico di ciò è rendere l'organismo materno in grado di far fronte al maggior consumo di ossigeno [12,13]; concretamente il sangue, trasportatore e fornitore di ossigeno a tutti i tessuti, deve modificarsi nella sua composizione così come il cuore deve aumentare le sue prestazioni, tra cui la contrattilità e dare prova di straordinaria resistenza [14]. In primo luogo, si rileva un aumento del 35%-40% della volemia quantificabile con un massimo di 1900 ml [14] (1200-1300 ml in più in media) [13], ottenuto mediante l'incremento in proporzione molto più significativo della componente plasmatica del 30%-50% (parte liquida, non corpuscolata del sangue) piuttosto che della massa eritrocitaria [12,16]; tale condizione giustifica l'avvenuta emodiluizione (anemia fisiologica della gravidanza) [14,16] che consente un'adeguata perfusione degli organi in quanto il sangue, a seguito della sua ridotta viscosità, non è soggetto all'attrito delle pareti vasali [12]. Per pompare in circolo un tale volume ematico, l'organismo materno mette in atto simultaneamente due diversi meccanismi: l'aumento della frequenza cardiaca (+15-25%, cioè da 70 bpm fino a 90 bpm) [16] e l'incremento del 20%-30 della quantità di sangue espulsa dal ventricolo ad ogni contrazione (stroke volume) [12,13,14,15,16,17].

Il cuore accresce gradualmente la propria velocità di contrazione dal primo trimestre fino a raggiungere nel terzo un valore massimo di circa 15-20 bpm al di sopra della linea di base [13,14]; la gittata sistolica, di pari passo, subisce un innalzamento del 30% [14]. La combinazione dei due effetti, con contributo decisivo fornito dal valore maggiorato dello stroke volume, ha come conseguenza l'incremento significativo del 30%-50% della gittata cardiaca complessiva [17] raggiungendo 8,7 L/min a partire dal riferimento pregravidico di 4,6 L/min [12,13]. Una buona frazione del cardiac output (25% circa) è destinata al sistema utero-placentare [13] che per sostenere lo sviluppo di placenta e feto deve ricevere nella cavità uterina un flusso sanguigno sempre più importante fino a circa 1 L/min a fine gravidanza (20% della gittata cardiaca normale) [12]. L'espansione del letto vascolare, la diminuzione del tono venoso e la presenza dei vasi placentari, unitamente alla riduzione della resistenza vascolare sistemica [13,15,16,17], determinano una variazione della pressione arteriosa media (MAP) che riguarda prevalentemente la diastolica anziché la sistolica, quest'ultima di fatto solo di poco inferiore al valore preconcepito [12,15,16,17]. L'abbassamento della MAP che si verifica è di piccola entità (-15 mmHg) poiché l'allentamento della resistenza vascolare è compensato dall'incremento della produzione cardiaca [13,16]; tale evento fisiologico si manifesta dalle prime fasi fino alla trentesima SG per poi riassetarsi ai livelli consueti dalla trentaseiesima SG alla quarantesima SG [14,16]. I due valori di soglia massimi oltre i quali si deve accendere un campanello d'allarme sono 140 mmHg per la pressione sistolica e 90 mmHg per la pressione diastolica [17]. Inoltre, con l'ingresso nel secondo trimestre, la conformazione dell'utero gravidico, tale da esercitare una compressione meccanica sulla vena cava e sull'aorta addominale, determina una caduta della pressione arteriosa in quanto il minore ritorno venoso al cuore provoca la riduzione della gittata cardiaca [13,14]; questa problematica può essere attenuata passando dalla posizione supina a quella seduta o inclinata lateralmente sul fianco sinistro [12,14]. In ultima analisi, anche l'anatomia del cuore subisce una modificazione strutturale indotta dall'innalzamento dello sterno: il miocardio si presenta spostato verso l'alto e in avanti, dislocato in posizione orizzontale e ruotato a sinistra e le sue dimensioni si accrescono sia per dilatazione, sia per ipertrofia fisiologica [14] finalizzata al rafforzamento della massa muscolare che garantisce una capacità di pompaggio ottimale [12,13,16]. È proprio questa la ragione per cui eventi anomali rilevati tramite l'osservazione del tracciato ECG in stadio gravidico avanzato non devono destare preoccupazione poiché non hanno rilevanza clinica [43,44]; tra di essi si

possono annoverare: tachicardia del seno, deviazione dell'asse elettrico sinistro, battiti ectopici atriali e ventricolari, onde T invertite o appiattite e un'onda Q piccola in terza derivazione [13,14,16,39,43,44].

2.2.2 Fisiologia dell'apparato respiratorio in gravidanza

La condizione della gravidanza determina inevitabilmente cambiamenti fisiologici che condizionano la normale funzione respiratoria [13]. Durante l'ultimo trimestre di gestazione, l'utero nell'addome si ingrandisce talmente tanto da provocare lo spostamento del diaframma che si eleva di 5 cm [13], rendendo più difficili le escursioni respiratorie ed interferendo con l'espansione polmonare [18]. L'organismo materno di contro reagisce per recuperare il volume intratoracico e produce l'ormone relaxina per indurre il rilassamento dei legamenti delle costole inferiori che si divaricano [13]; la gabbia toracica si amplia modificando in positivo l'apertura dell'angolo sottocostale e allargando la sua circonferenza fino a 10 cm [18]. Si passa così da una respirazione diaframmatica ad una prevalentemente toracica. Inoltre, la resistenza respiratoria aumenta mentre la conduttanza respiratoria diminuisce; le resistenze polmonari totali e delle vie aeree tendono a diminuire nella tarda gravidanza come conseguenza del rilassamento, indotto ormonalmente, della muscolatura liscia dell'albero tracheobronchiale [18]. La capacità funzionale residua (volume d'aria presente nel polmone dopo una normale espirazione passiva) si riduce di circa il 10%-25%, analogamente ai due parametri di cui costituisce la somma: il volume residuo (volume d'aria residuo dopo una massima espirazione) che diminuisce del 7%-22% ed il volume della riserva espiratoria (volume massimo forzatamente espulso alla fine di un normale ciclo) che decresce gradualmente dell'8%-40% durante la seconda metà della gravidanza [13,18]. Capacità vitale e capacità totale polmonare subiscono oscillazioni quasi trascurabili, a differenza del metabolismo basale che aumenta del 15% [13,14,18]. Rilevante è invece l'incremento del fabbisogno di ossigeno fino al 30% in più rispetto alla norma, attribuibile alle richieste metaboliche di feto, utero e placenta [12,13,18]; per compensare tale fenomeno si registra una crescita fino al 40% di capacità inspiratoria e volume corrente (quantità d'aria mobilizzata con ciascun atto respiratorio non forzato) [12,18]. L'espirazione più profonda consente infatti di incamerare un volume d'aria maggiore di 200 ml [13]. Nonostante la frequenza respiratoria si mantenga quasi costante (+1/2 atti al minuto rispetto ai 12 abituali) [14,18], il volume tidale accresciuto [14] è sufficiente a far registrare un aumento del 20%-50% (da 7.5 L/min

a 10.5 L/min) della ventilazione minuto [13,14,18] (quantità di gas inspirato o espirato in un minuto, ottenuta come prodotto di frequenza respiratoria e volume corrente) che può indurre l'insorgenza di iperventilazione [14], causata da un eccesso di progesterone, e di dispnea [14] che si manifesta in più della metà delle gravide (circa il 70%) entro la trentesima SG [13,18]. Inoltre, per rendere ottimale lo scambio gassoso, anche le proprietà intrinseche del sangue materno si adattano: la pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO_2) si alza per agevolare il trasferimento dalla circolazione materna a quella fetale, contrariamente al livello della pressione di anidride carbonica (PaCO_2) che si abbassa fino a 27-32 mmHg per facilitarne la captazione [12,13,14,18]. Tuttavia, il valore di PaCO_2 inferiore nella madre si traduce anche in alcalosi respiratoria, facendo sì che il potenziale di idrogeno (pH) del sangue salga pericolosamente al di sopra del limite di 7,45; per bilanciare un pH troppo alto si attua il meccanismo tampone dell'acidosi metabolica, incentivando cioè l'escrezione di bicarbonato grazie all'azione dei reni [13,18].

2.2.3 Variazione della conformazione e della composizione corporea

In gravidanza un evento fisiologico ed inevitabile è l'aumento di peso corporeo che deve avvenire gradualmente e procedere con ritmo moderato affinché si possa rilevare uno stato di salute ottimale per madre e feto [10]; si parla di incremento ponderale che in linea di massima non dovrebbe superare il 25% del peso pregravidico. Nel primo trimestre si assiste ad un aumento contenuto di circa 1 Kg dovuto alla crescita del volume dei fluidi extracellulari (plasma e sangue), nonché all'ingrossamento dell'utero che si rende idoneo ad accogliere il feto [19]. A partire dal quarto mese, invece, esso si fa più evidente, in risposta al maggior fabbisogno calorico tanto che per soddisfare le richieste metabolico-energetiche si rende necessario un incremento di 350-450 g ogni settimana [10]. Complessivamente, infatti, l'organismo materno deve provvedere a costruire i tessuti del feto in sviluppo (3-3.5 Kg), a ultimare la formazione della placenta (500-600 g), a raggiungere un volume sufficiente di liquido amniotico (1 Kg) e ad ispessire il tessuto adiposo che funge da riserva di grassi [19]. L'organo che più di qualunque altro è oggetto di modificazioni è l'utero il cui accrescimento, ben visibile nei suoi successivi steps in figura 2.5, contribuisce massimamente a determinare la morfologia identificativa della donna gravida. Dalla condizione iniziale in cui risulta lungo 7-8 cm, espande regolarmente la sua cavità anche di 500-1000 volte fino al raggiungimento di una lunghezza di 35 cm e

di una profondità di 20 cm finali, parallelamente all'importante incremento del suo apporto ematico fino a 500-700 ml/minuto [10,19]. Il medesimo andamento incrementale è ricalcato dal peso dell'utero che passa da 50-80 g in stato non interessante a 1-1.5 kg a causa di più fattori concomitanti tra cui: la ritenzione idrica che interessa i tessuti, l'aumento del calibro dei vasi sanguigni e linfatici e la formazione di nuovi fasci fibrosi [10]. Altrettanto importanti sono i fenomeni di iperplasia e di ipertrofia che causano rispettivamente l'aumento del numero di cellule che costituiscono il muscolo e la crescita del volume delle stesse [19]. Dati il volume plasmatico in genere notevolmente più importante che in condizioni normali e la grande quantità di liquidi presenti nel corpo materno (basti pensare che il contenuto di acqua passa approssimativamente da 6.5 L a 8 L) [13], l'apparato escretore renale, oberato di lavoro, aumenta la sua capacità di filtrazione glomerulare fino al 50% per riuscire ad espellere più spesso e più rapidamente quante più scorie possibili, comprese quelle prodotte dal feto di cui devono farsi carico i reni materni [12,13,14]. Il maggiore afflusso ematico, tuttavia, rende impossibile per i tubuli renali riuscire a riassorbire tutte le sostanze utili per cui alcune di esse sono eliminate all'interno delle urine della donna gravida; è proprio questo ciò che accade con il glucosio che compare anche se in piccole quantità nelle urine (glicosuria) [13,14]. Inoltre, in gravidanza il riassorbimento tubolare del sodio è intensificato, condizione che determina la comune ritenzione idrica [14] in quanto il sodio stesso, tendendo per ragioni osmotiche a richiamare acqua, favorisce il deposito dei liquidi in eccesso che ristagnano insieme alle tossine negli spazi extracellulari, andando ad inficiare il corretto metabolismo cellulare già penalizzato dalla scarsa presenza di ossigeno [13].

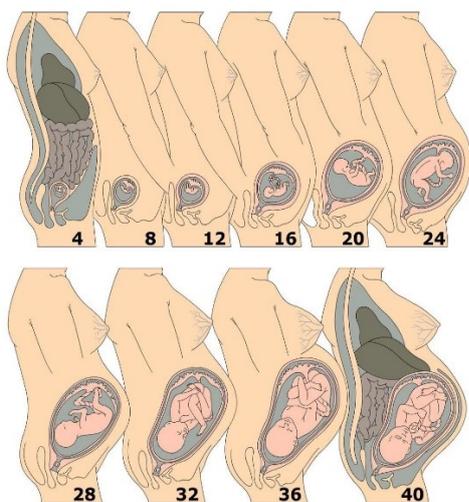


Figura 2.5: Aumento di volume dell'utero durante le fasi successive della gravidanza

CAPITOLO 3

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

3.1 FISIOPATOLOGIA

La fibrillazione atriale (FA) è la tachiaritmia sopraventricolare [34] di più frequente riscontro nella pratica clinica [20,22], innescata da un disturbo nella conduzione dell'impulso elettrico che implica una contrazione delle fibre cardiache anomala, priva di qualunque sincronismo [20,21,23,34]; essa si definisce come l'alterazione del ritmo sinusale avente origine nelle camere atriali caratterizzata da un'irregolarità dei battiti cardiaci che si susseguono a intervalli variabili con continuità e con una frequenza spesso superiore ai 90-100 bpm [35], come nel caso del soggetto a cui si riferisce il tracciato ECG in figura 3.5 [23]. L'attivazione elettrica degli atri del tutto disorganizzata (come si può ben intuire dal disegno 3.1) si esplica in una serie di movimenti disordinati e casuali in luogo delle normali contrazioni che minano la corretta funzionalità meccanica del cuore [34], non più in grado di garantire una propulsione efficace del sangue [20,21,22,23]. Ciò è conseguenza diretta di una depolarizzazione non coordinata del miocardio atriale in cui le onde depolarizzanti multiple e migranti sono tali da indurre controproducenti contrazioni vermicolari delle pareti muscolari [21,23]. In condizioni normali, la sede di insorgenza del ritmo è il nodo seno-atriale (SA), situato nella parte anteriore della giunzione tra atrio destro e vena cava superiore, il quale genera automaticamente l'impulso [22,23]. In corso di FA, invece, il nodo SA perde il controllo e, non essendo più in grado di provvedere alla sua primaria mansione di dare origine al battito, viene sostituito nella funzionalità da una molteplicità di siti diversi localizzati nell'atrio sinistro per lo più in vicinanza delle vene polmonari [22,23]. Venendo dunque a mancare la ritmicità impartita dal nodo SA, altrimenti noto come pacemaker fisiologico, si verifica la rapida e caotica contrazione simultanea dei singoli gruppi di cellule eccitabili direttamente interessate dalla stimolazione elettrica, i cosiddetti "focolai ectopici", determinando oltretutto la comparsa di una frequenza cardiaca irregolare [21,23]. In caso di FA, infatti, la frequenza di contrazione atriale oscilla intorno ai 400-600 [35] impulsi al minuto causando ripercussioni negative sulla corretta attività dei ventricoli che, stimolati troppo concitatamente e in modo improprio, producono una risposta anch'essa irregolare. In particolare, il nodo atrio-ventricolare, mostrando una certa

refrattarietà ad impulsi troppo ravvicinati nel tempo, funge da filtro in quanto trasmette alle camere ventricolari solo una parte degli eccessivi stimoli ricevuti al fine di mantenere la frequenza di contrazione al di sotto dei 200 bpm [35] e preservare così, per quanto possibile, l'azione di pompaggio del miocardio che continua a riempirsi e svuotarsi [24]. Gli episodi di FA, soprattutto se prolungati e reiterati, concorrono a ridurre l'efficienza cardiaca del 20%-30% fino a sfociare in insufficienza cardiaca più o meno grave [22]; ciò avviene a causa del ridimensionamento della gittata cardiaca che risente fortemente della mancanza del contributo atriale nella fase di riempimento dei ventricoli e che non fornisce un adeguato apporto di ossigeno all' organismo [22].

Nelle linee guida del 2020, la Società Europea di Cardiologia (ESC) distingue i seguenti cinque modelli di FA proponendo una classificazione basata sulla modalità di presentazione, sulla durata e sulla chiusura spontanea o meno dei singoli episodi di aritmia [22,33]:

- **FA di nuova insorgenza:** in questa categoria rientrano tutti i pazienti la cui FA non è mai stata diagnosticata prima, a prescindere dalla durata degli episodi e dall' avvenuto riscontro dei sintomi ad essi correlati [33].
- **FA parossistica:** è quella che, almeno una volta, si è risolta spontaneamente entro 7 giorni dall' esordio, di solito nelle prime 48 ore [33].
- **FA persistente:** forma di FA che dura da più di sette giorni o che richiede un intervento esterno di tipo elettrico o farmacologico (cardioversione) per ripristinare il ritmo sinusale [33].
- **FA persistente di lunga data:** le numerose recidive di FA si susseguono da più di un anno quando si rende necessaria una strategia finalizzata a tenere sotto controllo il ritmo [33].
- **FA permanente o cronica:** gli specifici trattamenti effettuati non risultano efficaci e a distanza di tempo la FA permane ancora nel paziente. Si utilizza questa qualificazione per riferirsi all' atteggiamento di riconoscimento e di conseguente accettazione della patologia sia da parte del paziente sia da parte del medico, indi per cui non si procede più con ulteriori tentativi per far rientrare la FA [33].

Infine, esiste anche una forma di FA silente e isolata (nota come “lone atrial fibrillation”) più frequente nei maschi di giovane età o, comunque, con meno di 60 anni che non presentano segni clinici o ecocardiografici di concomitante patologia cardiopolmonare né ipertensione arteriosa né qualsiasi altra causa nota e identificabile di FA [34]. Essendo questa asintomatica, non viene diagnosticata nel soggetto se non incidentalmente attraverso un tracciato ECG oppure quando essa si rende manifesta a seguito di una sua complicanza [20,21,33,34]. La FA isolata rappresenta l'1.9-32% (in media 5-10%) di tutte le forme di FA con prevalenza molto variabile a seconda degli studi considerati e dei criteri diagnostici utilizzati [34]. Certo è che, dal momento in cui un individuo manifesta anche un singolo episodio di FA, il miocardio risulta compromesso, seppur lievemente, al punto tale da rendere molto probabile che si possa verificare l'insorgenza di episodi successivi [26,33]. È propria di questa patologia, infatti, la tendenza ad autoperpetuarsi giustificata dalla sua natura ricorrente e progressiva [20,26,30,34]. Ciò implica che non è per nulla infrequente o inatteso che episodi sporadici e non particolarmente rilevanti si possano tramutare in attacchi molto più assidui, prolungati e gravi, così come è comune nella pratica clinica che avvenga la transizione da un tipo all'altro di FA, progressivamente più invasiva [20,33,34]. Il rimodellamento cardiaco provocato dalla FA [22,33], minando la normalità del ritmo, è responsabile, infatti, del passaggio nel 15%-20% dei pazienti da FA parossistica (episodi intermittenti ed autoconclusivi) a FA persistente di lunga durata (episodi continui che si concludono solo previo intervento) dopo un anno di follow-up [33,34]. Tra i fattori di rischio indipendenti di “cronicizzazione” della FA sono degni di nota: l'età avanzata, l'ipertensione, l'ingrandimento atriale sinistro, la presenza di valvulopatia o cardiomiopatia, lo scompenso cardiaco e la broncopneumopatia cronica [34].

3.2 EPIDEMIOLOGIA

La FA anno dopo anno sta affliggendo una fetta sempre maggiore di popolazione con ripercussioni socioeconomiche negative relative alle cure, ai ricoveri ospedalieri e alla più generica assistenza di cui necessitano i pazienti che ne sono affetti, la cui qualità di vita risulta inevitabilmente compromessa [20,21,26,28,30]. Quest'aritmia cardiaca è tanto comune quanto diffusa da essere considerata l'epidemia dilagante del nuovo millennio [26,28,29] che colpisce ben 11 milioni di persone in Europa [28] con un incremento di circa 886.000 nuovi casi ogni anno [28] e che, solo in Italia, è attualmente diagnosticata in 1.100.000 individui [28] con una prevalenza pari all'1.85% [25].

Fondamentale è, quindi, il monitoraggio epidemiologico di questa patologia che costituisce un onere finanziario via via più critico per il sistema sanitario, con fine ultimo la messa a punto di strategie preventive ed operative che ne riducano l'incidenza e l'impatto sociale [20,26,30].

Quasi sempre è possibile individuare una causa responsabile, una condizione favorente o una concomitante patologia cardiovascolare associata che inducono un'anomalia o un danno alla struttura cardiaca [21]. Tra i fattori di rischio connessi alla comparsa di FA si devono menzionare: l'assunzione di sostanze stimolanti (alcolici, caffeina, farmaci, tabacco), l'obesità, le apnee ostruttive notturne, lo stress e lo sport di resistenza [21,27,33,34]. Un'ulteriore condizione sufficiente ad agevolare l'innescare di episodi di FA è la compresenza nello stesso soggetto di più patologie di diversa natura quali: affezioni ai polmoni, malattie renali croniche e cardiopatie (insufficienza cardiaca, coronaropatie, valvulopatie, infarti e difetti cardiaci congeniti) [21,22,24,27,33,34]. La FA è inoltre un evento comune e transitorio nel periodo postoperatorio di interventi cardiocirurgici o di chirurgia toracica in generale, verificandosi in media nel 26.7% dei casi [20,34]. Attualmente le cause più frequenti di riscontro della FA sono rappresentate dall'ipertensione arteriosa (riscontrata nel 50%-65% dei casi) [30,34], dal diabete mellito (presente nel 15%-20% dei pazienti affetti da FA) e dall'ipertiroidismo, disordini endocrini e sbilanci metabolici (15%) [20,21,27,28,34]. Oltre allo stile di vita irregolare e dannoso, ai difetti congeniti e alle problematiche di salute croniche, vanno presi in considerazione due fattori demografici che concorrono ad aumentare la predisposizione a sviluppare la FA, ovvero l'età ed il sesso [21,26,28,33].

A questo proposito, lo studio condotto nel 2013 dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e dall'Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ha evidenziato non solo che la prevalenza di FA (il cui valore attualmente stimato è di 0.5%-1% nella popolazione generale [21,34] e del 2%- 4% se si considera solo quella adulta [33]) sia in continuo aumento [21], ma anche che tale incremento avvenga di pari passo con l'avanzare dell'età dei soggetti coinvolti nell'indagine e che riguarda soprattutto i paesi maggiormente sviluppati come il Nord America [20,24,28]. Si attesta per l'appunto che ben il 70% dei pazienti affetti da FA ha più di 65 anni, con un'età mediana di 75 anni [29,34]. La prevalenza di tale aritmia raddoppia, infatti, per ogni decennio della vita adulta [21], tanto che la frequenza in chi ha superato i 35 anni risulta essere più di 2 volte tanto quella di tutte le altre fasce di età [28]; nel dettaglio, lo studio SIMG-ANMCO ha consentito di riscontrare una prevalenza dello 0.16% negli individui di età compresa tra i 16 e i 50 anni [20,34], dell'1.26% in quelli che hanno tra i 51 e i 65 anni [20,34], del 4-5% nei soggetti di età compresa tra i 65 e i 75 anni [20,34], del 9% nel sottogruppo di pazienti con età compresa tra i 76 e gli 85 anni [20,34] e del 10.7 % negli over 85 [20,34]. Si ha infine evidenza statistica che 1 individuo su 3 di origine europea con più di 40 anni sia destinato a sperimentare la FA prima di morire [29,33]. In tutte le fasce di età gli uomini risultano maggiormente affetti rispetto alle donne con una prevalenza media di 1.1% contro lo 0.8% in quanto biologicamente più predisposti [26,34].

In merito alla prevalenza dei diversi tipi di FA in Europa, dai risultati dello studio Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation condotto dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) si evince che la FA è parossistica nel 36% dei soggetti, persistente nel 28% e infine permanente nel restante 36% [20,30,34].

Risulta di più difficile individuazione, di contro, il valore dell'incidenza della FA in quanto tra studi diversi vi è una significativa variabilità, quest'ultima correlata alla scelta di differenti criteri di indagine, metodi di accertamento, tecniche di registrazione dell'età o di reali diversità nella distribuzione geografica della stessa FA [29]; certo è che l'andamento dell'incidenza della FA ricalca quello di una crescita graduale [21], la cui entità nell'ultimo ventennio è pari a circa il 13% [27]. Se si assume come riferimento lo studio di Framingham l'incidenza è risultata di circa lo 0.2% per anno [32,34] e quindi, a partire da questo dato, è possibile stimare che in Italia il numero di nuove insorgenze di FA sia approssimativamente di 120.000 persone ogni anno [20,34].

In linea con quanto precedentemente asserito per la prevalenza della FA, anche l'incidenza aumenta con l'invecchiamento dei soggetti e appare leggermente più elevata negli uomini piuttosto che nelle donne (0.22% per anno contro lo 0.17% per anno [34]) [21,22,26,28,32]. I dati della letteratura riportano un'incidenza annua che va da meno dello 0.02% per i pazienti con età inferiore ai 40 anni fino al 3.9% in quelli con più di 80 anni [34]. Il forte incremento sia della prevalenza sia dell'incidenza della FA trovano giustificazione in tre condizioni che contraddistinguono il nostro tempo: 1) crescita consistente della popolazione mondiale; 2) invecchiamento rapido della stessa con notevole aumento del numero delle persone anziane che notoriamente sono a maggior rischio di sviluppare l'aritmia; 3) allungamento della sopravvivenza dei soggetti le cui condizioni cliniche sono strettamente correlate alla FA, come ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e coronaropatia [28,32,33,34]. A scopo esemplificativo si può supporre che un medico di medicina generale (MMG) con 1.500 assistiti avrà mediamente 27 pazienti con FA a cui andranno ad aggiungersene ogni anno 2-3 [20].

L'interesse per lo studio di quest'aritmia è enfatizzato, non secondariamente, dal fatto che si associ ad essa l'aumento significativo di morbilità da stroke, altri eventi tromboembolici ed insufficienza cardiaca, nonché il rischio accresciuto di mortalità per eventi ischemici cerebrovascolari e scompenso cardiaco [20,22,24,26]. È stato ampiamente dimostrato, infatti, che per i pazienti affetti da FA con fattori di rischio non valvolari la probabilità che vadano incontro ad ictus è 5 volte più elevata per ogni anno che passa [24,26,29,30]; in quelli, invece, compromessi da FA e patologie cardiache reumatiche che hanno provocato lesioni valvolari, soprattutto stenosi mitralica, l'incremento totale del rischio di stroke a cui sono esposti è di ben 17 volte [20]. Approssimativamente dal 15% al 25% del totale di stroke è attribuibile alla FA e, nella metà dei casi, avviene in pazienti con più di 75 anni con conseguenze invalidanti [26]. Non meno pericolosa è la FA latente perché, non essendo diagnosticata e curata tempestivamente, intacca la qualità di vita ed abbassa lo stato funzionale dei pazienti che molto spesso incappano nelle recidive con relative complicazioni [24,26].

In merito alla mortalità, lo studio cardiologico Framingham ha dimostrato che la presenza di FA basti a determinare, come causa indipendente (cioè in assenza di altre eventuali patologie cardiovascolari concomitanti), la maggiorazione dal 50% fino al 90% del rischio di morte [20,31,32].

Nello specifico, i soggetti dai 55 ai 64 con FA hanno una sopravvivenza media di 12 anni rispetto ai circa 20 anni pronosticati per quelli senza FA [31,32]; nella popolazione di età 65-74 anni con FA la sopravvivenza media si riduce a soli 5 anni dai 15 anni previsti per i soggetti sani [31,32]. Nello studio di Framingham si è evidenziato che il rapporto di probabilità di morte (OR) per FA secondo l'età è 1.5 negli uomini [22,32] e 1.9 nelle donne che presentano una maggiore longevità [20,26,31,32,34]; dallo studio Cardiologico di Copenhagen condotto da Frieberg si è avuta conferma che il tasso di mortalità in pazienti con FA è doppio di quello della popolazione generale ed è inoltre emerso che, nello specifico, l' odds ratio (OR) è 2.4 negli uomini e 4.4 nelle donne [20].

Sulla base delle considerazioni finora esposte, si stima con buona probabilità che entro il 2030 il numero di pazienti in cui si sia riscontrata la FA aumenti fino al 70% e che entro il 2060 sia proprio l'Europa ad avere il maggior numero di individui con FA (17.9 milioni) rispetto ad altri continenti (basti solamente pensare che il numero previsto di persone che ne saranno affette entro il 2050 negli Stati Uniti è di 6-12 milioni [22,27]), dal momento che la popolazione delle nazioni europee invecchia molto rapidamente, comportando conseguentemente l'aumento degli episodi di ictus e della frequenza di visite mediche e ricoveri ospedalieri.

3.3 DIAGNOSTICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE TRAMITE IL PROCESSAMENTO DI SEGNALE ELETTROCARDIOGRAFICO

La diagnosi precoce di FA rappresenta un aspetto di fondamentale importanza perché consente di praticare una terapia atta a ridurre al minimo il rischio di complicanze e malattie gravi, ma ciò può risultare molto difficoltoso in quanto spesso i pazienti, soprattutto nella fase iniziale, manifestano solo sintomi vaghi, non specifici e lievi che diventano più severi col progredire della patologia [20]; circa il 70% degli individui affetti da FA, comunque, presenta sintomi [34]. La maggior parte dei pazienti con FA avverte comunemente sensazioni di malessere generale, affanno e spossatezza, facile affaticabilità ed astenia (14%) [34] che possono incidere sulle funzioni regolari, scombussolare le attività quotidiane fino a renderne necessaria l'interruzione o limitare nettamente la capacità di fare esercizio fisico. Il primo sospetto di FA sorge nell'eventualità in cui il paziente riferisca al MMG di avvertire alcuni dei seguenti sintomi: dispnea (44%)

che è prevalente nelle forme persistenti, palpitazioni presenti nelle forme parossistiche nel 54% dei casi (meglio avvertite come battiti cardiaci irregolari, martellanti o molto intensi), vertigini/sincope(10%)/instabilità posturale, senso di oppressione o dolore toracico anginoso (10%) [20,34]. In queste circostanze, va sempre eseguita la palpazione del polso arterioso (sull'arteria radiale) unitamente alla misurazione della pressione arteriosa per individuare la presenza di un battito irregolare e veloce, indice inequivocabile di FA, o, in caso contrario, per escludere con elevata accuratezza tale aritmia, tranne quando vi è una dissociazione atrio-ventricolare ed i ventricoli battono regolarmente su stimolazione di un pacemaker [20]. Si deve comunque tenere presente che per effettuare una diagnosi certa di FA si rende necessario disporre della registrazione di un ECG di superficie, di tipologia analoga al tracciato in figura 3.2 inserito a scopo esemplificativo [20,34,35]. Non va trascurato, inoltre, il fatto che l'ECG fornisca informazioni non solo sul ritmo cardiaco, ma anche sulla presenza di ipertrofia ventricolare, preeccitazione ventricolare, blocchi di branca, necrosi miocardica, aritmie concomitanti e sulla durata e morfologia dell'onda P [34,35]. Anche l'ecocardiografia transtoracica è di estrema utilità per valutare l'esistenza di una cardiopatia sottostante; tale indagine consente infatti di definire la presenza di una valvulopatia e la sua gravità, le dimensioni degli atri, ipertrofie o dilatazioni ventricolari, la funzione ventricolare sinistra e destra, le pressioni polmonari ed un eventuale versamento pericardico [34]. Gli esami di laboratorio da eseguire sono gli ormoni tiroidei (TSH, FT4), gli elettroliti sierici, l'emocromo e gli esami che esplorano la funzionalità renale ed epatica, anche ai fini dell'eventuale scelta di un farmaco antiaritmico [34].

La diagnosi elettrocardiografica conferma la presenza nel soggetto in questione di FA qualora vengano riscontrati i seguenti elementi caratteristici:

- Il primo aspetto su cui focalizzarsi è la scomparsa delle normali onde di attivazione atriale (onde P), non più distinguibili, che vengono sostituite da una sequenza rapida, anomala e disorganizzata di depolarizzazioni atriali, le cui oscillazioni sono dette onde fibrillatorie con tipico aspetto "a dente di sega" (onde f) [20,34,35]. Le onde f, come quelle evidenziate in figura 3.4, sono del tutto irregolari, con continue variazioni di forma, di voltaggio e della lunghezza stessa degli intervalli f-f, hanno frequenza molto elevata (400-600/min [34,35]) e durano per tutto il ciclo cardiaco (sono continue), conferendo alla linea isoelettrica un riconoscibile andamento frastagliato [20,34,35].

- La seconda evidenza di cui occorre prendere nota è l'irregolarità degli intervalli R-R (ciascuno corrispondente ad un ciclo cardiaco completo con durata costante in condizioni di ritmo sinusale) che non seguono più uno schema ripetitivo [34,35]. In corso di FA un grande numero di impulsi di origine atriale raggiunge la giunzione atrioventricolare (AV), ma solo una parte di essi si trasmette effettivamente ai ventricoli [35]. Il nodo AV esercita una funzione di filtro: numerosi impulsi penetrano, infatti, solo parzialmente nel nodo e si bloccano all'interno di esso [35]. La quantità di impulsi che raggiunge i ventricoli (risposta ventricolare) dipende, infatti, dalle caratteristiche elettrofisiologiche del nodo AV e delle altre porzioni del sistema di conduzione, dalla presenza di eventuali vie accessorie, dal tono del sistema nervoso autonomo e dall'azione di farmaci concomitanti [35]. Tutte queste variabili contribuiscono alla costante variazione di durata degli intervalli R-R che costituisce l'elemento cardine nell' identificazione di FA, di cui si ha come esempio il tracciato in figura 3.3 [20,34,35].

Si può dunque concludere che qualsiasi aritmia che si manifesti con le caratteristiche ECG corrispondenti a quelle della FA (assenza di onde P ed intervalli R-R molto variabili) [23,35] e che abbia durata sufficientemente lunga da consentirne la registrazione del tracciato su un ECG a 12 derivazioni o almeno 30 sec su singola striscia dovrebbe essere interpretata come FA [33,34,35].

L' acquisizione del segnale ECG, purché di durata accettabile e di buona qualità, non può mai essere trascurata perché ci consente di valutare scrupolosamente l'attività atriale e di distinguere un'effettiva FA, di comune diagnosi, da altre forme meno frequenti di ritmi sopraventricolari che possono comunque determinare pulsazioni veloci ed irregolari percepibili con la palpazione del polso ed indurre in errore [35]. Si deve procedere ad una diagnosi differenziale tutte le volte in cui è in corso una qualche aritmia sopraventricolare, in particolare tachicardia atriale, flutter atriale o un'altra rara forma di ectopia atriale rapida che può mimare una FA in quanto anch' essa si presenta con intervalli R-R irregolarmente irregolari e senza alcuna periodicità, ma si riconosce dai cicli atriali più lunghi e lenti, in genere ≥ 200 ms [35].

Occasionalmente, quando gli intervalli R-R sono tanto brevi da mascherare nell' ECG il ritmo atriale, è opportuno rallentare la conduzione atrio-ventricolare con manovre vagali o farmaci in modo da far emergere meglio sul tracciato le onde f [35].

Se, invece, gli episodi di FA sono sporadici e non prevedibili per risolvere la difficoltà di cogliere in corso l'aritmia che risulta di durata troppo esigua o non segnalata da nessun sintomo di riferimento, si fa ricorso a sofisticati sistemi di registrazione elettrocardiografica prolungata detti ECG dinamico Holter (che possono durare da 24 ore a più giorni, in genere fino a un massimo di 30 giorni) [35].

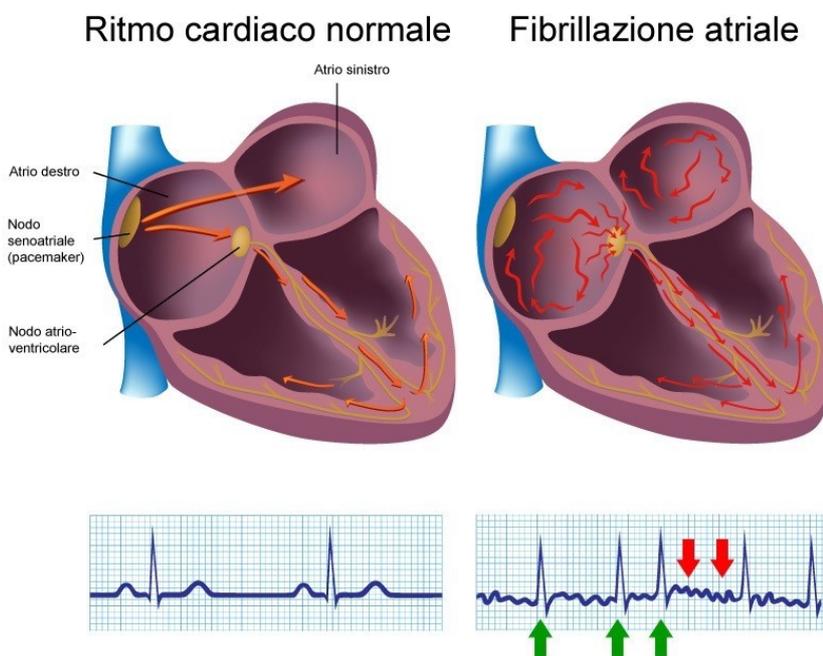


Figura 3.1: ECG che mostra una FA. I segnali (indicati dalle frecce verdi) che inducono il battito delle cavità cardiache inferiori (i ventricoli) sono irregolari e discretamente accelerati. I segnali (indicati dalle frecce rosse) provenienti dalle cavità cardiache superiori (gli atri) in fibrillazione vengono registrati sull'ECG come un effetto di increspatura irregolare.

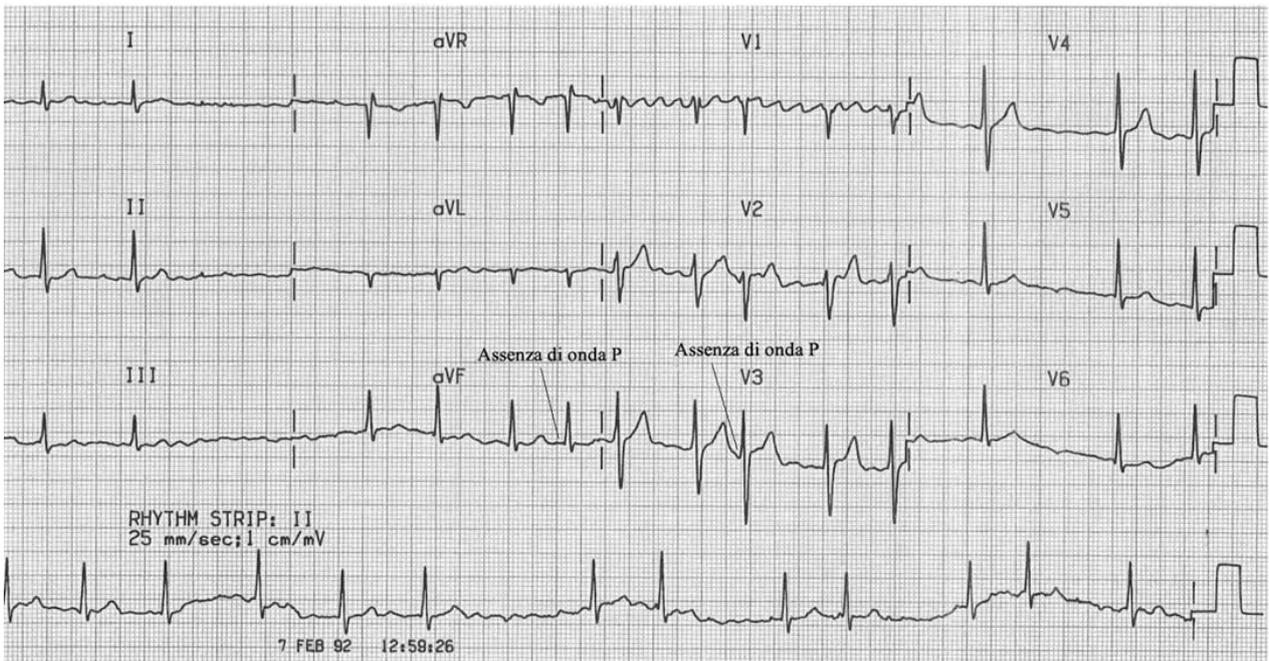


Figura 3.2: Tracciato ECG che evidenzia un episodio di FA in corso. Si notano l'irregolarità della successione temporale dei complessi QRS e la scomparsa delle onde P.

Tracciati ECG caratteristici che consentono di diagnosticare episodi di FA in corso di svolgimento dall'individuazione di anomalie nel segnale elettrico registrato.

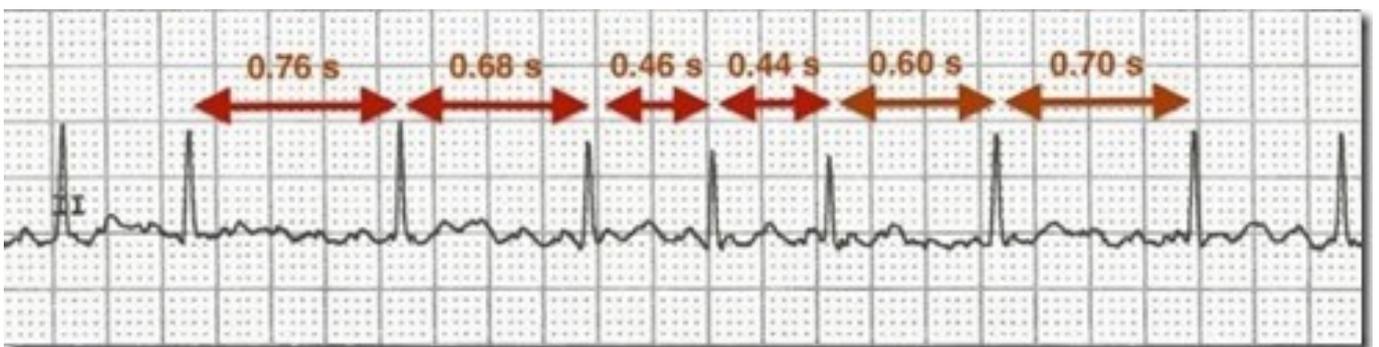


Figura 3.3: Tracciato ECG che mostra il ritmo totalmente irregolare dei complessi ventricolari (QRS) e la variazione incostante di durata degli intervalli R-R.

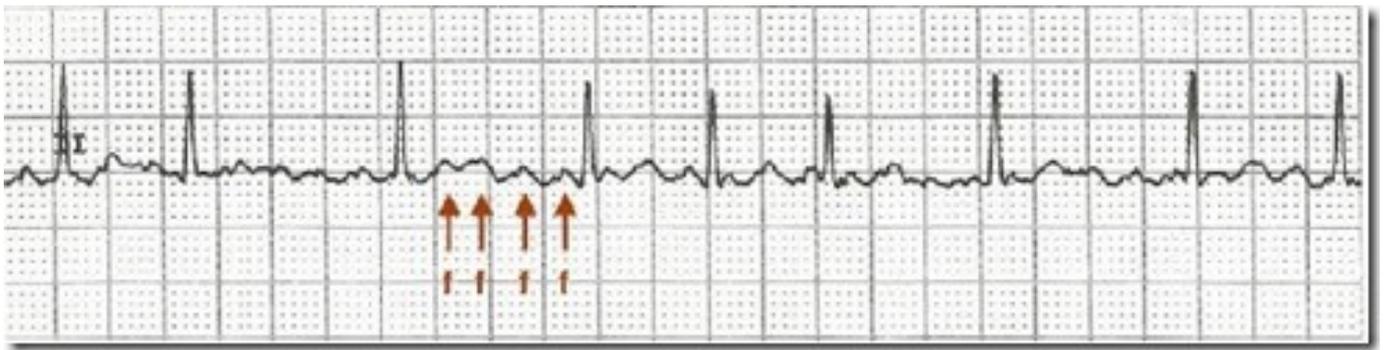


Figura 3.4: Tracciato ECG che mostra l'assenza di onde P sostituite da una serie ininterrotta di piccole onde irregolari ad alta frequenza (onde f) che rendono irriconoscibile la linea di base.

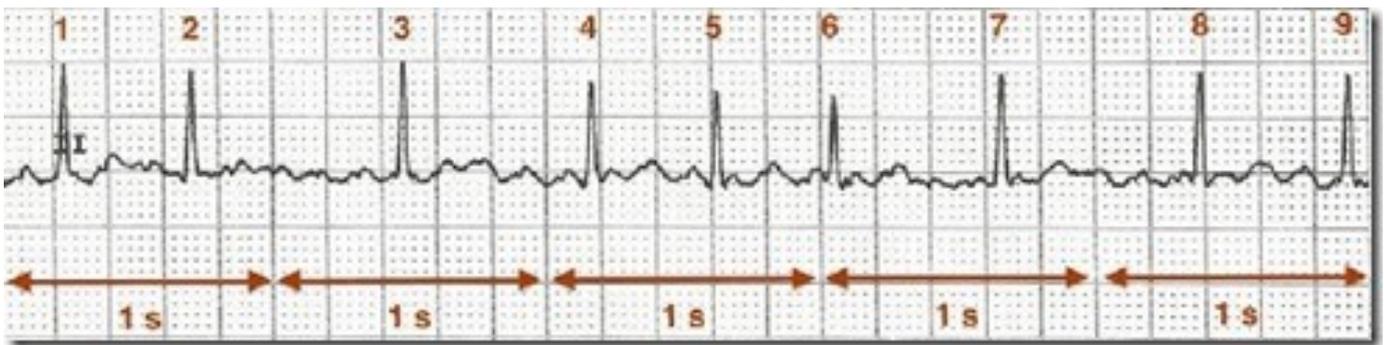


Figura 3.5: Tracciato ECG in cui si riportano 9 complessi QRS che si susseguono in un arco temporale di soli 5 s. Si ottiene, quindi, una frequenza cardiaca media elevata pari a $9 \times 12 = 108$ bpm che è campanello di allarme per gli episodi di FA.

CAPITOLO 4

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE IN GRAVIDANZA

4.1 EPIDEMIOLOGIA

Lo stato di salute materno non ottimale compromette di riflesso la gravidanza nell' 1-4% dei casi, complicandola ed esponendola ad un rischio potenziale più alto [36,37]. A questo proposito, è indispensabile conoscere quali siano le problematiche associate alle malattie cardiovascolari durante la gravidanza e saperle gestire in modo adeguato ed efficace in quelle donne considerate fragili poiché affette da più o meno gravi patologie preesistenti [36,37,39,40]. Tenendo conto che tutte le misure che riguardano la madre hanno ripercussioni anche sul feto, è necessario monitorare periodicamente durante l'intero periodo gestazionale le condizioni di entrambi affinché, ove necessario, si possa intervenire con un trattamento mirato a garantire la loro sopravvivenza, accertandosi di non provocare danni di alcun tipo [36,37,39,40].

Nei paesi occidentali il rischio di malattie cardiovascolari in gravidanza ha subito un discreto incremento, parzialmente correlato al fatto che la nascita del primo figlio si colloca temporalmente sempre più tardi nella vita della madre, specificatamente intorno ad un'età media compresa tra 28.8 e 31.2 anni [36]. Le gravidanze affrontate nella fase ultima dell'età riproduttiva (o tra i 40-50 anni) sono spesso minate dalla prevalenza non trascurabile di fattori di rischio cardiovascolare quali: diabete, ipertiroidismo, ipertensione e obesità [36,38,39,40]. Inoltre, grazie ai progressi compiuti nella diagnostica e nel trattamento chirurgico delle malformazioni cardiache, un numero sempre crescente di donne con cardiopatia congenita (fattore che attualmente rappresenta in Occidente la causa maggiore di morte materna in gravidanza [36]) raggiunge l'età fertile, risultando idonea alla procreazione [37,39,40]; ciò, a ragion veduta, legittima a supporre che l'incidenza della FA in gravidanza sia destinata ad aumentare in un futuro prossimo [36,37,38,39,40]. Tra i disturbi cardiovascolari, sono sicuramente più frequenti durante la gravidanza quelli ipertensivi, tanto da verificarsi nel 5-10% della totalità dei casi [36], mentre, tra le altre condizioni patologiche, la cardiopatia congenita è quella di maggiore riscontro nella pratica clinica nel mondo occidentale (75-82%) [36].

Con riferimento a quanto già approfondito nel capitolo 2, la gravidanza induce nella donna una serie di adattamenti fisiologici, biochimici e anatomici esercitati dall'unità fetoplacentare che impattano considerevolmente sul sistema cardiovascolare materno, sottoposto ad uno sforzo inedito indispensabile per adempiere alle aumentate prestazioni richieste [36,37,39,40,41].

Le alterazioni emodinamiche più gravose e degne di nota consistono nell'aumento del volume ematico, della portata e della frequenza cardiache e, di pari passo, nella marcata riduzione delle resistenze vascolari, in abbinamento ad un incremento del flusso plasmatico renale e della velocità di filtrazione glomerulare [36,37]; gli effetti che ne derivano sono tanto rilevanti da poter contribuire a slatentizzare una patologia cardiovascolare misconosciuta a cui si associano una maggiore morbilità e mortalità, dal momento che la donna si trova a vivere in uno stato di ipercoagulabilità [36,40,41]. Ad esempio, nelle donne con malattie cardiache, l'adattamento in termini di volume dei ventricoli sinistro e destro, maggiormente espansi per far fronte all'ipervolemia, può essere non ottimale e concorrere ad accentuare eventuali disfunzioni materne correlate ad un flusso utero-placentare alterato e ad uno stato fetale di malessere [36,37].

In ultima analisi, successivamente al periodo gestazionale, al cui termine le alterazioni diventano massimali, anche i più delicati momenti del travaglio e del parto provocano importanti cambiamenti emodinamici indotti da una molteplicità di fattori [36,37,39] (tra cui: aumento del 20% circa della gittata ad ogni contrazione uterina, posizionamento (laterale sinistro vs. supino), dolore, ansia, sforzo delle spinte, emorragia, anestesia e infezione [36]) e possono generare ulteriore stress gravante sul sistema cardiovascolare, spesso comportando il peggioramento di disturbi cardiaci pregressi [36,39,40,41]. Da quanto finora esposto, si evince che gli adattamenti fisiologici propri della gravidanza abbiano una notevole influenza sulla lucida valutazione e sulla corretta interpretazione della funzionalità cardiaca e si rende evidente quanto sia importante tenerne conto per disporre di un'attenta analisi del più generale stato clinico di madre e feto e della sua evoluzione nell'iter gravidico [36,39,40]. Le tachiaritmie, prima fra tutte la fibrillazione atriale su cui converge il nostro interesse in quanto focus di questa indagine, non sono particolarmente frequenti in gravidanza e tendono ad essere riscontrate laddove vi sia evidenza di fattori di rischio comprovati quali: anomalie cardiache di struttura o conduzione, embolia polmonare, tossicità di farmaci, squilibri elettrolitici [39,41,42].

È appurato, tuttavia, che la FA possa manifestarsi per la prima volta durante la gravidanza e dare luogo a più episodi reiterati nel corso di essa, soprattutto nelle donne più adulte e con cardiopatie congenite [36,39,41,42]; è altrettanto vero che il 52% delle pazienti che ha già sperimentato in precedenza la FA andrà incontro in gravidanza ad almeno un altro episodio aritmico [40]. Dalle recenti ricerche condotte dall' American Heart Association è emerso che, attualmente, la tachiaritmia di più frequente riscontro nelle donne in gravidanza è proprio la FA (27 casi su 100 000 presi in esame) [36,38], seguita in termini di rilevanza dalla tachiaritmia sopraventricolare parossistica di cui si ha un'altrettanta ampia diffusione (22-24 casi su 100 000) [36,38], non prendendo in considerazione il fenomeno dei battiti prematuri che sono frequenti ma benigni [36,39,40]. Si rende noto, inoltre, che la FA si associ ad un rischio aumentato di morbilità e di mortalità (OR pari a 13.13 [36,38]) e che la rapida risposta ventricolare possa condurre a conseguenze emodinamiche severe sia per la madre sia per il feto [36,37].

4.2 VALUTAZIONE DI PARAMETRI OGGETTIVI PER LA RILEVAZIONE DI FIBRILLAZIONE ATRIALE

Una ridotta percentuale di donne che godono di buona salute sperimenta per la prima volta in gravidanza la fibrillazione atriale che viene diagnosticata solo in seguito all'esclusione di tutte le possibili eziologie compatibili [39,40,41,42]. È questo il caso della fibrillazione atriale isolata a cui si fa riferimento quando la paziente nega episodi simili pregressi, non presenta una rilevante storia cardiaca personale o familiare e la valutazione del suo stato clinico non consente di individuare nessuna causa scatenante [39,40,41]. La maggior parte delle donne lamenta di accusare astenia, palpitazioni, dolore localizzato sul lato sinistro del petto, vertigini e, più raramente, anche sincope [40,42]; questi sintomi, seppur riconducibili ad una qualche aritmia, non sono di essa predittivi in quanto del tutto comuni nelle fasi più delicate della gravidanza [40,42]. Si rileva, infatti, un'alta incidenza di attività ectopica in soggetti sani durante il travaglio ed il parto, così come è frequente individuare dal tracciato ECG acquisito in queste stesse fasi anomalie a riposo che includono: complessi atriali, ventricolari o nodali prematuri, arresti senoatriali, ritmo atriale multifocale, tachicardia del seno, tachicardia ventricolare parossistica [39,40]. La presenza di questi disturbi non deve condurre a conclusioni errate, ma funge da campanello d'allarme che sollecita ad effettuare accertamenti accurati per fugare ogni sospetto [39,40,42].

Indagini per la diagnostica di FA materna

Una valutazione iniziale, successiva alla raccolta dei dati anamnestici, dovrebbe innanzitutto comprendere la preliminare rilevazione dei parametri vitali come: frequenza cardiaca e frequenza respiratoria, pressione sanguigna arteriosa e saturazione [40,41]. Bisogna poi escludere la presenza di edema periferico ed accertarsi che alla palpazione entrambi i polpacci risultino morbidi e non doloranti e che l'addome appaia disteso compatibilmente con un utero gravidico [46,47]. L' esame obiettivo tramite palpazione del polso e auscultazione toracica e cardiaca consente di riscontrare ritmo accelerato irregolare, pulsazioni irregolari al giugulo o variazioni nell'intensità del primo tono cardiaco, oltre a poter svelare la presenza di cardiopatie associate come valvulopatie o scompenso cardiaco [33,34].

Altrettanto rilevanti sono gli esami ematochimici di routine e specifici (emocromo, esame chimico fisico e microscopico delle urine, livello della proteina C-reattiva, livello della troponina T cardiaca ad alta sensibilità, concentrazione degli elettroliti) sono markers di primo grado per individuare patologie concomitanti, favorenti o determinanti l'insorgenza di FA [41]. Di grande utilità è anche l'emogasanalisi che misura le pressioni parziali dei gas arteriosi ed il pH del sangue [33,34,46,47]. Inoltre, i test di funzionalità tiroidea, renale ed epatica alterati possono rendere conto di episodi di FA con frequenza di risposta ventricolare particolarmente difficile da controllare [41].

La diagnosi di FA richiede necessariamente una documentazione elettrocardiografica in almeno una singola derivazione registrata durante l'aritmia [41]. Occorre, però, prestare attenzione nell'interpretazione delle anomalie del tracciato ECG e tener conto dei cambiamenti fisiologici che hanno luogo normalmente nelle donne incinte [43,44]; si verifica, infatti, un aumento della frequenza cardiaca a riposo di circa dieci bpm durante la gravidanza [36,39]. Ciò può avere come effetto la contrazione della durata degli intervalli PR, QRS, QT, pur restando solitamente invariata l'ampiezza dell'onda P, del complesso QRS e dell'onda T, spesso invertita o appiattita [39,40,43,44]. Non deve destare stupore lo spostamento comunemente verso sinistra dell'asse elettrico a causa della rotazione del cuore dovuta all' espansione dell'utero gravido [39,40,43,44]. Anche le depolarizzazioni atriali e ventricolari premature sono consuete in gravidanza [39,40,43,44]. L'ECG, oltre a fornire la scansione del ritmo cardiaco, offre preziose informazioni sulla presenza di

un'eventuale ipertrofia del ventricolo sinistro, sulla durata e morfologia dell'onda P di superficie, sulla presenza di preeccitazione ventricolare, di blocchi di branca, di eventuali necrosi miocardiche pregresse o in atto e sulla presenza di altre aritmie concomitanti [43,44].

Un altro strumento diagnostico altrettanto utile è l'ecocardiogramma [36,41] che consente di visualizzare le anomalie strutturali predisponenti alla FA e, nello specifico, permette di identificare valvulopatie; controllare le dimensioni e le funzioni degli atri e del ventricolo sinistro; misurare le pressioni polmonari e rendere nota la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, trombi in atrio sinistro e pericardiopatie [33,34,46,47]. Si possono, inoltre, acquisire dati aggiuntivi rispetto all' ecocardiogramma standard servendosi dell'ecocardiogramma transesofageo [36,41] con cui, disponendo di immagini più dettagliate e ravvicinate delle strutture che formano il cuore, si individuano formazioni trombotiche in atrio ed auricola sinistra e si quantificano le velocità di flusso in auricola sinistra e la presenza d'ecocontrasto spontaneo, due aspetti di non minore importanza rispetto alla presenza di trombi esclusivamente in atrio sinistro [33,34].

Ove risulti indispensabile, si può procedere con una radiografia del torace al fine di valutare il parenchima polmonare, la vascolarizzazione polmonare, il profilo cardiaco per la presenza di eventuali irregolarità o di condizioni associate alla FA, quali ingrandimenti dell'ombra cardiaca o dell'arco aortico, aumento della trama vascolare o impegno polmonare fino all'edema [33,34].

Indagini per la diagnostica di FA fetale

La frequenza cardiaca fetale (FCF) viene modulata dai centri cardiorespiratori del sistema nervoso centrale attraverso l'interazione dei sistemi simpatico e parasimpatico in risposta agli stimoli provenienti da chemiocettori e barocettori e in dipendenza da ciclo sonno/veglia, volemia e regolazione ormonale [10]. Le variazioni della FCF sono indotte da diversi fattori, non sempre identificabili e non necessariamente patogenetici, tra cui si menzionano: normali cambiamenti nell' attività del feto, modificazioni del flusso ematico placentare, ipossia, stimoli esterni di vario genere, aumento della temperatura ed assunzione di farmaci da parte della madre [10].

Il sistema di conduzione cardiaco fetale giunge a maturazione a partire da 16 SG e produce una FCF regolare compresa tra 110-160 bpm le cui variazioni, se di piccola entità, non hanno rilevanza clinica [10]. Basti pensare che brevi periodi di tachicardia sinusale fino a 160-200 bpm sono ben tollerati se associati a movimenti fetali [45,46]. Il sospetto di una tachiaritmia deve sorgere quando la FCF supera i 180 bpm [45,46], considerando che la maggior parte dei feti che ne sono affetti ha una frequenza ventricolare di 220-300 bpm, [46] e può essere accertato con un'indagine di routine dopo la ventesima SG [40]; ciò fa sorgere complicazioni solo nell'1-2% dei casi in quanto solitamente gli episodi aritmici sono benigni, intermittenti e si risolvono spontaneamente durante la gravidanza o poco dopo la nascita [45,46,47]. Nelle gravidanze ad alto rischio, invece, a partire dalla 21esima SG fino al termine, aritmie fetali e disturbi di conduzione si verificano nel 16.6% dei casi [47], di cui solo il 10% si è rivelato essere tanto grave da provocare morbilità o addirittura mortalità. Le morti fetali si verificano in caso di insufficienza cardiaca congestizia fetale, idrope fetale o cardiopatia congenita [47].

Sottesa l'impossibilità di effettuare un monitoraggio prolungato del ritmo cardiaco fetale, risulta difficile calcolare l'esatta incidenza delle aritmie fetali [45]; le più note, chiaramente, sono quelle che è più probabile osservare ad un'ecografia ostetrica (come i battiti ectopici), anche se sono le aritmie sopraventricolari sostenute ad avere maggior rilevanza dal punto di vista clinico poiché possono causare scompenso cardiaco fetale e morte endouterina [45]. Le più frequenti aritmie sostenute in utero hanno origine nel miocardio atriale e, tra queste, di gran lunga più diffusa è la tachicardia sopraventricolare (66-90%) [46] che insorge solitamente tra la 24esima e la 32esima SG, seguita dal flutter atriale (10-40%) [46] e dalla più rara FA [45].

Lo strumento più importante usato per la diagnosi delle aritmie fetali è l'ecocardiografo fetale [45,47,48]. Questa metodica, M-mode e bidimensionale, è in grado di misurare la frequenza cardiaca sia atriale sia ventricolare e il rapporto fra atrio e ventricologrammi e viceversa [45,47,48], permettendo di escludere anomalie anatomiche associate alle tachiaritmie, valutare la funzione cardiaca ed eventuali segni di idrope fetale. Grazie all'allineamento del cursore M-mode attraverso una delle camere atriali ed una delle camere ventricolari, si può procedere alla valutazione dei movimenti di parete di atri e ventricoli e dalla stima del loro rapporto è possibile caratterizzare il tipo di aritmia [46,47]: ad esempio, nella tachicardia sopraventricolare si ha un rapporto atrio-ventricologrammi

1:1 con FCF di 220-320 bpm differentemente dal flutter atriale che si identifica con un rapporto maggiore di 1, una tachicardia ritmica ed una frequenza atriale maggiore di 400 bpm [45].

Questa tecnica è semplice quando la qualità dell'immagine è buona e la posizione fetale è favorevole, ma se la qualità dell'immagine è scarsa, possono essere preferibili altre tecniche, come il Doppler a onde pulsate [46,47,48]. L'ecocardiografia presenta, però, come limitazioni l'impossibilità di fornire registrazioni di lunga durata, di stabilire il trend della frequenza durante l'aritmia e di rendere disponibile la durata degli intervalli QRS e QT [45,46,47].

I segni ecografici più rilevanti di cui si deve tener conto in corso di esecuzione di tale esame sono: dilatazione anomala degli atri, insufficienza delle valvole atrioventricolari, cardiomegalia, versamento pleuropericardico, ascite, edema sottocutaneo, idrope ed assottigliamento della placenta [45,46,47,48].

L'ECG fetale, cioè la misurazione diretta dell'attività elettrica fetale, oltre ad essere ostacolata dalla notevole impedenza offerta dalla cute materna e dai tessuti interposti [45], non fornisce un'analisi dettagliata beat-to-beat ma consente solo di acquisire il segnale facendo una media dei complessi elettrocardiografici rilevati [48]. Pertanto, non è utile nella diagnosi del ritmo fetale e dei disturbi della conduzione quando la frequenza cardiaca irregolare [47]. Per ovviare a questa limitazione, risolutiva è stata l'introduzione della magnetocardiografia fetale che registra i campi magnetici generati dall'attività elettrica del cuore fetale, fornendo segnali elettrofisiologici di alta qualità non intaccati dall'impedenza creata dalla vernice caseosa fetale e dai tessuti materni interposti [45]; con questa tecnica è consentita dunque la diagnosi di turbe del ritmo cardiaco in precedenza non rilevabili così come la misura degli intervalli QRS e QT [45,48]. Di contro è molto laboriosa ed è disponibile oggi solo in centri specializzati in quanto necessita di speciali apparecchiature per il suo funzionamento; emerge tuttavia come la metodica più performante per la registrazione di aritmie fetali non altrimenti individuabili [45].

Un altro esame strumentale a cui si può sottoporre la donna incinta per monitorare lo stato di salute del feto e assicurarne il benessere è il doppler o flussimetria fetale che, sfruttando gli ultrasuoni, misura la velocità e la quantità di sangue nei vasi sanguigni del feto, mirando a verificare che vi sia una corretta circolazione [46,48].

Solitamente le aree su cui si focalizza l'attenzione dell'operatore sono: le arterie uterine che portano il sangue dall' utero alla placenta; le arterie ombelicali attraverso cui nel cordone ombelicale il sangue dal feto raggiunge di nuovo la placenta; l'arteria cerebrale media che conduce il sangue dalla placenta fino al cuore del nascituro [46,48].

L'ultima metodologia di indagine che si riporta è la cardiotocografia utile non tanto ai fini diagnostici quanto al monitoraggio delle tachiaritmie, determinandone la durata o documentandone l'intermittenza [48]. In questo semplice esame non invasivo l'acquisizione dei dati avviene tramite due trasduttori posti sull'addome materno: il primo dei due, il toco, è posizionato a livello del fondo dell'utero per percepire le contrazioni; l'altro, il cardio, è una sonda ad ultrasuoni che rileva la FCF e che è poggiata in base alla posizione del dorso del feto. Tale registrazione consente di valutare i seguenti parametri: la frequenza cardiaca basale media (FCF), la variabilità intesa come differenza tra frequenza massima e minima che non deve essere superiore a cinque bpm, la presenza di accelerazioni o decelerazioni della frequenza media ed i cosiddetti movimenti attivi fetali (MAF) che vengono percepiti dalla madre [48].

Qualsiasi tipo di tachicardia che sia intermittente e non comporti disfunzione ventricolare o rigurgito valvolare può essere solo monitorata, tenendo ben presente che il follow-up ecocardiografico deve essere serrato per decidere il miglior approccio terapeutico.

4.3 CASI DI STUDIO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE IN GRAVIDANZA TRATTI DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Durante la gravidanza una complessa combinazione sinergica di cambiamenti metabolici, ormonali, fisiologici e autonomici gioca un ruolo determinante nel rendere il cuore materno più vulnerabile e predisposto a sviluppare la FA, così come nell'alterare la risposta materna sia all'aritmia stessa sia ad un'eventuale terapia. La mancanza di un'efficiente contrazione atriale unita ad una rapida risposta ventricolare si traduce in instabilità emodinamica e, conseguentemente, in una gittata cardiaca ridotta che può condurre all'ipoperfusione sistemica materna inficiando la circolazione fetale. Questa elementare patofisiologia fornisce gli strumenti per comprendere quanto sia importante riconoscere tempestivamente e gestire adeguatamente gli eventi di FA al fine di stabilizzare frequenza e ritmo cardiaco nella madre e assicurare il benessere del feto fino al raggiungimento della sua maturità nelle gravidanze pretermine. La FA in gravidanza, inoltre, a differenza di altre patologie rappresenta un fattore di rischio non solo transitorio che si estingue dopo il parto ma anche a lungo termine, ponendo il paziente in condizione di subire nuovi episodi in futuro. A causa della bassa frequenza con cui quest'aritmia si manifesta nelle donne incinte, scarse informazioni attinenti a questo particolare argomento sono disponibili nella letteratura scientifica; la FA è, dunque, un esempio di una condizione clinica che è ampiamente descritta quando occorre al di fuori del contesto della gravidanza, ma per cui pochissimi dati esistono nel nostro specifico caso. La porzione di elaborato che segue nasce dall'esigenza di fare il punto di ciò che già si sa a questo proposito, tenendo ben presente che l'argomento ci riguarderà sempre più da vicino in quanto prevalenza e incidenza di FA sono destinate ad aumentare in un futuro molto prossimo [49,50,51,52,53,54].

- Articolo 1 : "Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service" [49]

Si è scelto di intraprendere la trattazione delle pubblicazioni scientifiche relative al caso clinico in questione proponendo come primo l'articolo sopracitato perché ci pone nelle condizioni di avere come riferimento un quadro generale con soggetto la macrofamiglia delle aritmie in gravidanza, per poi conferire un taglio più specifico e particolare al discorso, incentrandolo sul problema della FA.

Tale indagine, pubblicata nel 2008, si pone come scopo quello di esaminare l'insorgenza e l'esito durante la gravidanza nella madre e nel feto di aritmie cardiache analizzando il numero e la tipologia di ricoveri ospedalieri ad esse connessi che sono stati registrati nella banca dati del Parkland Memorial Hospital, noto come uno dei centri ostetrici più affollati degli USA [49].

Si tratta di un'ampia analisi retrospettiva che fruisce di un'ingente mole di dati acquisiti da un singolo ospedale in un arco temporale di ben 9 anni, dal 1992 fino al 2000, e che ha prodotto come risultato una chiara distribuzione delle varie aritmie che si esprime in termini di prevalenza su un campione di 100 000 individui [49].

In questo periodo di osservazione sono state conteggiate 136 422 ospedalizzazioni nel reparto di ostetricia di cui 226 considerate relative ad aritmie cardiache, il che si traduce in una prevalenza di 166/100 000. L'età media delle degenti è di 25 anni e si è evidenziata la seguente distribuzione etnica: 51 % ispanica, 33 % afroamericana, 14 % caucasica e 3 % di altra etnia non meglio specificata. In merito alle diverse aritmie diagnosticate è emerso che quelle del seno (tachicardia sinusale, bradicardia sinusale e aritmia sinusale) sono le più comuni riportate con una frequenza di 104 episodi/ 100 000 gravidanze [49]. Contrazioni premature atriali e ventricolari sono al secondo posto della classifica stilata con frequenza di 33/100 000. Di rilevanza non trascurabile è la tachicardia sopraventricolare con 24/100 000 la cui incidenza si dimostra aumentata in gravidanza; particolarmente raro è, invece, il blocco di conduzione atrioventricolare con frequenza di 1.5/ 100 000. La fibrillazione atriale così come la tachicardia ventricolare sostenuta hanno colpito rispettivamente 2 pazienti su 100 000. La FA in gravidanza che si è manifestata a ridosso del terzo trimestre o nell'immediato post partum ha stretta correlazione con insufficienza cardiaca congestizia, malattie valvolari reumatiche e dilatazione dell'atrio sinistro. Infine, sono stati riscontrati otto casi di arresto cardiaco causato da asistolia con una frequenza di 6/100 000 di cui solo 4 sopravvissuti al fatto; tra i 4 pazienti deceduti le morti di 2 di essi non sono risultate compatibili con eziologie di tipo cardiovascolare [49].

Si è legittimati dunque a concludere che circa l'uno % di tutte le gravidanze è affetto da malattie cardiache e che solo una piccola percentuale (0.17%) di questo sottogruppo è associabile ad una qualche aritmia cardiaca che insorge nel terzo trimestre. È altrettanto vero che le aritmie cardiache riscontrate con maggiore frequenza sono benigne, non gravi, si risolvono spontaneamente non richiedendo alcun intervento o, in caso contrario, si arrestano in sicurezza a seguito di un trattamento medico standard. Anche l'arresto cardiaco è un'evenienza rara ed è spesso causato da un'eziologia di natura non cardiologica, differente da quelle che comunemente si adducono per giustificare morte cardiaca improvvisa. Si ha infine evidenza che la FA si manifesta in donne la cui struttura cardiaca è compromessa e che tende a ricorrere nei casi in cui si sono registrati episodi peggiori [49].

- Articolo 2 : "Incidence of atrial fibrillation in pregnancy and clinical significance: a meta-analysis" [50]

Nonostante sia ormai assodato che la FA è l'aritmia cardiaca di più frequente riscontro nella pratica clinica a livello mondiale, non si può certo affermare che questa ipotesi resti valida anche in gravidanza, periodo in cui si verifica raramente. È anche vero, tuttavia, che la sua incidenza risulta incrementata nei casi in cui si ha la concorrenza di cardiopatie latenti. Una ricerca sistemica attraverso gli ultimi 50 anni ha fatto emergere la mancanza di consenso generale sul problema della FA in gravidanza in termini di incidenza, morbilità e mortalità e proprio a questo proposito si è avvertita l'esigenza di condurre tale studio, con il fine di indagare sull'incidenza cumulativa della FA nelle donne incinte e di valutarne gli sviluppi materni e fetali [50].

La meta-analisi, pubblicata nel 2019, di cui qui si riportano i risultati è stata condotta in primo luogo attraverso una ricerca letteraria sistematica digitando sulle interfacce dei principali motori di ricerca per pubblicazioni scientifiche parole chiave come: "gravidanza", "incinta" o "fibrillazione atriale"; si è così identificato un totale di 1349 articoli potenzialmente idonei di cui, dopo scremature successive, solo 7 sono stati selezionati prediligendo studi osservazionali che soddisfacessero i criteri stabiliti in base a: tipologia di articolo e sua impostazione grafica, caratterizzazione esaustiva dei soggetti considerati e compatibilità degli esiti con gli interrogativi posti a monte della ricerca [50].

Analizzando 301 638 casi di gravidanze di cui si fa menzione nei 7 articoli considerati, è stato possibile stimare che l'incidenza cumulativa è pari a 0.3% nelle donne sane e aumenta fino al 2.2% in quelle con cardiopatia strutturale conclamata; si ha poi una probabilità del 39.2% di FA ricorrente se sono noti episodi pregressi. Inoltre, per quanto concerne le conseguenze della FA, si ottiene un'incidenza cumulativa di preeclampsia ed insufficienza cardiaca congestizia rispettivamente del 4.1% e 9.6%. L'incidenza di eventi a discapito del feto che comprendono nascita prematura, dimensioni troppo piccole per l'età gestazionale di riferimento, sindrome da stress respiratorio, emorragia intraventricolare e, nel peggiore dei casi, morte è del 26.6% [50].

Si può dunque concludere che la categoria delle donne con comorbilità acclerate è quella più esposta al rischio di andare incontro a complicanze severe, ragion per cui necessitano di un approccio terapeutico onnicomprensivo che preveda un follow-up nei mesi successivi al parto; al contrario, le pazienti che a parità di età si classificano come sane possono incappare in lievi inconvenienti materni/fetali che non rendono necessario un intervento esterno per restaurare il ritmo sinusale [50].

- Articolo 3 : "Number of pregnancies and risk of atrial fibrillation" [51]

Procedendo nell'esposizione delle pubblicazioni selezionate per il presente lavoro di tesi, parrebbe interessante sottoporre all'attenzione del lettore una revisione sistematica, elaborata sulla base delle fonti rese disponibili dalla letteratura esistente che si propone di indagare un aspetto tanto peculiare quanto significativo: l'associazione tra il numero di gravidanze sostenute dalla paziente e l'impatto che esse hanno sul rischio aumentato di FA [51].

Questo studio estremamente recente, pubblicato a marzo 2021, si fonda su presupposti già noti, cioè tiene conto che anche negli USA la FA è l'aritmia più comune a cui si associano morbilità e mortalità rilevanti. Facendo una considerazione sul genere dei soggetti affetti da FA, si dà per assodato che mentre la prevalenza è maggiore negli uomini che nelle donne, queste ultime tendono ad accusare sintomi tanto gravi da provocare più spesso la morte. La ragione di ciò risiede nel fatto che i due sessi sono

geneticamente esposti a fattori di rischio differenti; da una parte gli uomini hanno più probabilità di sviluppare FA idiopatica e coronaropatie, dall' altra le donne soffrono generalmente di ipertensione, diabete e malattie valvolari. A questo punto è immediato notare che la donna è esposta ad un fattore di rischio in più che caratterizza unicamente il genere femminile: la gravidanza. Allora, se la gravidanza predispone più facilmente la madre alla FA, che cosa accade quando si ha una condizione di multiparità? A questo interrogativo il corrente articolo si prefigge di fornire una prima risposta, attingendo i dati pertinenti da 2 sole pubblicazioni scelte in un più nutrito gruppo di 135 scritti [51].

Il primo studio preso in considerazione, di tipo case-control (casi=118; controlli=591), è stato condotto da dicembre 2009 a giugno 2011 ed analizza dati tratti dal registro sanitario del Kentucky che si riferiscono a donne di 40 anni o più. Dai risultati ottenuti si attesta che ogni parto è correlato ad una probabilità di FA incrementata di 2.4 volte e, nello specifico, la relazione tra ciascuna gravidanza e la FA può essere descritta da una sorta di curva a j il cui nadir è in corrispondenza della terza gravidanza. In merito al secondo studio, è anch' esso osservazionale e consiste in un ampio studio di coorte prospettico i cui dati sono stati reperiti dal "Women's health study". Questa indagine si riferisce ad un periodo di follow-up di circa 20.5 anni durante il quale sono stati monitorati 34 639 partecipanti con età media di 52.9 anni tra cui sono state escluse quelle con FA autodichiarata, malattie cardiovascolari o numero imprecisato di gravidanze antecedenti all' inizio del monitoraggio. Si ha come esito l'individuazione di un'associazione di tipo dose-risposta lineare tra episodi di FA e numero crescente di gravidanze; la conferma di ciò è data dal valore del rapporto di rischio (HR) che si ottiene quando si considerano gravidanze multiple assumendo come riferimento il caso di zero gravidanze. Si riportano qui di seguito i dati ottenuti: una gravidanza = HR di 1.17; 2-3 gravidanze = HR di 1.21; 4-5 gravidanze = 1.37; 6 gravidanze o più=HR di 1.49 [51].

Coerentemente con quanto appena affermato, si può concludere che la multiparità è, come atteso, una condizione predisponente alla FA che ne aumenta la probabilità di insorgenza o ricorrenza. Infatti, se i molteplici adattamenti della prima gravidanza si risolvono normalmente dopo il parto, è altamente presumibile che più gravidanze consecutive possano indurre cambiamenti permanenti sul sistema vascolare; è stato

dimostrato, per l'appunto, che sostenere due o più parti mette la donna in condizione di essere esposta con maggiore facilità ad un rischio aumentato di coronaropatia in quanto provoca i seguenti effetti: incremento del tono venoso, decremento della capacità, amplificazione della risposta alla fenilefrina e acutizzazione dello stress. L'indagine in questione presenta però due importanti limitazioni. La prima che ci impedisce di generalizzare le suddette osservazioni e di astrarle dal contesto in cui sono state formulate è che esse si fondano sui contenuti di due soli studi incentrati sull'argomento trattato che è stato possibile reperire. Il secondo punto a sfavore è la mancata eterogeneità etnica della platea di soggetti selezionati che non legittima ad attribuire connotazione di carattere universale a tali osservazioni specifiche. La penuria di dati significativi rende difficile, quindi, illustrare minuziosamente la relazione che coesiste tra numero di gravidanze e rischio di FA in popolazioni e contesti diversi nonostante questo articolo, che rappresenta un unicum per la tematica affrontata, ci abbia procurato indizi meritevoli di attenzione [51].

- Articolo 4 : "Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women - A population-based study" [52]

I contenuti proposti qui di seguito sono stati estrapolati da un vasto studio basato sulla popolazione, pubblicato nell'aprile del 2021, che ha come prima finalità quella di stimare la prevalenza di FA in gravidanza e monitorarne la prognosi, nonché di identificarne i fattori di rischio e registrarne le conseguenze. La condizione fisiologica della gravidanza induce nella donna l'aumento della concentrazione di fattori coagulanti unitamente alla diminuzione di quella di anticoagulanti, determinando uno stato di ipercoagulabilità tale da renderla più predisposta alla FA e al rischio associato di eventi tromboembolici, insufficienza cardiaca ed ictus. Questa premessa è propedeutica a comprendere meglio perché l'indagine riportata risulti potenzialmente utile per stabilire strategie terapeutiche ottimali e garantire un adeguato consulto gravidico; i soggetti "campione" appartengono, infatti, ad un sistema sanitario esteso, inclusivo, demograficamente vario e di essi si posseggono numerose informazioni quali: caratteristiche cliniche, trattamenti terapeutici, esiti cardiaci materni, esiti ostetrici ed esiti fetali [52].

Tale articolo altro non è che uno studio retrospettivo di tipo osservazionale che tiene conto di tutte le nascite schedate nel registro di un'importante organizzazione di manutenzione sanitaria americana, nota come Kaiser Permanente South California, e avvenute nel periodo compreso tra 1° gennaio 2003 e 31 dicembre 2013. In questo cospicuo gruppo, i cui membri hanno un profilo demografico, etnico e socioeconomico affine a quello dell'intera popolazione della California del Sud, sono state selezionate solo le donne con diagnosi di FA effettuata precedentemente al parto o entro sei mesi da esso. Le specifiche informazioni raccolte consistono in: data di nascita, etnia e storia cardiaca della madre, patologie concomitanti, storia ostetrica, valori di laboratorio, ECG, referti radiografici, parametri ecocardiografici, durata della gravidanza, modalità di parto, genere del neonato, peso alla nascita, indice di Apgar e complicazioni fetali. Gli eventi cardiaci materni riscontrati includono: aritmie per cui è richiesto un trattamento, insufficienza cardiaca, ictus, episodi tromboembolici sistemici, attacchi ischemici transitori, infarti del miocardio e morte cardiaca. Tra le complicazioni ostetriche a cui possono andare incontro le pazienti si menzionano: ipertensione indotta dalla gravidanza, preeclampsia, sindrome HELLP, rottura prematura delle membrane, travaglio prematuro, emorragia post partum e distacco placentare. Per quanto riguarda invece le ripercussioni sul feto, possono avere luogo i seguenti accadimenti: parto prematuro, peso alla nascita troppo piccolo per l'età gestazionale, morte fetale, morte neonatale e necessità di ricovero in terapia intensiva. Onde evitare fraintendimenti, occorre specificare che in questo studio congiuntamente alla FA ci si riferisce anche al flutter atriale come se si trattasse di un'unica patologia e che, in caso di pazienti con gravidanze multiple, per ciascuna di esse è stata contata una sola gravidanza scelta arbitrariamente [52].

La coorte oggetto di studio consta di 210 356 donne a cui sono associate ben 264 730 gravidanze di cui solo 157 (in 129 donne) con diagnosi confermata di FA, il che si traduce in una prevalenza di 59.3 per 100 000 gravidanze e di 61.3 per 100 000 donne. Operando un'ulteriore distinzione all'interno del gruppo identificato, si osserva che in 112 gravidanze riferite a 93 donne è stata certificata una diagnosi preesistente di FA ancora prima della gravidanza; in merito alle restanti 45 gravidanze in 45 donne, invece, gli episodi di FA sono occorsi per la prima volta nel corso della gravidanza o nei sei mesi successivi al parto. Volendo inoltre approfondire le caratteristiche di base della popolazione studiata

sappiamo che l'età media delle pazienti affette da FA è di 32.8 anni e che il loro indice di massa corporea è mediamente pari a 28.9 kg/m².

Anche in questo caso c'è un sottoinsieme in cui sono note comorbidità pregresse, tra cui in ordine crescente di frequenza si hanno: ipertensione (7%), diabete (7%) e iperlipidemia (12.4%). È altrettanto vero che la maggioranza delle donne esaminate ha un cuore strutturalmente sano con frazione media di eiezione del ventricolo sinistro di 62, fatta eccezione per 7 pazienti la cui struttura miocardica è apparsa da subito compromessa. Vale la pena sottolineare, poi, che la prevalenza di FA varia a seconda dell'etnia della madre e, nello specifico, su un campione di 100 000 donne si ottengono i seguenti dati: 111.6 nelle madri bianche, 101.7 in quelle di colore, 45 nelle asiatiche e 34.3 nelle ispaniche. Soffermandoci sull'età dei soggetti, è bene evidenziare che la frequenza di FA aumenta superati i 30 anni con una frequenza di 87.1 per 100 000 gravidanze nella fascia di età 30-34, che sale ulteriormente fino a 104.7 nel range 35-39 fino a raggiungere un valore massimo di 109.7 nelle madri di 40 anni o più. Un altro elemento non meno rilevante su cui porre l'accento è la durata degli episodi di FA di cui si prende in considerazione anche la gestione. Si sa con certezza che sono 60 le gravidanze, di cui 15 con diagnosi di FA pregravidica, in cui si è avuta esperienza di contingenze più gravi per cui l'ospedalizzazione o quanto meno l'intervento dei sanitari è stato inevitabile. In linea di continuità con quanto già asserito nelle pagine precedenti, la probabilità di incorrere in conseguenze di rilevanza clinica è più bassa nel primo trimestre, cresce nel secondo ed è significativamente più alta nel terzo, periodo durante il quale si sono evidenziati 29 nuovi casi di FA, alcuni anche entro un giorno al massimo dal parto. La consultazione dei registri medici elettronici ha permesso di confermare che generalmente gli episodi di FA sono finiti a sé stessi ed autolimitati dal momento che 45 di questi si sono risolti con trattamenti farmacologici standard mentre in 7 occasioni il ritmo sinusale si è ripristinato spontaneamente; in 2 casi si è optato per cardioversione elettrica e solo 6 volte è stato necessario adottare una strategia per il controllo della frequenza. Per comprendere ora che impatto la FA abbia avuto sul miocardio delle gestanti, si deve sottolineare che solo due di esse hanno subito danni maggiori avendo sviluppato rispettivamente insufficienza cardiaca e edema polmonare. La prima presentava già cardiomiopatia ipertrofica e ipertensione polmonare; la seconda, invece, ha subito una cardiomiopatia peripartum con

frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta al 25%. Non si sono registrati né casi di ictus o embolie sistemiche, né di morte materna.

Complicazioni ostetriche di diversa entità sono state osservate in 34 gravidanze e, nella maggior parte dei casi, esse coincidono con ipertensione indotta dalla gravidanza e preeclampsia. In 156 parti, di cui 64 avvenuti con la modalità del taglio cesareo, sono venuti alla luce bambini vivi nonché sani; l'unica morte fetale è avvenuta in una madre che alla ventesima SG è stata colpita da appendicite acuta perforata e sepsi. Il numero di neonati di dimensioni troppo minute per la corrispondente età gestazionale, pari a 15, si è dimostrato inferiore alle aspettative. Desta preoccupazione, tuttavia, il fatto che la frequenza con cui i neonati hanno avuto bisogno di cure nel reparto di terapia intensiva è decisamente maggiore nel gruppo con FA (10.8% vs 5.1%), presumibilmente proprio a causa degli effetti diretti delle aritmie materne e dell'uso di farmaci cardiovascolari [52].

In forza di quanto finora esposto, questo studio conferma ancora una volta che in una popolazione tanto vasta e composita la prevalenza di FA tra le donne in gravidanza, oltre ad essere piuttosto bassa, rivela una sostanziale variabilità in gruppi etnici differenti; ciò può suggerire che determinati gruppi etnici, come quello delle donne di carnagione bianca, abbiano una predisposizione genetica innata alla FA. Le madri con FA se paragonate a quelle sane presentano, in definitiva, un'età più adulta, un indice di massa corporea più alto e fattori di rischio clinico in proporzione maggiore. Si è tentato, inoltre, di spiegare la relazione tra le complicanze ostetriche riscontrate nel 21.7% dei casi e la FA ed è sembrato plausibile che esse possano portare ad uno stato adrenergico intenso e ad un aumento della risposta infiammatoria; ciò, insieme alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, provoca effetti elettrofisiologici nell'atrio rendendolo più suscettibile alle aritmie. Nonostante nella gestione della FA sia stata generalmente evitata la somministrazione dei farmaci a tutela della salute fetale, il rischio di complicanze cardiache materne si è mantenuto basso, non sfociando quasi mai in situazioni irrimediabilmente gravi. La restrizione più incisiva che questo studio implica è, senza dubbio, l'impossibilità di generalizzare le conclusioni a cui si è giunti ad un gruppo differente in cui i pazienti sono in cura per cardiopatie congenite complesse, cardiomiopatie o malattie valvolari reumatiche, tutte patologie che rientrano tra i principali indicatori di FA; non deve stupire, infatti, che nella coorte esaminata costituita

prevalentemente da soggetti con cuori strutturalmente normali si ottenga una prevalenza di FA di gran lunga inferiore rispetto a quella stimata in una coorte antitetica, i cui soggetti sono per la maggioranza compromessi dal punto di vista cardiologico [52].

- Articolo 5 : “New-onset lone maternal atrial fibrillation: A case report” [53,54]

La strategia fin qui adottata nel condurre la trattazione degli articoli segnalati come più significativi suggerisce di concludere questo excursus proponendo un case report di recente pubblicazione che descrive un episodio di nuova insorgenza di FA isolata in gravidanza. Tale scelta cela dietro di sé la volontà di mettere a disposizione del lettore un caso specifico, attuale e realmente accaduto che possa restituire concretezza agli assunti formulati in precedenza e darne conferma. Questo caso rappresenta, inoltre, un’evenienza estremamente rara nella pratica clinica perché vede come protagonista una paziente non a rischio, cioè una in cui l’insorgenza di FA non è anticipata dalla presenza di concause favorevoli personali/familiari di natura cardiovascolare e non. Oltretutto, data l’infrequenza degli eventi in cui l’aritmia si manifesta in assenza di condizioni concomitanti, il contenuto informativo di questo testo appare utile per ottimizzare la gestione delle emergenze in cui non si ha sufficiente dimestichezza [53,54].

Oggetto del case report è l’esperienza di una donna di 37 anni normopeso che alla trentacinquesima SG della terza gravidanza in corso si reca al pronto soccorso dell’ospedale locale accusando palpitazioni improvvise, accompagnate dalla lieve sensazione della mancanza di respiro. La paziente alla visita anamnestica nega di percepire dolore al petto pulito all’auscultazione, vertigini o presincope e non appare in evidente stato di pericolo. Ha due tagli cesarei relativi ai parti precedenti e non presenta una storia recente di fumo, droga, alcol, mancanza di sonno, malattia, caffeina, disidratazione o altri fattori aggravanti. Dai primi accertamenti di routine si evince che il polso alla palpazione risulta irregolarmente irregolare con una frequenza media di 179 bpm, chiaro indizio di tachicardia. Gli altri parametri vitali comprendono una pressione sanguigna regolare di 103/79 mm Hg, una frequenza respiratoria di 16 atti/minuto ed una saturazione ottimale del 99%.

Non c'è evidenza di edema periferico e, al contempo, caviglie e addome non destano sospetto alla palpazione. Dai controlli di tipo ostetrico si ha che la misura fondo-sinfi è in linea con i parametri di controllo e che la FCF media è di 146 bpm. Successivamente, i risultati del prelievo del sangue non hanno portato alla luce anomalie rilevanti in quanto sono risultati nella norma tutti i seguenti valori: emoglobine, profilo renale, elettroliti, test per la funzionalità tiroidea e analisi delle urine. Il primo parametro fuori dal range di riferimento è il livello della troponina T cardiaca pari a 72 ng/L che è dunque eccessivamente alto. La prova inconfutabile per la diagnosi di FA è fornita dall' esame ECG che rende disponibile anche la frequenza di risposta ventricolare di 170-190 bpm. Effettuando l'emogasanalisi arteriosa sono stati misurati i presenti dati: pH di 7.43, pressione parziale del diossido di carbonio di 4.2 kPa, pressione parziale di ossigeno di 7.4 kPa e pressione parziale di bicarbonato di 20.3 mmol/L. In ultima analisi, ecografia ostetrica, cardiotocografia ed ecocardiografia materna non hanno mostrato nessuna compromissione fetale. Volendoci a questo punto concentrare sull'intervento terapeutico cui è stata sottoposta la paziente, si riferisce che, dopo la somministrazione di eparina a basso peso molecolare, è stata erogata una singola scarica di corrente continua sincronizzata a 200 Joule sotto anestesia generale al fine di ripristinare il normale ritmo sinusale. È importante precisare che la FCF è rimasta regolare senza subire variazioni prima e dopo l'attuazione della procedura. Il monitoraggio telemetrico continuativo durante tutta la notte ha garantito che la donna fosse mantenuta in ritmo sinusale con una frequenza cardiaca compresa tra 88 bpm e 96 bpm. La paziente è stata dimessa il giorno seguente dopo aver constatato tramite ecocardiogramma la normale dimensione e funzione dei ventricoli, l'assenza di lesioni valvolari importanti, la dimensione normale degli atri e l'assenza di formazioni trombotiche. Le successive visite cardiologiche e prenatali più che soddisfacenti hanno fatto sì che la gestante potesse arrivare in totale sicurezza al parto cesareo, programmato per 39 SG e due giorni, da cui è nata una bambina sana con un peso di 3.34 kg. Nel periodo successivo non si sono più verificate ricorrenze di FA o episodi cardiaci indesiderati e pericolosi al punto tale da rappresentare un rischio per madre e/o neonata [53,54].

Attenendosi al caso clinico esaminato, ci si focalizza sui punti chiave che possono rendere ai medici più agevole la sfida della gestione di FA idiopatica in gravidanza. In primo luogo,

il livello di troponina T cardiaca, se sopra soglia, è un indicatore di laboratorio utile per valutare la severità della FA che si associa al rischio aumentato di ictus, morte cardiaca e maggior sanguinamento durante il parto. Laddove possibile, è preferibile programmare un parto cesareo in pazienti con FA in corso o precedente perché l'anestesia permette di evitare fattori che producono ectopia cardiaca quali: aumento del tono simpatico, squilibrio elettrolitico e alterazioni dell'equilibrio acido-base. Come suggerito dalla letteratura, la cardioversione elettrica che nel caso in questione si è dimostrata la strategia vincente in quanto immediatamente risolutiva andrebbe tenuta in conto entro 48 ore dall'insorgenza di FA per minimizzare complicazioni tromboemboliche; essa è, infatti, da prediligere in luogo di terapie con farmaci antiaritmici e anticoagulanti da contingentare in ragione degli effetti potenzialmente negativi sullo sviluppo fetale e sulla fisiologia materna. La cardioversione elettrica, anche se poco adottata, è considerata una procedura sicura, di grande efficacia in tutti gli stadi della gravidanza e ben tollerata dal feto; essendo utero e liquido amniotico eccellenti conduttori, la corrente è deviata e diretta lontano dal feto che viene raggiunto da una quantità trascurabile di energia, ancora più ridotta se la placca è collocata in posizione anteroposteriore anziché anterolaterale. Va fatta menzione, tuttavia, delle controindicazioni che questa terapia potrebbe comportare, cioè: contrazione uterine sostenute, sofferenza fetale, aritmie fetali, necessità di cesareo d'emergenza, travaglio prematuro e parto pretermine. Tirando le somme, il successo della cardioversione elettrica, generalmente garantito come nel caso appena discusso, può essere condizionato da una serie di variabili come: tipologia e durata dell'aritmia, metodo di cardioversione, voltaggio della scarica e tipo di corrente erogata. Allo stesso modo, anche l'esito di FA nella madre e nel feto, anche se nella maggior parte dei casi è buono, non è prevedibile con certezza ma può essere supposto sulla base delle visite di controllo preparto in cui si valutano le condizioni cliniche materne e fetali [52,54].

Dai contenuti informativi dei cinque articoli sopra presentati si evidenzia una grande coerenza di fondo non intaccata da gravi contraddizioni che avvalorano i concetti essenziali che di seguito saranno riassunti. È a questo punto "lapalissiano" che la FA è un'evenienza rara in gravidanza, che la sua incidenza tende ad accentuarsi laddove vi siano cardiopatie latenti concomitanti, congenite o acquisite, o fattori di rischio comprovati e che siano proprio queste le circostanze più delicate da gestire in cui madre e feto sono esposti a pericoli concreti.

Ci si accorge, poi, che le considerazioni verificate più volte nella pratica clinica generale e date ormai per assodate conservano la propria validità anche nel caso particolare in cui l'aritmia va a colpire donne in stato interessante; la frequenza relativa con cui ciascuna tipologia di aritmia è riscontrata resta pressoché invariata e, allo stesso modo, anche le differenti predisposizioni alla FA che variano al variare del gruppo etnico cui la madre appartiene sono del tutto in linea con i risultati ottenuti osservando la popolazione generale. Un altro punto in comune a tutti gli studi è che il rischio di FA risulta massimo durante il terzo trimestre di gravidanza, periodo in cui solitamente si slatentizza, per poi regredire al livello di base subito dopo il parto. Ciò accade in ragione dell'entità dei gravosi cambiamenti fisiologici aventi luogo nella donna che, in questa fase, è decisamente più significativa; si hanno l'espansione del volume plasmatico e l'aumento del numero dei globuli rossi che culminano tra le 28 e le 34 settimane di gestazione, analogamente all'incremento associato del carico cardiaco. L'ultimo ma non meno importante elemento che questi studi condividono è individuato nell'insieme di lacune e limitazioni che tale tipologia di analisi implica. In primo luogo, durante la consultazione degli archivi atta al reperimento dei dati utili è possibile e probabile che qualche caso clinico sia sfuggito all'attenzione umana e che sia stato omissso. Occorre, poi, tenere presente che i sintomi della FA possono variare dall'essere asintomatici e quasi impercettibili all'essere debilitanti sulla base della percezione individuale e in dipendenza dalla gravità della situazione; le aritmie benigne, specialmente quelle che interessano i primi mesi della gravidanza e che non richiedono l'intervento ospedaliero non vengono schedate e conteggiate, motivo per cui è verosimile che incidenza e prevalenza di FA siano sottostimate. In ultima analisi, è logicamente intuibile che nelle indagini che vedono coinvolti numeri importanti di pazienti, non si abbiano a disposizione i tracciati ECG e le registrazioni telemetriche relative a ciascuno di essi e che risulti, dunque, difficile caratterizzare dettagliatamente gli episodi aritmici e non trarre conclusioni approssimative e superficiali [49,50,51,52,53,54].

CONCLUSIONE

Il movente che è alla base della scelta di intraprendere il presente lavoro è l'intenzione di approcciarsi con accuratezza ed efficacia ad un argomento che, nonostante negli anni non abbia riscontrato grande risonanza, ha destato in me, forse anche per questo, grande interesse, ovvero quello della fibrillazione atriale in gravidanza. Durante la stesura della tesi, infatti, qualche difficoltà è emersa nel selezionare nel mare periglioso degli articoli scientifici accessibili, quelli che fossero sufficientemente recenti e che sembrassero apportare un contributo di spessore alla mia ricerca, con l'intento di renderla quanto più completa, minuziosa ed esaustiva possibile. E' prioritario precisare che la tematica snocciolata nelle pagine precedenti è degna di attenzione e meritevole di essere approfondita poiché dagli studi analizzati si sa che sia la prevalenza sia l'incidenza di FA sono destinate ad aumentare in un futuro molto prossimo; a tal proposito, la FA è stata ribattezzata come "epidemia dilagante del nuovo millennio" ed è consequenziale comprendere quanto possa essere di attualità la questione in oggetto.

Alla luce di quanto esposto nei quattro capitoli, si deduce su fondamento scientifico che la FA è un'evenienza piuttosto rara in gravidanza e, nello specifico, in 100 000 donne selezionate come campione se ne registrano 27 occorrenze di cui prevalentemente forme isolate che sono solitamente ben tollerate; l'incidenza aumenta quando si riscontrano cardiopatie latenti concomitanti, congenite o acquisite e in presenza di fattori di rischio comprovati. E' inoltre appurato che alla prima insorgenza di FA in donne adulte con compromissione miocardica fa seguito nel 52% dei casi un altro episodio aritmico. La frequenza relativa delle varie tipologie di aritmia individuate nelle donne incinte resta pressoché invariata rispetto a quelle che non lo sono. Un'altra considerazione da farsi è che alcuni gruppi etnici mostrano una maggiore predisposizione a sviluppare la FA; è questo il caso delle donne occidentali di carnagione bianca che tendono ad affrontare questa delicata fase in età adulta, proprio quando lo stress cui è sottoposto il sistema cardiovascolare è più difficile da sopportare e si è particolarmente propense a presentare fattori di rischio cardiovascolari quali: diabete, obesità ed ipertensione. Tutte le fonti confermano univocamente che il rischio maggiore si corre nel terzo trimestre di gravidanza, a ridosso del periodo compreso tra la 28esima e la 34esima settimana gestazionale quando spesso la FA si slatentizza attraverso la percezione dei primi sintomi.

Successivamente alla trattazione delle FA occorsa nella madre, si è deciso di non trascurare la più sottile problematica delle aritmie fetali; in merito a ciò, si può affermare che quelle di cui si ha più spesso evidenza sono proprio le più facili da individuare, ovvero: battiti ectopici, tachicardia sopraventricolare con origine atriale, flutter atriale e FA, quest'ultima solo in circostanze singolari quando il quadro clinico della madre presenta numerose criticità. Tirando le somme, si può affermare che, se la FA è un'evenienza non troppo frequente in gravidanza, ancora più ridotta è la possibilità che possa manifestarsi nel feto quando la madre ne risulta affetta; infatti, lo stato di salute materno non ottimale inficia il sano sviluppo ed il benessere generale del feto solo nell'1-4 % dei casi. Si è dunque legittimati a concludere che complicazioni severe come scompenso cardiaco fetale e morte endouterina si attestano solo nell'1-2 % delle gravidanze considerate, differentemente dalle ripercussioni meno invalidanti e pericolose come ricovero in terapia intensiva neonatale e nascita prematura che si riscontrano con più frequenza. In ultima analisi, si ribadisce che la maggior percentuale degli episodi di irregolarità del battito del feto sono benigni, autoconclusivi e di poca rilevanza clinica e che non sempre sono direttamente consequenziali o, per lo meno, attribuibili all'insorgenza o alla preesistenza di forme più o meno gravi di FA nella madre.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kenneth S. Saladin. Anatomia Umana. Piccin-Nuova Libreria. 2017. Edizione 2.
- [2] Nerbonne JM, Kass RS. Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. *Physiol Rev.* (2005);85:1205-53.
- [3] van Weerd JH, Christoffels VM. The Formation and Function of the Cardiac Conduction System. *Development.* (2016);143:197-210.
- [4] Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin Anat.* (2009);22(1):99-113.
- [5] Shih HT. Anatomy of the action potential in the heart. *Tex Heart Inst J.* (1994);21(1):30-41.
- [6] Sattar Y, Chhabra L. Electrocardiogram. Treasure island: StatPearls Publishing (2021).
- [7] Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol.* (1914);48(5):357-79.
- [8] Elzinga G, Westerhof N. Pressure and flow generated by the left ventricle against different impedances. *Circ Res.* (1973);32(2):178-86.
- [9] Elzinga G, Westerhof N. How to quantify pump function of the heart. The value of variables derived from measurements on isolated muscle. *Circ Res.* (1979);44(3):303-8.
- [10] G. Pescetto, L. De Cecco, D. Pecorari, N. Ragni. Ginecologia e ostetricia. SEU Società Editrice Universo. 2017. Edizione 5.
- [11] Raul Artal-Mittelmark. Stadi di sviluppo del feto. MD, Saint Louis University School of Medicine (2019).
- [12] Raul Artal-Mittelmark. Fisiologia della gravidanza. MD, Saint Louis University School of Medicine (2019).
- [13] Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* (2013);27(6):791-802.

- [14] Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* (2016);27(2):89-94.
- [15] Michael E. Hall, Eric M. George, Joey P. Granger. The heart during pregnancy. *Rev Esp Cardiol.* (2011);64(11):1045-1050.
- [16] Morton A. Physiological changes and cardiovascular investigations in pregnancy. *Heart Lung and Circulation.* (2021);30(1), e6-e15.
- [17] Duvekot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* (1994);49:S1-14.
- [18] LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. *Breathe.* (2015); 11: 297-301.
- [19] Widen EM, Gallagher D. Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. *Eur J Clin Nutr.* (2014);68(6):643-52.
- [20] D. Battigelli, O. Brignoli, G. Ermini, A. Filippi, B. Guillaro, Saffi E. Giustini. *Fibrillazione Atriale in Medicina Generale.* Pacini Editore SpA. (2013). Edizione 1.
- [21] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* (2014);114(9):1453-68.
- [22] Himani V. Bhatt, Gregory W. Fischer. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* (2015);29(5):1333-1340.
- [23] de Groot NMS, Allessie MA. Pathophysiology of atrial fibrillation: Focal patterns of activation. *Pacing Clin Electrophysiol.* (2019);42(10):1312-1319.
- [24] Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ.* (1995);311(7016):1361-3.
- [25] M. Zoni-Berisso, A. Filippi, M. Landolina, O. Brignoli, G. D'Ambrosio, G. Maglia, M. Grimaldi, G. Ermini. Frequency, Patient Characteristics, Treatment Strategies, and Resource Usage of Atrial Fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] Study). *The American Journal of Cardiology.* (2013);11(5):705-711.
- [26] Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* (2001);37(2):371-8.

- [27] Lin Y. Chen, Win-Kuang Shen. Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective. *Heart Rhythm*. (2007);4(3):S1-S6.
- [28] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. (2014);129(8):837-47.
- [29] Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. (2018);72(3):e13070.
- [30] Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Lévy S, Crijns H.; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. (2005);26(22):2422-34.
- [31] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. (1991);22(8):983-8.
- [32] Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. (2015);386(9989):154-62.
- [33] Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M Kalman, Mark La Meir, Deirdre A Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y H Lip, Fausto J Pinto, G Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C Van Gelder, Bart P Van Putte, Caroline L Watkins, ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*. (2021);42(5):373–498.
- [34] Raviele A, Disertori M, Alboni P, Bertaglia E, Botto G, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Del Greco M, De Ponti R, Di Biase M, Di Pasquale G, Gulizia M, Lombardi F, Themistoclakis S, Tritto M; Italian Association of Arrhythmology and

Cardiac Pacing (AIAC). Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale [2010 AIAC Guidelines for the management and treatment of atrial fibrillation]. *G Ital Cardiol (Rome)*. (2011);12(1):7-69.

[35] German DM, Kabir MM, Dewland TA, Henrikson CA, Tereshchenko LG. Atrial Fibrillation Predictors: Importance of the Electrocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. (2016);21(1):20-9.

[36] Vera Regitz-Zagrosek, Jolien W Roos-Hesselink, Johann Bauersachs, Carina Blomström-Lundqvist, Renata Cífková, Michele De Bonis, Bernard Iung, Mark Richard Johnson, Ulrich Kintscher, Peter Kranke, Irene Marthe Lang, Joao Morais, Petronella G Pieper, Patrizia Presbitero, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Ute Seeland, Tommaso Simoncini, Lorna Swan, Carole A Warnes, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. (2018);39(34):3165–3241.

[37] Bianca I, Geraci G, Gulizia MM, Egidy Assenza G, Barone C, Campisi M, Alaimo A, Adorisio R, Comoglio F, Favilli S, Agnoletti G, Carmina MG, Chessa M, Sarubbi B, Mongiovì M, Russo MG, Bianca S, Canzone G, Bonvicini M, Viora E, Poli M. Consensus Document of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO), Italian Society of Pediatric Cardiology (SICP), and Italian Society of Gynaecologists and Obstetrics (SIGO): pregnancy and congenital heart diseases. *Eur Heart J Suppl*. (2017);19:D256-D292.

[38] Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, Billimoria Z, Turakhia MP, Friedman PA, Madhavan M, Kapa S, Noseworthy PA, Cha YM, Gersh B, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ. Burden of Arrhythmia in Pregnancy. *Circulation*. (2017);135(6):619-621.

[39] Ramesh M. Gowda, Ijaz A. Khan, Nirav J. Mehta, Balendu C. Vasavada, Terrence J. Sacchi. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *International Journal of Cardiology*. (2003);88(2-3):129-133.

[40] Knotts RJ, Garan H. Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Semin Perinatol*. (2014);38(5):285-8.

[41] DiCarlo-Meacham, LT Angela MC, USN; Dahlke, LCDR Joshua MC, USN. Atrial Fibrillation in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. (2011);117(2):489-492.

- [42] Cacciotti L, Passaseo I. Management of Atrial Fibrillation in Pregnancy. *J Atr Fibrillation*. 2010;3(3):295.
- [43] Muti Goloba, Scott Nelson, Peter Macfarlane. The Electrocardiogram in Pregnancy. *Computing in Cardiology*. (2010);37:693–696.
- [44] Ananthakrishnan R, Sharma S, Joshi S, Karunakaran S, Mohanty S. ECG changes in pregnancy - An observational study. *J Mar Med Soc*. (2020);22(2):187-92.
- [45] Fabrizio Drago, Gabriele Vignati. Diagnosi, trattamento e follow-up delle aritmie in età neonatale e fetale. *GIAC*. (2012);15(3):173-185.
- [46] Simpson JM. Fetal arrhythmias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. (2006);27(6):599-606.
- [47] Shi-Min Yuan. Fetal arrhythmias: Surveillance and management. *Hellenic Journal of Cardiology*. (2019);60(2):72-81.
- [48] Yuan SM, Xu ZY. Fetal arrhythmias: prenatal evaluation and intrauterine therapeutics. *Ital J Pediatr*. (2020);46(1):21.
- [49] Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol*. (2008);31(11):538-41.
- [50] Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, O'Corragain OA, Sharma K, Prechawat S, Ungprasert P, Watthanasuntorn K, Pachariyanon P, Cheungpasitporn W. Incidence of atrial fibrillation in pregnancy and clinical significance: A meta-analysis. *Adv Med Sci*. (2019);64(2):415-4 22.
- [51] Kiage JN, Minhas S, Hana D, Khouzam N, Khouzam A, Kabra R. Number of Pregnancies and Risk of Atrial Fibrillation. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100697.
- [52] Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, Kwan DM, Shen AY. Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Pregnant Women-A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. (2016);5(4):e003182.
- [53] Janjua NB, Birmani SA, McDonagh T, Hameed A, McKernan M. New-onset lone maternal atrial fibrillation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. (2020);99(7):e19156.
- [54] Cumyn A, Sauv e N, Rey  . Atrial fibrillation with a structurally normal heart in pregnancy: An international survey on current practice. *Obstet Med*. 2017 Jun;10(2):74-78.