

REVIEW

La terapia anticoagulante nel flutter atriale

Vittorio Pengo, Erica Rampado,
Sabino Iliceto

G Ital Aritmol Cardioslim 2006;3:151-156

Clinica Cardiologica,
Dipartimento di Scienze Cardiache Toraciche e Vascolari,
Università degli Studi di Padova

Il flutter atriale (FLA) è un parente stretto della fibrillazione atriale (FA) alla quale è spesso associato. È meno frequente della FA (con un rapporto inferiore a un caso su dieci) ma condivide con essa molte caratteristiche epidemiologiche come i fattori di rischio, la frequente insorgenza in età avanzata e la predilezione per il sesso maschile. Di solito si presenta in forma parossistica con durata massima di ore e più raramente in forma stabile.¹

Rischio tromboembolico

Il rischio annuale di stroke nel FLA cronico è di 1,6-2,2%, circa un terzo di quello attribuito alla fibrillazione atriale cronica.²⁻⁴ Questo dato può essere giustificato su base fisiopatologica dal fatto che nel FLA può venir meno una delle componenti che determinano la formazione del trombo in auricola sinistra, vale a dire la stasi del sangue. Nonostante ciò nei pazienti con FLA sono spesso descritti trombi ed ecocontrasto spontaneo in atrio.^{5,6} È interessante notare come la presenza di trombi ed ecocontrasto in questi pazienti sia correlata con un fattore di rischio non ecocardiografico: l'età.⁷ Anche se il rischio di stroke è minore nel FLA, quando questa aritmia si trasforma in FA il rischio diventa più alto di quello attribuito alla sola FA.⁸ Dato che è difficile immaginare questi due tipi di aritmia come totalmente separati, è chiaro che queste stime vanno prese con cautela. Un discorso a parte meritano i pazienti che vengono sottoposti a cardioversione elettrica o ad ablazione, manovre che sono comunque gravate da un alto rischio tromboembolico.

Stratificazione del rischio

In caso di FLA stabile, una valutazione dei rischi e dei benefici di un trattamento antitrombotico a lungo termine potrebbe non essere favorevole all'impiego degli anticoagulanti orali. Tuttavia, come detto, il FLA può trasformarsi in FA spontaneamente o dopo trattamento con farmaci antiaritmici. Ai fini della valutazione del rischio sembra quindi opportuno attenersi alle regole applicate per la FA.⁹

Tra i fattori di rischio per stroke nella FA vi sono l'età >75 anni, l'ipertensione, lo scompenso cardiaco, il diabete e soprattutto un precedente stroke o un attacco ische-

mico transitorio. Secondo la settima conferenza sulla terapia antitrombotica dell'American College of Chest Physicians,¹⁰ la presenza di uno qualsiasi di questi fattori aumenta il rischio di stroke a tal punto da rendere necessario un trattamento anticoagulante. Per una classificazione del rischio non solo qualitativa ma anche quantitativa si può utilizzare il punteggio del sistema CHADS2.¹¹ Questo acronimo deriva dalle iniziali dei fattori di rischio appena citati (C=Congestive Heart Failure; H=Hypertension; A=Età superiore a 75 anni; D=Diabetes; S=Stroke o TIA). Ai primi quattro fattori di rischio viene attribuito un punteggio di 1, mentre al dato anamnestico di pregresso stroke o TIA viene attribuito un punteggio di 2. In questo modo, i pazienti con punteggio totale di 0-1 vengono considerati a basso rischio (1,9-2,8 stroke per 100 pazienti/anno), quelli con punteggio di 2-3 a medio rischio (4-5,9 stroke per 100 pazienti/anno), mentre i pazienti con un punteggio di 3-6 vengono considerati ad alto rischio (8,5-18,2 stroke per 100 pazienti/anno). L'analisi quantitativa del rischio tromboembolico e del rischio emorragico del paziente (i pazienti più anziani tendono ad avere emorragie maggiori o pericolose per la vita in misura maggiore rispetto ai soggetti più giovani) consente, dopo aver valutato la disponibilità del paziente, di prendere una decisione ponderata sul trattamento anticoagulante.¹² Dato che numerosi studi hanno dimostrato in modo convincente che il FLA cronico è associato a una disfunzione dell'auricola di sinistra con ecocontrasto spontaneo e aumentato rischio di stroke tromboembolico,^{2,3,13-15} un ecocardiogramma transesofageo potrebbe essere utile per una migliore stratificazione del rischio.

Cardioversione e ablazione

I pazienti sottoposti a cardioversione elettrica in assenza di trattamento o di trattamento anticoagulante non meglio specificato hanno una percentuale di stroke che varia dallo 0,7 al 13%.^{2,4,15,16} In presenza di un trattamento adeguato con anticoagulanti orali, il numero di eventi tromboembolici viene ridotto in modo importante o del tutto eliminato. Il rischio tromboembolico in assenza di anticoagulazione al di sotto delle 48 ore dall'inizio dell'aritmia sembra trascurabile.¹⁷ Alcuni Autori sostengono che la cardioversione del flutter atriale persistente non necessiti di anticoagulazione

quando i pazienti sono a rischio molto basso, vale a dire senza ecocontrasto o trombi e con un flusso in auricola sn superiore a 25 msec al TEE eseguito prima della cardioversione.^{18,19} Non esistono dati circa la cardioversione farmacologica, che comunque si usa molto meno frequentemente, e sull'eventuale riduzione del rischio utilizzando uno shock bifasico al posto del tradizionale shock monofasico. Non sono stati compiuti studi sistematici neppure sulla cardioversione intracardiaca o sull'"overdrive" esofageo, ma è presumibile che il rischio sia lo stesso della cardioversione elettrica esterna. Il rischio di tromboembolismo è presente anche nei pazienti che vanno incontro ad ablazione transcatetere, ed è simile a quello attribuito alla cardioversione elettrica.^{20,21}

Pertanto, la cardioversione e l'ablazione in elezione del FLA devono essere precedute da un congruo periodo di anticoagulazione, a meno che la loro durata non sia inferiore a 48 ore o non si abbia un riscontro all'ecocardiogramma transesofageo di assenza di trombi in atrio e auricola sinistra.²²

L'anticoagulazione va proseguita dopo la cardioversione, in quanto si può verificare il fenomeno dello "stunning" atriale con conseguente incapacità dell'atrio a provvedere un efficiente lavaggio dell'auricola sinistra.²⁰ Schematicamente, il trattamento efficace con un INR compreso tra 2 e 3 va mantenuto per tre settimane prima e almeno 4 settimane dopo la cardioversione elettiva o l'ablazione. Secondo alcuni Autori la terapia va proseguita per almeno 3 mesi.^{23,24} In alternativa si può utilizzare eparina ev ad allungare l'aPTT a 60-70 secondi per almeno 24 ore, o warfarin per 5 giorni e quindi eseguire un eco transesofageo prima della procedura che dimostri assenza di trombi.²⁵ L'assenza di trombi in presenza di ecocontrasto spontaneo atriale o di una velocità di flusso in auricola sinistra <25 msec impone cautela, e probabilmente è saggio in questo caso rinviare la manovra.

Flutter atriale cronico

I pazienti nei quali non sia attuabile o non sia riuscita la cardioversione elettrica e non sia proponibile l'ablazione transcatetere, devono essere messi in terapia anticoagulante orale a lungo termine mantenendo un INR tra 2,0 e 3,0. I pazienti con età <75 anni e senza fattori di rischio per stroke possono ricevere aspirina 325 mg/die.¹⁰

Inizio e modalità di controllo del trattamento anticoagulante

Nel FLA, come nella FA, non è necessario somministrare eparina quando si decide di iniziare il trattamento con anticoagulanti orali. Infatti è molto basso il rischio che si verifichi un episodio ischemico nei pochi giorni necessari al raggiungimento dell'attività antitrombotica degli anticoagulanti orali. Naturalmente, se il trattamento con anticoagulanti orali viene posposto o si incontra difficoltà a raggiungere il livello terapeutico di INR, va considerata la possibilità di somministrare eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche. L'inizio della TAO è il momento più delicato di tutto il trattamento in quanto il raggiungimento della terapia di mantenimento spesso non è agevole e le complicanze emorragiche o i fallimenti terapeutici sono particolarmente frequenti nel primo periodo. Va subito detto che la dose di attacco (induzione) deve essere vicina a quella di mantenimento. Si inizia in genere con una dose di 5 mg di warfarin (1 compressa) e nei pazienti molto anziani con una dose inferiore (ad es., 2,5 mg, quindi 1/2 compressa). Dopo 4 giorni di terapia con warfarin 1 c/die, l'INR del quinto giorno ci suggerisce la dose di mantenimento nel singolo paziente (Tab. 1).²⁶

Se si inizia utilizzando l'acenocumarolo occorre ricordare che il rapporto warfarin/acenocumarolo è 2 a 1 in circa l'85% dei pazienti (una compressa di 5 mg di warfarin ha lo stesso potere anticoagulante di 2,5 mg di acenocumarolo).²⁷

Si parla di *sovradosaggio* quando l'INR risulta eccedere il valore limite superiore del range terapeutico assegnato al paziente. Ciò può essere effettivamente dovuto a una posologia eccessiva, a un errore del paziente o di altri, ma anche a un'aumentata sensibilità del paziente causata da vari fattori, tra cui: malattie intercorrenti (diarrea, febbre), assunzione di farmaci interferenti, eccesso alcolico, modificazioni stagionali e dietetiche, tireotossicosi, epatopatia. Generalmente si ritiene che il sovradosaggio esponga il paziente a un rischio emorragico quando l'INR supera il valore di 5. Talvolta il sovradosaggio si verifica nel periodo che va dalla dimissione del paziente dall'ospedale al primo controllo medico. Va ricordato che nella lettera di dimissione dall'ospedale è necessario indicare, oltre all'ultimo valore di INR, anche la posologia di anticoagulante prescritta nei 4-5 giorni precedenti la dimissione, in modo che chi prenderà in carico il paziente possa effettivamente valutare quale dosaggio complessivo abbia determinato l'ultimo valore di laboratorio.

TABELLA I Dose di mantenimento settimanale prevista sulla base dell'INR al quinto giorno dopo 4 giorni consecutivi di trattamento con warfarin 5 mg/die

INR	mg/w	INR	mg/w
–	–	2,7	18
1,0	71	2,8	17
1,1	57	2,9	16,5
1,2	48	3,0	16
1,3	43	3,1	15
1,4	39	3,2	14
1,5	35	3,3	13,5
1,6	33	3,4	13
1,7	31	3,5	12
1,8	29	3,6	11,5
1,9	27	3,7	11
2,0	26	3,8	10,5
2,1	24	3,9	10
2,2	23	4,0	9
2,3	22	4,1	8,5
2,4	21	4,2	8
2,5	20	4,3	7,5
2,6	19	4,4	7

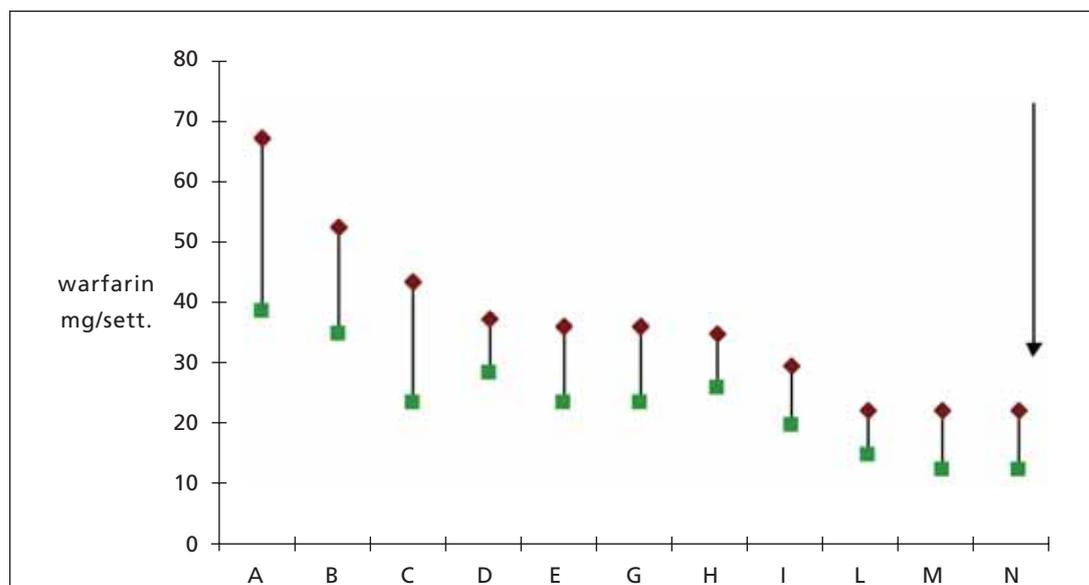
È stato dimostrato,²⁸ e recentemente confermato,²⁹ che piccole dosi di vitamina K somministrate per via orale (2 mg = 2 gocce di Konaktion) sono in grado di correggere valori elevati di INR più velocemente e senza effetti collaterali negativi rispetto alla sola sospensione dell'anticoagulante. Un valore di INR di 7,0 o 8,0 può essere scelto come soglia oltre la quale è in ogni caso opportuno procedere a una correzione tempestiva, almeno mediante l'uso di vitamina K. Anche valori inferiori possono però costituire un'indicazione alla correzione, sulla base di una valutazione individuale che accerti la presenza di altri fattori di rischio emorragico, come per esempio età >75 anni, chirurgia recente, stroke, ulcera peptica o altre complicanze emorragiche, ecc.

L'associazione di altri farmaci agli AO può profondamente influenzare la condotta della terapia. Per gli scopi di questa messa a punto è importante ricordare la marcata interazione farmacologica tra warfarin e amiodarone. Nel caso di inizio di trattamento con amiodarone la dose media di warfarin va diminuita in media del 35% (range 23-46%) (Fig. 1). Tale variazione va effet-

tuata a priori all'inizio della terapia antiaritmica, specie in considerazione del fatto che l'amiodarone viene usualmente somministrato con una dose carico.

In caso di sospensione del trattamento antiaritmico vi è una maggiore variabilità, e la terapia anticoagulante con warfarin deve essere aumentata mediamente del 63% (range 28-160%). Ovviamente la variazione percentuale è più elevata alla sospensione, perché la posologia su cui si calcola l'incremento percentuale è mediamente più bassa per l'interazione farmacologica (Fig. 2).

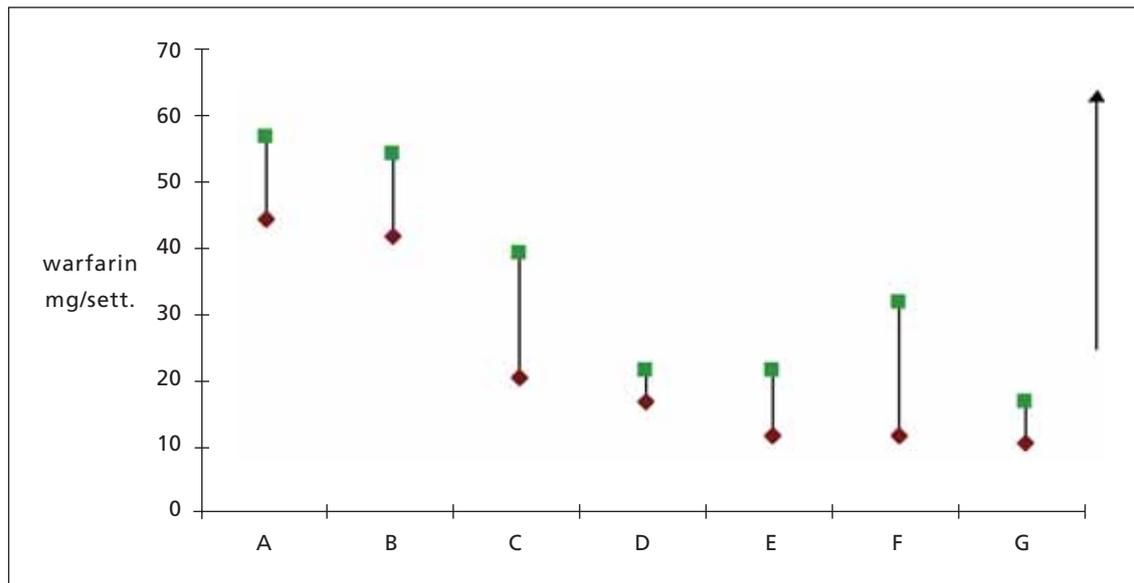
Per quanto riguarda l'ablazione transcateretere del FLA così come per la FA, dopo un periodo congruo (tre settimane di terapia anticoagulante con INR compreso tra 2,0 e 3,0) la terapia anticoagulante va sospesa cinque giorni prima della procedura, e dopo due giorni di sospensione va somministrata eparina a basso peso molecolare (ad es., enoxaparina 4000 U, vale a dire una fiala da 0,4 ml una volta al dì, oppure nadroparina 2800 U fiala da 0,3, 3800 U fiala da 0,4, 5700 U fiala da 0,6 una volta al dì secondo peso corporeo, <50 kg, tra 50 e 70 kg e >70 kg rispettivamente) (vedi sito FCSA www.fcса.it). Il giorno successivo alla procedura, in



TAO e prescrizione di amiodarone.

Variazioni (diminuzione) del dosaggio di mantenimento settimanale di warfarin in singoli pazienti dopo associazione del farmaco amiodarone (dati personali).

FIGURA 1



TAO e sospensione di amiodarone.

Variazioni (aumento) del dosaggio di mantenimento settimanale di warfarin in singoli pazienti dopo sospensione del farmaco amiodarone (dati personali).

FIGURA 2

assenza di sanguinamento, va reintrodotta la terapia con anticoagulanti orali proseguendo la terapia eparinica fino a quando l'INR non sia >2. Questa modalità di trattamento non è validata ma è il frutto di un consensus di esperti italiani.

Bibliografia

- Lee KW, Yang Y, Scheinman MM. Atrial Flutter: A Review of Its History, Mechanisms, Clinical Features, and Current Therapy. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:121-168.
- Seidl K, Hauer B, Schwick NG, et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998;82:580-583.
- Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, et al. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol* 1997;79:1043-1047.
- Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1506-1511.
- Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997;95:962-966.
- Bikkina M, Alpert MA, Mulekar M, et al. Prevalence of intraatrial thrombus in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1995;76:186-189.
- Corrado G, Sgalambro A, Mantero A, et al. Thromboembolic risk in atrial flutter: The FLASIEC (Flutter Atriale Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicenter study. *Eur Heart J* 2001;22:1042-1051.
- Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87:346-349.
- Lip GY, Kamath S. Thromboprophylaxis for atrial flutter. *Eur Heart J* 2001;22:984-987.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest* 2004;126:429S-456S.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-2870.
- Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G, ISCOAT Study Group. (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost* 2001;85(3):418-422.
- Omran H, Jung W, Rabahieh R, et al. Left atrial appendage function in patients with atrial flutter. *Heart* 1997;78:250-254.
- Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, et al. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest* 2003;124:1670-1674.
- Elhendy A, Gentile F, Khandheria BK, et al. Thromboembolic complications after electrical cardioversion in patients with atrial flutter. *Am J Med* 2001;111:433-438.

16. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of “common” atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996;110:1001-1003.
17. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: Association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:926-933.
18. Bertaglia E, D’Este D, Franceschi M, Pascotto P. Cardioversion of persistent atrial flutter in non-anticoagulated patients at low risk for thromboembolism. *Ital Heart J* 2000;1:349-353.
19. Roijer A, Eskilsson J, Olsson B. Transoesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion. *Eur Heart J* 2000;21:837-847.
20. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, et al. Left atrial “stunning” following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:468-475.
21. Welch PJ, Afridi I, Joglar JA, et al. Effect of radio-frequency ablation on atrial mechanical function in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999;84:420-425.
22. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493-1531.
23. Hart RG, Halperin JL. Atrial Fibrillation and stroke. Concepts and Controversies. *Stroke* 2001;32:803-808.
24. Wise DG, Waldo AL, Di Marco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
25. Klein AL, Grimm RA, Murray D, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-1420.
26. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C. A simple and safe method to initiate oral anticoagulant treatment in outpatients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;88:36-38.
27. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, et al. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998;80:899-902.
28. Pengo V, Banzato A, Garelli E, et al. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamina K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coag Fibrinol* 1993;4:739-741.
29. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1551-1553.

Indirizzo per la corrispondenza

Dott. Vittorio Pengo
Clinica Cardiologica
Centro Trombosi
Via Gattamelata, 64
35128 Padova
Tel. e fax: 049 8215658
E-mail: vittorio.pengo@unipd.it