



Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
Struttura Complessa di Geriatria

**LA FIBRILLAZIONE ATRIALE CRONICA
NELL'ANZIANO: FATTORI ASSOCIATI E
VALUTAZIONE DELLA FRAGILITÀ IN UNA
POPOLAZIONE GERIATRICA**

RELATORE
Prof.ssa Chiara Mussi

LAUREANDO
Tommaso Ramponi

CORRELATORE
Dott. Lorenzo Luppi

Anno Accademico 2025-2026

ABSTRACT

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta una delle patologie cardiovascolari più frequenti nella popolazione geriatrica ed è spesso associata a un aumento del rischio di eventi avversi, tra cui ictus, ospedalizzazione e mortalità. Nei soggetti anziani, tuttavia, la presenza di numerose comorbidità e di condizioni di fragilità rende difficile stabilire quale sia il reale peso prognostico della suddetta aritmia. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti anziani affetti e non affetti da FA e di analizzare il rapporto tra tale condizione, il grado di fragilità, la sopravvivenza e le nuove ospedalizzazioni a 6 e 12 mesi.

Metodi

È stato realizzato uno studio osservazionale retrospettivo comprendente 240 pazienti di età superiore a 65 anni ricoverati presso il reparto di Geriatria dell'Ospedale Civile di Baggiovara (AOU di Modena) tra gennaio 2024 e aprile 2025. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla presenza o meno di FA. Per ciascun soggetto sono stati raccolti dati demografici, anamnestici, farmacologici e relativi alla valutazione multidimensionale geriatrica. La fragilità è stata valutata mediante Clinical Frailty Scale (CFS), mentre il carico di comorbidità è stato stimato tramite CIRS Comorbidity Index. Sono stati inoltre registrati mortalità, ricoveri ospedalieri e accessi in Pronto Soccorso a 6 e 12 mesi dalla dimissione.

Risultati

Dei 240 pazienti inclusi nello studio, 81 (33,8%) presentavano FA. I pazienti con FA erano significativamente più anziani rispetto ai soggetti senza FA (età mediana 87 anni vs 84 anni; $p=0,011$) e presentavano più frequentemente scompenso cardiaco (33,3% vs 14,0%; $p<0,001$), AOCP (22,2% vs 10,8%; $p=0,019$) e una maggiore polifarmacoterapia (numero mediano di farmaci 8 vs 7; $p=0,010$). Oltre l'80% dei soggetti con FA risultava già in trattamento anticoagulante al momento del ricovero. All'analisi multivariata, la presenza di FA non risultava associata a un maggiore grado di fragilità; al contrario, l'età ($p<0,001$), il CIRS Comorbidity Index ($p<0,001$) e la presenza di demenza ($p<0,001$) rappresentavano i principali determinanti indipendenti del punteggio di fragilità.

Durante il follow-up non sono emerse differenze significative tra pazienti con e senza FA in termini di mortalità, ricoveri ospedalieri o accessi al PS a 6 e 12 mesi. Nelle analisi di regressione logistica, la FA non è risultata un predittore indipendente di mortalità né a 6 mesi (OR 1,17; IC95% 0,54–2,53; $p=0,690$) né a 12 mesi (OR 1,41; IC95% 0,60–3,33; $p=0,433$). Al contrario, la CFS si associava a un incremento del rischio di morte del 48% a 6 mesi (OR 1,48; $p=0,008$) e del 69% a 12 mesi (OR 1,69; $p<0,001$) per ogni punto aggiuntivo, mentre il CIRS Comorbidity Index aumentava il rischio rispettivamente del 33% (OR 1,33; $p=0,032$) e del 43% (OR 1,43; $p=0,003$).

Conclusioni

Nella popolazione in esame, la FA identificava pazienti più anziani e caratterizzati da una maggiore complessità clinica, con un più elevato carico di comorbidità e polifarmacoterapia. Tuttavia, la presenza di FA non è risultata associata in modo indipendente a un maggiore grado di fragilità, né a un incremento della mortalità, dei ricoveri o degli accessi al PS durante il follow-up a 6 e 12 mesi.

Questi risultati suggeriscono che, se adeguatamente riconosciuta e trattata, la FA non rappresenti di per sé un fattore determinante di maggiore fragilità o di peggiore prognosi nel paziente geriatrico.

Sommario

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE.....	7
1.1 FIBRILLAZIONE ATRIALE	7
DEFINIZIONE.....	7
CLASSIFICAZIONE	7
EPIDEMIOLOGIA	9
FISIOPATOLOGIA	10
EZIOLOGIA	13
PROGNOSI E COMPLICANZE	15
QUADRO CLINICO E DIAGNOSI.....	16
GESTIONE E TERAPIA	20
1.2 FRAGILITA'	32
DEFINIZIONE.....	32
EPIDEMIOLOGIA	32
FISIOPATOLOGIA.....	33
VALUTAZIONE DELLA FRAGILITA'	34
CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO	43
CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI	44
ANALISI STATISTICA.....	55
CAPITOLO 4: RISULTATI	56
Tabella 1. Caratteristiche demografiche e anamnestiche nei pazienti stratificati per presenza di fibrillazione atriale.	56
Tabella 2. Anamnesi farmacologica nei pazienti stratificati per presenza di fibrillazione atriale.	58
Tabella 3. Valutazione multidimensionale geriatrica nei pazienti stratificati per la presenza di FA.....	60
Tabella 4. Esiti assistenziali e riospedalizzazioni nei pazienti stratificati per la presenza di FA.....	62
Tabella 5. Analisi multivariata sulla fragilità	63
Tabella 6. Motivi di ospedalizzazione.....	65
Tabella 7. Mortalità al follow-up a 6 e 12 mesi	67
Tabella 8. Numero medio di ricoveri e accessi in PS.....	68
Tabella 9. Mortalità a 6 mesi dall'ingresso in reparto Acuti di Geriatria.....	69
Tabella 10. Mortalità a 1 anno dall'ingresso in reparto Acuti di Geriatria	70
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE.....	71
LIMITI DELLO STUDIO	75
CONCLUSIONI.....	76
Bibliografia	77

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 FIBRILLAZIONE ATRIALE

DEFINIZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata da oscillazioni elettrocardiografiche (ECG) basali a bassa ampiezza (*onde di fibrillazione o onde f*) e da un ritmo ventricolare irregolarmente irregolare. Le *onde f*, con una frequenza di 300-600 battiti per minuto (bpm), hanno ampiezza, forma e distribuzione temporale variabile. La frequenza ventricolare durante la FA non trattata è generalmente 100-160 bpm [1].

CLASSIFICAZIONE

La fibrillazione atriale viene attualmente suddivisa in cinque forme [2]:

- FA di prima diagnosi: FA non diagnosticata in precedenza, indipendentemente dalla sintomatologia, dal pattern temporale e dalla durata.
- FA parossistica: FA che termina entro 7 giorni in modo spontaneo o a seguito di un intervento di cardioversione. La maggior parte degli episodi parossistici si risolvono entro 48h. dall'insorgenza.
- FA persistente: episodi di durata superiore a 7 giorni, inclusi gli episodi terminati a seguito di cardioversione dopo più di 7 giorni dall'esordio.
- FA persistente di lunga durata: viene definita arbitrariamente come una FA continua della durata ≥ 1 anno qualora una strategia di controllo del ritmo rappresenti ancora un'opzione in pazienti selezionati, differentemente dalla FA permanente.
- FA permanente: FA per la quale, dopo decisione condivisa tra medico e paziente, non siano più pianificati tentativi di ripristino del ritmo sinusale.

Sono tuttavia necessarie alcune considerazioni: innanzitutto, se in un paziente affetto da FA permanente si decidesse di intraprendere una strategia di controllo del ritmo, l'aritmia verrebbe nuovamente classificata come FA persistente di lunga durata [2].

Inoltre, in alcuni pazienti con FA parossistica possono talvolta verificarsi casi di FA persistente e viceversa: in queste circostanze, la forma predominante di FA è quella che ne determina la classificazione [1].

Si crea ulteriore perplessità anche quando si attuano precoci interventi di cardioversione elettrica o farmacologica, che impediscono sapere se l'aritmia avrebbe avuto una durata superiore o inferiore a sette giorni [1].

Tipicamente, la FA progredisce da episodi brevi e infrequenti a episodi lunghi e sempre più ricorrenti; solo in una piccola percentuale di pazienti (2-3% del totale) la FA rimane parossistica per alcune decine di anni [2].

EPIDEMIOLOGIA

La fibrillazione atriale è la più comune aritmia trattata nella pratica clinica e la principale aritmia come causa di ricovero ospedaliero, circa il 33% dei ricoveri legati ad aritmia è dovuto a fibrillazione atriale [1].

Negli ultimi decenni il burden globale della FA è aumentato progressivamente, principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione, della maggiore sopravvivenza dei pazienti cardiovascolari e della crescente prevalenza dei fattori di rischio modificabili. Secondo il *Global Burden of Disease Study 2019*, la prevalenza mondiale della fibrillazione atriale è stimata in circa 59,7 milioni di casi, rispetto ai 28,3 milioni riportati nel 1990, con un parallelo incremento dei DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*) attribuibili alla malattia [3].

L'aumento della prevalenza della FA è stato confermato anche dal *Framingham Heart Study*, che ha evidenziato un incremento di circa quattro volte della prevalenza standardizzata per età nel corso di cinquant'anni di osservazione [4].

Alcuni fattori rilevanti nell'ambito della epidemiologia di questa patologia sono:

- Età: rappresenta il più importante fattore di rischio non modificabile per la fibrillazione atriale. La prevalenza aumenta progressivamente dopo i 65 anni e supera il 10% nei soggetti ultraottantenni [4]. Con l'invecchiamento si verificano modificazioni strutturali ed elettriche degli atri, tra cui fibrosi, rallentamento della conduzione e dilatazione atriale, che favoriscono l'insorgenza e il mantenimento dell'aritmia [5].
- Sesso: l'incidenza risulta maggiore per gli uomini rispetto alle donne, per tutte le fasce di età [4].
- Forme cliniche: tra le varie forme di fibrillazione atriale, quella più frequente risulta essere la forma permanente, presente in circa il 50% dei pazienti affetti da questa patologia [6].

Per quanto riguarda l'epidemiologia in Italia, secondo il Progetto FAI, la FA interessa circa l'8,3% degli over 65, pari a oltre 1,1 milioni di persone in tutta la nazione [7].

FISIOPATOLOGIA

Meccanismi

La patogenesi della fibrillazione atriale è complessa, e i diversi fenotipi clinici della FA presentano caratteristiche elettrofisiologiche differenti per via del rimodellamento e dei diversi regolatori clinici che influiscono sul substrato come, ad esempio, insufficienza cardiaca, dilatazione atriale e ischemia, influenze del sistema nervoso autonomo, infiammazione e fibrosi [1].

I meccanismi elettrofisiologici alla base della FA sono diversi:

- Attività elettrica ectopica, che a sua volta può dipendere da due diversi meccanismi:
 - Accentuato automatismo: consiste nell'aumentata capacità di alcune aree del miocardio comune a livello atriale di avviare impulsi in modo spontaneo
 - Attività innescata: presenza di oscillazioni depolarizzanti del potenziale di membrana generate da uno o più potenziali d'azione precedenti.
- Circuiti di rientro: nel caso in cui delle fibre non attivate dalla precedente onda di depolarizzazione recuperino l'eccitabilità in tempo per essere scaricate prima che l'impulso stesso termini, queste fibre possono fungere da connessione per eccitare nuovamente le aree che erano state appena scaricate e che ora si sono ristabilizzate dalla depolarizzazione precedente.

I meccanismi elettrofisiologici sopra descritti possono manifestarsi contemporaneamente e non si escludono reciprocamente.

I meccanismi di mantenimento della fibrillazione atriale sono principalmente legati al rimodellamento atriale, ovvero a modificazioni elettriche, strutturali e neuro-autonomiche che favoriscono l'insorgenza e la persistenza dell'aritmia:

- Rimodellamento elettrico: altera refrattarietà e conduzione, facilita l'instaurarsi di circuiti di rientro.

- Rimodellamento strutturale: caratterizzato soprattutto da fibrosi atriale, che aumenta l'eterogeneità della conduzione e favorisce il rientro.
- Rimodellamento neuro-autonomico: coinvolge il sistema nervoso autonomo, che modula l'attività ectopica e la suscettibilità all'aritmia.

La stessa FA promuove ulteriori alterazioni atriali, instaurando un circolo vizioso noto come “AF begets AF”, ovvero “la fibrillazione atriale facilita la fibrillazione atriale”.

La FA richiede generalmente un trigger, spesso localizzato nelle vene polmonari, e un substrato atriale vulnerabile. Con il progredire del rimodellamento, l'aritmia tende a diventare sempre più persistente, evolvendo fino alle forme permanenti.

Conseguenze

La perdita della fisiologica contrazione atriale determina effetti che si possono classificare in conseguenze emodinamiche e tromboemboliche [1]:

Conseguenza emodinamiche:

- Perdita della sistole atriale: nei soggetti non affetti da FA, la contrazione atriale apporta un contributo pari al 5-20% dell'output cardiaco totale. L'assenza della sistole atriale può tradursi in una ridotta gittata sistolica.
- Frequenza ventricolare eccessivamente alta o bassa: la dipendenza della gittata cardiaca dalla frequenza ventricolare è particolarmente evidente nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, in cui la gittata sistolica è relativamente fissa, oppure in pazienti affetti da stenosi mitralica, in cui la riduzione della diastole riduce il riempimento ventricolare.
- Ritmo ventricolare irregolare: può portare ad una compromissione emodinamica anche indipendentemente dagli altri fattori: infatti un pacing ventricolare irregolare si associa a una riduzione della gittata cardiaca rispetto ad un pacing regolare.
- Attivazione di vasocostrittori neurormonali: la fibrillazione atriale è associata ad una attivazione del sistema nervoso simpatico che può determinare un aumento del post carico.

Conseguenze tromboemboliche:

La FA è associata a considerevoli tassi di mortalità e morbidità, in gran parte dovuti a eventi tromboembolici. Nei pazienti affetti, infatti, il rischio di ictus, TIA o embolismi sistemici è aumentato di 2-5 volte. Questo rischio è particolarmente rilevante nelle forme croniche di fibrillazione atriale, ma non è trascurabile neanche nelle forme parossistiche, con una variabilità verosimilmente legata alla frequenza e alla durata degli episodi aritmici [8].

L'alterazione del flusso sanguigno (condizione che insieme al danno endoteliale e all'ipercoagulabilità costituisce la triade di Virchow) rappresenta il fattore più importante nel determinare il rischio tromboembolico: la perdita della contrazione atriale porta ad una maggiore stasi ematica, con una conseguente tendenza alla formazione di trombi all'interno dell'atrio stesso. Il ristagno ematico è favorito anche dalla dilatazione atriale e dalla conformazione anatomica dell'auricola sinistra. È opportuno sottolineare che il ritorno al ritmo sinusale (sia esso spontaneo o dovuto a cardioversione elettrica o farmacologica) si associa ad un aumentato rischio tromboembolico, soprattutto nel corso della prima settimana. Si pensa che questo sia dovuto in parte alla dislocazione di trombi preesistenti, ma in parte anche al fenomeno dello “stordimento atriale”, che consiste in una depressione persistente della funzione sistolica dell'atrio sinistro, che può permanere per alcune settimane in seguito ad un intervento di cardioversione efficace [9].

EZIOLOGIA

La fibrillazione atriale è associata ad una grande varietà di fattori di rischio: sociodemografici, stili di vita, ambientali, condizioni cliniche, patologie cardiovascolari, altre malattie, che nel complesso creano un substrato per lo sviluppo e il mantenimento di questa aritmia.

I principali fattori di rischio sono elencati di seguito:

- **Ipertensione arteriosa**

A causa della sua elevata prevalenza, l'ipertensione è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale [1].

- **Cardiopatía ischemica**

Il rischio di sviluppare fibrillazione atriale è aumentato in soggetti con pregresso infarto miocardico e angina [1].

- **Valvulopatie**

Tutte le lesioni valvolari emodinamicamente significative possono rappresentare un fattore indipendente di associazione con la fibrillazione atriale, tanto che un terzo dei pazienti affetti da tale aritmia presenta una forma di valvulopatia. Le valvulopatie che presentano un legame più stretto con la fibrillazione atriale sono quelle mitraliche, cui fa seguito una progressiva dilatazione dell'atrio sinistro [1].

- **Scompenso cardiaco**

Talvolta fibrillazione atriale e scompenso coesistono e ciascuna delle due condizioni può causare l'altra [4].

- **Ipertiroidismo**

I pazienti con ipertiroidismo sviluppano più frequentemente fibrillazione atriale, e ciò sembrerebbe dovuto all'aumentato tono beta-adrenergico causato da tale patologia endocrina [10].

- **Obesità**

Gli individui obesi hanno un rischio maggiore di sviluppare FA; una condizione di obesità è presente nel 25% dei pazienti con FA [2].

- **Diabete mellito**

Il diabete mellito è presente nel 20% dei pazienti con fibrillazione atriale e contribuisce alla disfunzione atriale attraverso un meccanismo di aumento della massa ventricolare sinistra, di diminuzione della sistole ventricolare sinistra e di rigidità della parete delle arterie. Il diabete è anche associato ad un aumento del rischio di eventi tromboembolici. [2]

- **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS).**

I pazienti affetti da BPCO presentano frequentemente tachiaritmie atriali; inoltre, l'impiego di farmaci beta-agonisti può favorire il peggioramento della fibrillazione atriale, rendendo particolarmente complesso il controllo della frequenza ventricolare. Nei soggetti con OSAS, invece, l'insorgenza della fibrillazione atriale può essere promossa da molteplici meccanismi fisiopatologici, tra cui ipossia, ipercapnia, disfunzione endoteliale, alterazioni del sistema nervoso autonomo ed eccessive variazioni della pressione intratoracica negativa[1].

- **Insufficienza renale cronica**

La fibrillazione atriale colpisce il 15-20% dei pazienti con insufficienza renale cronica, che rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ictus [1].

PROGNOSI E COMPLICANZE

Alla fibrillazione atriale si associano aumentati tassi di morbilità:

- Ictus

È stato stimato che il 20-30% di tutti i casi di ictus sia causato dalla fibrillazione atriale. Il rischio di ictus è 5 volte maggiore nelle forme di fibrillazione atriale non associate a importanti valvulopatie, mentre è addirittura 17 volte maggiore nelle forme associate a malattia reumatica [2].

- Ospedalizzazione

Si stima che il 10-40% dei pazienti con fibrillazione atriale venga ricoverato in ospedale ogni anno, e il numero di ricoveri è in continuo aumento. Sono stati ricercati i principali predittori di ospedalizzazione, che si sono dimostrati essere fattori come la presenza di scompenso cardiaco, la frequenza cardiaca e l'intensità dei sintomi dovuti alla FA [2].

- Qualità di vita

I pazienti con fibrillazione atriale hanno una qualità di vita significativamente ridotta se confrontata con quella della popolazione generale. I fattori che influenzano la qualità di vita sono molteplici, primi fra tutti i sintomi associati all'aritmia e la reazione emotiva che ne deriva. Un carico importante è rivestito dalle complicanze della fibrillazione atriale, tra cui si ricordano ictus invalidanti, deficit cognitivo e scompenso cardiaco [2].

- Declino cognitivo

Diversi studi clinici hanno mostrato un declino delle performance cognitive e delle abilità mentali nei pazienti con fibrillazione atriale rispetto ai soggetti in ritmo sinusale, sebbene l'affinità tra i fattori di rischio di fibrillazione atriale e demenza, come età, diabete ed ipertensione, renda difficile considerare l'aritmia come la sola causa. I meccanismi responsabili di tale declino non sono del tutto chiariti, ma è lecito pensare che abbiano un ruolo il ridotto output cardiaco conseguente alle conseguenze emodinamiche dell'aritmia, a cui consegue una ipoperfusione cerebrale globale, oltre ai fenomeni di ischemia cerebrale silente [11].

QUADRO CLINICO E DIAGNOSI

Sintomi

La presentazione clinica della fibrillazione atriale varia notevolmente da individuo a individuo, spaziando da quadri completamente asintomatici a quadri in cui i pazienti presentano sintomi invalidanti, tali da compromettere la qualità di vita [1].

Fino al 40% delle persone affette può essere asintomatico, con la forma permanente dell'aritmia tre volte più frequente nei pazienti asintomatici che in quelli sintomatici. Si parla in questi casi di FA silente, il cui riscontro è occasionale. Questi pazienti, essendo asintomatici o paucisintomatici, tendono a non cercare assistenza medica, venendo esposti a conseguenze gravi quali ictus [12].

Nei pazienti sintomatici, la modalità di presentazione della fibrillazione atriale può comprendere cardiopalmo, dispnea (spesso da sforzo), debolezza e affaticamento, dolore toracico, vertigini e sensazione di malessere generale. Tra quelli sopracitati, i sintomi più comuni sono palpitazioni, dispnea e affaticamento[13].

La sincope è un sintomo insolito della FA e può manifestarsi per motivi differenti: nella maggior parte dei casi è causata da una lunga pausa sinusale che compare in soggetti con malattia del nodo del seno nel momento in cui cessa la FA. Più raramente, la sincope si manifesta durante FA a elevata risposta ventricolare sia in forma di sincope neurocardiogenica, scatenata dalla tachicardia, sia per un repentino calo della pressione sanguigna conseguente ad un'improvvisa riduzione della gittata cardiaca. Quest'ultimo fenomeno descritto si manifesta principalmente in pazienti che presentano cardiopatie strutturali come stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica [1].

Anamnesi

Innanzitutto, è necessario ottenere una descrizione accurata dei sintomi, della loro frequenza e durata, e in particolare della loro intensità e dell'impatto che hanno sulla qualità di vita del paziente in esame. Sono state sviluppate alcune scale semiquantitative che permettono al clinico di classificare approssimativamente i pazienti sulla base della severità dei sintomi. Una di queste è la scala Severity in Atrial Fibrillation (SAF), proposta dal Comitato delle Linee Guida sulla Fibrillazione Atriale della Canadian Cardiovascular Society, utilizzata per valutare la qualità di vita dei pazienti affetti da FA.

La Severity of Atrial Fibrillation (SAF) scale secondo la Canadian Cardiovascular Society (CCS).

CCS SAF score	Effetti sulla qualità di vita
Classe 0	Asintomatico per quanto riguarda la presenza di FA
Classe 1	I sintomi legati alla FA hanno minimi effetti sulla qualità di vita: rari episodi o un episodio ma senza sincope o sintomi di insufficienza cardiaca
Classe 2	I sintomi legati alla FA hanno un effetto minore sulla qualità di vita: – lieve consapevolezza della presenza di FA in caso di FA permanente – rari episodi percepiti nei pazienti con FA parossistica (pochi episodi l'anno)
Classe 3	I sintomi legati alla FA hanno un effetto moderato sulla qualità di vita: – moderata consapevolezza della presenza di FA in caso di FA permanente – più episodi percepiti nei pazienti con FA parossistica (più di pochi episodi l'anno)
Classe 4	I sintomi legati alla FA hanno un effetto importante sulla qualità di vita: – sintomi continui e fastidiosi in caso di FA permanente – episodi frequenti e sintomatici nei pazienti con FA parossistica – sincope o sintomi di insufficienza cardiaca secondari alla FA

FA, fibrillazione atriale.

Questa scala varia da 0 (nessun impatto della FA o del suo trattamento sulla qualità di vita complessiva e sul funzionamento del paziente) a SAF 4 (con conseguente grave compromissione del funzionamento e della qualità di vita complessiva). Uno studio multicentrico canadese ha dimostrato che i risultati di questa scala correlano bene con

punteggi sintomatologici precedentemente validati e con misure generiche della qualità di vita, e che essa può essere facilmente applicata al letto del paziente da diversi operatori sanitari con un addestramento minimo [14].

Una scala analoga è stata pubblicata anche dalla European Heart Rhythm Association nel 2014, che suddivide i pazienti in 5 classi che correlano con misure validate della qualità di vita quali i questionari AFEQT e E5-QD [15].

Classificazione dei sintomi di FA secondo l'EHRA score modificato

Score	Sintomi	Descrizione
1	Nessuno	La FA non determina alcun sintomo
2a	Lievi	I sintomi correlati alla FA non determinano alcuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
2b	Moderati	I sintomi correlati alla FA non determinano alcuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane, ma sono fonte di preoccupazione per il paziente
3	Severi	I sintomi correlati alla FA determinano difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
4	Invalidanti	Incapacità a svolgere le usuali attività quotidiane

FA, fibrillazione atriale.

Esame obiettivo

Nello svolgimento dell'esame obiettivo, il segno distintivo di fibrillazione atriale è la presenza di polso irregolarmente irregolare di ampiezza variabile, in rapporto alla variabilità delle pause diastoliche, con conseguente disuguaglianza della gittata sistolica tra i diversi battiti. La reale frequenza cardiaca viene valutata all'auscultazione con il fonendoscopio, in quanto, nei pazienti con fibrillazione atriale, non tutte le contrazioni cardiache sono in grado di generare pulsazioni arteriose apprezzabili a livello periferico. Questa discordanza dà origine al fenomeno della dissociazione centro-periferia o deficit di polso, in cui la frequenza cardiaca rilevata in corrispondenza del polso periferico sarà inferiore a quella centrale, cioè quella rilevata all'auscultazione del cuore.

Altre manifestazioni della fibrillazione atriale sono l'irregolarità del polso giugulare, nonché l'assenza dell'onda a, e la variabilità dell'intensità del primo tono all'auscultazione cardiaca. L'esame obiettivo consente inoltre di rilevare segni attribuibili

ad altre patologie cardiovascolari ed extra-cardiache che possono accompagnare l'aritmia [1].

Elettrocardiogramma

Per fare diagnosi di FA è necessaria la rilevazione elettrocardiografica di un episodio di FA della durata di almeno 30 secondi, indipendentemente dalla presenza o assenza di sintomi [1].

L'ECG a 12 derivazioni mostra caratteristiche peculiari che riflettono la perdita dell'attività elettrica atriale e la presenza di una conduzione atrio-ventricolare anomala. I criteri diagnostici elettrocardiografici della FA comprendono l'assenza delle onde P sinusali, sostituite da onde fibrillatorie ("onde f"), testimonianza di un'attività atriale caotica e disorganizzata; e un ritmo ventricolare irregolarmente irregolare, evidenziato dalla variabilità imprevedibile degli intervalli R-R. Le onde fibrillatorie presentano generalmente bassa ampiezza ed elevata frequenza, compresa tra 300 e 600 impulsi ogni minuto.

In assenza di concomitanti disturbi della conduzione intraventricolare e fenomeni di pre-eccitazione, il complesso QRS risultano stretto, ovvero di durata inferiore a 120 millisecondi. Tuttavia, alcune condizioni possono rendere più complessa l'interpretazione dell'ECG, imponendo una diagnosi differenziale con altre aritmie sopraventricolari, quali flutter atriale con blocco atrioventricolare variabile, tachicardia atriale multifocale o extrasistolia atriale frequente [16].

Ecocardiogramma

L'ecocardiografia transtoracica è sempre indicata per la valutazione morfologica delle camere cardiache, della funzione ventricolare e dell'eventuale presenza di valvulopatie o cardiomiopatie sottostanti, che possono rappresentare fattori eziologici o predisponenti all'aritmia [1].

GESTIONE E TERAPIA

I caposaldi della gestione della FA sono delineati dall'approccio AF-CARE, proposto dalle linee guida sulla gestione della fibrillazione atriale della Società Europea di Cardiologia (European Society of Cardiology, ESC) [2].

Questi si basano sulla gestione congiunta della patologia, con un approccio multidisciplinare incentrato sulla persona, e dunque sull'educazione del paziente stesso e dei suoi familiari.

I quattro pilastri che garantiscono il trattamento ottimale secondo il percorso AF-CARE sono:

C – gestione delle comorbidità e dei fattori di rischio; prevede l'individuazione e il trattamento delle comorbidità e dei fattori di rischio, tramite raccomandazioni e consigli che il sanitario (medico di medicina generale, cardiologo, internista, geriatra, infermiere...) deve fornire al paziente.

A – prevenzione dell'ictus ed eventi tromboembolici, attuato tramite l'introduzione di un farmaco anticoagulante e la sua periodica rivalutazione nel tempo.

R – miglioramento dei sintomi con il controllo della frequenza e del ritmo cardiaco.

E – valutazione e rivalutazione dinamica della sintomatologia, delle comorbidità e delle terapie; sia periodica (sei mesi dopo la diagnosi dell'aritmia e almeno una volta all'anno successivamente), sia dopo ogni episodio di FA o ospedalizzazione, anche non ad essa correlata.

Prevenzione delle complicanze tromboemboliche

L'embolismo arterioso è la più temuta complicanza della fibrillazione atriale. Nella maggior parte dei casi, questo si manifesta sottoforma di ictus ischemico o, nei casi meno gravi, di attacchi ischemici transitori (TIA): il rischio di ictus in questi pazienti è aumentato di 4-5 volte. Le embolie periferiche, invece, rappresentano solo il 7% delle manifestazioni tromboemboliche totali, ma restano comunque eventi clinicamente rilevanti [17].

Stratificazione del rischio tromboembolico

In tutta Europa, il CHA2DS2-VASc rappresenta lo score di riferimento per la stratificazione del rischio, attribuendo un punteggio per scompenso cardiaco congestizio,

ipertensione, età ≥ 75 anni (2 punti), diabete mellito, pregresso ictus/TIA/tromboembolismo (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni e sesso femminile. Tuttavia, la sua implementazione è stata modificata in riferimento al sesso, in quanto il sesso femminile è un modificatore del rischio di ictus dipendente dall'età piuttosto che un fattore di rischio di per sé e la sua inclusione complica la pratica clinica sia per gli operatori sanitari che per i pazienti, escludendo inoltre i soggetti che si identificano come non binari, transgender o in terapia con ormoni sessuali. Le precedenti linee guida ESC non hanno di fatto utilizzato il CHA₂DS₂-VASc score, fornendo invece diversi punteggi per donne e uomini con FA per stabilire l'opportunità della TAO. Pertanto, il CHA₂DS₂-VA (con esclusione del sesso) è stato lo score effettivamente utilizzato.

La TAO è dunque raccomandata in pazienti con un CHA₂DS₂-VA score ≥ 2 e dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con un CHA₂DS₂-VA score = 1, adottando un approccio condiviso e assistenziale incentrato sul paziente. Gli operatori sanitari devono essere vigili nel valutare anche altri fattori di rischio tromboembolico che potrebbero influire sulla decisione di prescrivere la TAO [2].

Componente del CHA ₂ DS ₂ -VA		Definizione e commenti	Punteggio ^a
C	Scompenso cardiaco cronico	Sintomi e segni di scompenso cardiaco (indipendentemente dai valori di FEVS, quindi compreso HFpEF, HFmrEF e HFrEF) o FEVS $\leq 40\%$ in assenza di sintomi ^{261,263} .	1
H	Iipertensione	Pressione arteriosa a riposo $>140/90$ mmHg in almeno due occasioni o trattamento antipertensivo in atto. I valori target ottimali di PA associati al minor rischio di eventi cardiovascolari maggiori sono di 120-129/70-79 mmHg (o valori più bassi ragionevolmente conseguibili) ^{162,264} .	1
A	Età ≥ 75 anni	L'età è un determinante indipendente del rischio di ictus ischemico ²⁶⁵ . Il rischio correlato all'età è da considerarsi un continuum ma per motivi pratici all'età ≥ 75 anni vengono assegnati 2 punti.	2
D	Diabete mellito	Diabete mellito (di tipo 1 o di tipo 2), secondo i criteri attualmente accettati ²⁶⁶ , o in trattamento ipoglicemizzante.	1
S	Pregresso ictus, TIA o tromboembolismo arterioso	Pregressi eventi tromboembolici si associano ad un rischio estremamente elevato di recidiva e per tale motivo vengono assegnati 2 punti.	2
V	Malattia vascolare	CAD, come pregresso infarto miocardico, angina, pregressa rivascolarizzazione coronarica (chirurgica o percutanea) o evidenza di CAD all'angiografia o all'imaging cardiaco ²⁶⁷ OPPURE PVD, come claudicatio intermittens, pregressa rivascolarizzazione per PVD, intervento percutaneo o chirurgico sull'aorta addominale ed evidenza di placche aortiche complicate all'imaging (caratterizzate da componenti mobili, ulcerazione, pedunculazione o spessore ≥ 4 mm) ^{268,269} .	1
A	Età 65-74 anni	Per l'età 65-74 anni viene assegnato 1 punto.	1

Stratificazione del rischio emorragico

L'indicazione alla profilassi anti-tromboembolica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale richiede una valutazione accurata del rischio emorragico, considerando il delicato equilibrio tra il beneficio derivante dalla prevenzione degli eventi tromboembolici e il potenziale incremento del rischio di complicanze emorragiche associato alla terapia anticoagulante. Sono state sviluppate diverse scale per la valutazione del rischio di complicanze emorragiche, e il sistema con il miglior rapporto semplicità-precisione è rappresentato dalla scala HAS-BLED, raccomandata dalle linee guida ESC. Gli elementi di questa scala sono: ipertensione, insufficienza renale o epatica, ictus, pregressi sanguinamenti o predisposizioni alle emorragie, INR labile età avanzata (>75 anni) e farmaci concomitanti (antiaggreganti e fans) o consumo di alcol. Ciascuno di questi elementi vale 1 punto. Il punteggio complessivo, che varia da 0 a 9, si associa all'incremento del rischio di emorragie nei pazienti trattati [1].

Score HAS-BLED.

Fattore di rischio		Punteggio
H	Ipertensione arteriosa (sistolica >160 mmHg)	1
A	Severa insufficienza epatica e/o renale	1 o 2
S	Pregresso ictus	1
B	Pregressa emorragia	1
L	Labilità INR	1
E	Età >65 anni	1
D	Uso di farmaci e/o alcool	1 o 2

INR, international normalized ratio.

ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K (VKA)

Questa categoria comprende i farmaci coumarinici (come il warfarin o l'acenocumarolo). Per moltissimi anni la terapia anticoagulante orale era basata principalmente sull'impiego del warfarin, generalmente preferito all'acenocumarolo in quanto ha un'emivita più lunga.

Questa classe di farmaci agisce sul sistema della coagulazione in modo indiretto, portando ad una riduzione della quantità funzionale di tutti i fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Nell'uso clinico del warfarin per monitorare la reale entità dell'effetto anticoagulante e la compliance alla terapia viene utilizzato l'INR (International Normalized Ratio), calcolato dal tempo di protrombina del paziente. Ad inizio terapia è indicato eseguire frequenti misurazioni dell'INR; una volta stabilito il dosaggio adeguato l'INR viene monitorato ogni 3-4 settimane (nei pazienti con FA non valvolare l'obiettivo è mantenere l'INR tra 2 e 3, con un target di 2,5). Una criticità del warfarin è costituita dalle molteplici interazioni. Una riduzione dell'effetto può derivare dall'assunzione di grandi quantità di cibi contenenti vitamina K, in particolare verdure a foglia larga, o da un'induzione del metabolismo epatico ad esempio dovuto a barbiturici, carbamazepina e rifampicina. L'effetto antitrombotico invece è aumentato, con un aumento del rischio emorragico, principalmente da farmaci: antibiotici, per una riduzione del microbiota intestinale, implicato nella sintesi della vitamina K, o inibitori del CYP2C9, tra cui amiodarone, clopidogrel, fluoxetina, isoniazide [1].

ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

Nell'ultimo decennio, la gamma di possibili strategie terapeutiche si è notevolmente rafforzata grazie all'aggiunta dei farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC): apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban. I DOAC agiscono direttamente su specifici fattori della coagulazione: il dabigatran è un inibitore competitivo e selettivo della trombina (fattore IIa), che blocca sia la trombina libera che quella legata al fibrinogeno, e impedisce così la conversione del fibrinogeno in fibrina; gli altri tre (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) sono inibitori diretti e selettivi del fattore Xa, sia libero

che legato al complesso protrombinasi, che riducono quindi la generazione di trombina e di conseguenza la formazione del coagulo.

Questa classe di farmaci presenta vari vantaggi rispetto agli antagonisti della vitamina K: il dosaggio fisso che elimina la necessità di monitoraggio dell'INR, l'insorgenza rapida dell'effetto e la sua rapida scomparsa, un'efficacia equivalente o superiore nella prevenzione dell'ictus, un rischio inferiore di emorragia intracranica, nessuna interazione con fattori dietetici o alimenti contenenti vitamina K, e un numero molto più limitato di interazioni farmacologiche [1].

Secondo una metanalisi del 2019 che confronta gli anticoagulanti orali ad azione diretta con il warfarin in pazienti di età superiore ai 75 anni, i primi sono risultati avere un'efficacia superiore rispetto al warfarin nel ridurre l'ictus o l'embolizzazione sistemica. Inoltre, pur essendo il tasso di sanguinamento maggiore simile, l'emorragia intracranica era significativamente inferiore nei pazienti randomizzati a un DOAC. Altro risultato da sottolineare è che apixaban è stato l'unico DOAC che ha ridotto significativamente tutti e 3 gli esiti di embolizzazione sistemica, sanguinamento maggiore ed emorragia intracranica rispetto al warfarin (rispettivamente del 29%, 36% e 66%) [18].

Inoltre, sono stati sviluppati degli antidoti contro i nuovi anticoagulanti orali, che possono essere utilizzati in condizioni di emergenza. Infatti, è noto che, sebbene non si tratti di eventi frequenti, a queste terapie si associa un rischio di emorragie maggiori che possono risultare fatali. Le principali molecole utilizzabili a tale scopo sono:

- Idarucizumab: è un antidoto specifico per il dabigatran, si tratta di un anticorpo monoclonale che lega e inibisce irreversibilmente il dabigatran
- Andexanet alfa: approvato dalla FDA nel 2018, è efficace contro i farmaci inibitori del fattore Xa. Si tratta di una variante ricombinante inattiva del fattore Xa umano che funge da esca molecolare, sequestrando competitivamente gli inibitori diretti del fattore Xa per ripristinare l'attività procoagulante endogena.

ESCISSIONE O CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA

Questa procedura rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti affetti da fibrillazione atriale. Poiché circa il 90% dei trombi nei soggetti con fibrillazione atriale non valvolare origina a livello dell'auricola sinistra, la sua esclusione mediante escissione o chiusura chirurgica può ridurre significativamente il rischio di eventi tromboembolici [1].

Controllo del ritmo

La strategia di *rhythm control* ha come obiettivo il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con fibrillazione atriale (FA). Tale approccio viene generalmente considerato nei pazienti giovani, fortemente sintomatici oppure nei casi in cui la strategia di *rate control* non sia sufficiente a controllare i sintomi o la frequenza ventricolare.

La scelta di intraprendere una strategia di controllo del ritmo deve inoltre tenere conto delle caratteristiche cliniche del paziente, della presenza di cardiopatia strutturale, del rischio tromboembolico e delle preferenze individuali.

Ripristino del ritmo sinusale

Molti episodi di fibrillazione atriale, soprattutto quelli di recente insorgenza, possono risolversi spontaneamente entro poche ore o giorni. Prima di procedere a una cardioversione è però fondamentale stabilire la durata dell'aritmia.

Nel paziente non anticoagulato, se la FA è insorta da meno di 48 ore, la cardioversione può essere generalmente effettuata immediatamente. Al contrario, se l'episodio dura da più di 48 ore oppure non è possibile definirne con precisione l'esordio, aumenta significativamente il rischio di formazione di trombi atriali e quindi di eventi tromboembolici.

In queste situazioni è necessario iniziare una terapia anticoagulante orale per almeno 3 settimane prima della cardioversione. Dopo il ripristino del ritmo sinusale, l'anticoagulazione deve essere proseguita per almeno altre 4 settimane. Questo aumento del rischio tromboembolico dopo cardioversione è legato sia alla possibile mobilitazione di trombi già presenti, sia al fenomeno di "atrial stunning", cioè una temporanea riduzione della contrattilità atriale nonostante il ritorno al ritmo sinusale.

Nei pazienti che necessitano di una cardioversione in tempi rapidi è possibile eseguire un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di trombi atriali. In assenza di trombi si può procedere immediatamente alla cardioversione, mantenendo comunque la terapia anticoagulante nelle settimane successive [19] [2].

Le principali strategie di ripristino del ritmo sinusale comprendono la cardioversione farmacologica e la cardioversione elettrica.

- Cardioversione farmacologica

La cardioversione farmacologica utilizza farmaci antiaritmici con lo scopo di riportare il paziente in ritmo sinusale. Questa metodica risulta particolarmente efficace negli episodi di fibrillazione atriale di recente insorgenza, mentre l'efficacia tende a ridursi progressivamente con l'aumentare della durata dell'aritmia.

Rispetto alla cardioversione elettrica, la cardioversione farmacologica presenta il vantaggio di non richiedere sedazione o anestesia. Tuttavia, è generalmente meno efficace e più lenta nel determinare il ripristino del ritmo sinusale [2].

I principali farmaci utilizzati sono:

- Flecainide e propafenone (classe IC): indicati nei pazienti senza cardiopatia strutturale. Possono determinare effetti collaterali quali ipotensione, allargamento del QRS e flutter atriale con conduzione 1:1;
- Amiodarone (classe III): rappresenta il farmaco di scelta nei pazienti con cardiopatia strutturale, insufficienza cardiaca o cardiopatia ischemica. Ha un effetto più lento rispetto agli altri antiaritmici, ma presenta un buon profilo di sicurezza nei pazienti con disfunzione ventricolare;
- Ibutilide e vernakalant: utilizzati in casi selezionati, soprattutto nelle forme di recente insorgenza.

Tutti i farmaci antiaritmici possiedono un potenziale effetto proaritmico e devono pertanto essere utilizzati con cautela.

In alcuni pazienti con fibrillazione atriale parossistica poco frequente può essere adottata la strategia detta "pill in the pocket". Tale approccio consiste nell'assunzione autonoma di flecainide o propafenone al momento dell'episodio aritmico, dopo che efficacia e

sicurezza del farmaco siano state precedentemente confermate in ambiente ospedaliero [2].

- Cardioversione elettrica

La cardioversione elettrica mediante shock sincronizzato rappresenta il metodo più efficace per il ripristino del ritmo sinusale, con percentuali di successo superiori al 90% [20].

Costituisce il trattamento di scelta nei pazienti emodinamicamente instabili, poiché il rapido ripristino del ritmo sinusale può migliorare significativamente la funzione cardiaca e le condizioni cliniche del paziente. La procedura viene eseguita mediante erogazione di uno shock elettrico sincronizzato con il complesso QRS, generalmente utilizzando correnti bifasiche. Gli elettrodi vengono solitamente posizionati in sede antero-posteriore. Il paziente deve essere preferibilmente a digiuno da almeno 6 ore e la procedura viene effettuata in sedazione mediante farmaci endovena, con monitoraggio continuo dei parametri vitali [21].

Sebbene si tratti di una metodica generalmente sicura, possono verificarsi alcune complicanze:

- Lievi ustioni cutanee;
- Eventi tromboembolici;
- Bradiaritmie;
- Recidive della fibrillazione atriale.

Le recidive possono essere immediate, precoci oppure tardive e rappresentano una evenienza relativamente frequente. Per ridurre il rischio di recidiva è possibile associare un trattamento antiaritmico prima della procedura, pratica definita “cardioversione facilitata”.

Mantenimento del ritmo sinusale

Dopo il ripristino del ritmo sinusale, il trattamento ha lo scopo di prevenire le recidive aritmiche e migliorare la qualità di vita del paziente.

- Terapia farmacologica

I farmaci antiaritmici possono aumentare il tempo trascorso in ritmo sinusale e ridurre la frequenza delle recidive, anche se non sono in grado di eliminarle completamente. La scelta del trattamento dipende soprattutto dal profilo di sicurezza e dalla presenza di eventuali cardiopatie strutturali o altre comorbidità.

I principali farmaci utilizzati sono:

- Amiodarone
- Dronedarone;
- Flecainide;
- Propafenone;
- Sotalolo.

L'amiodarone è uno dei farmaci più efficaci, ma il suo utilizzo cronico è limitato dai numerosi effetti collaterali, tra cui tossicità tiroidea, epatica e polmonare. Flecainide e propafenone sono utilizzabili nei pazienti senza cardiopatia strutturale, mentre il sotalolo richiede particolare attenzione per il rischio di prolungamento del QT e torsioni di punta.

La prevenzione farmacologica delle recidive non è generalmente indicata nel primo episodio di fibrillazione atriale o nei casi secondari a cause reversibili [2].

- Terapia non farmacologica

Ablazione transcatetere

L'ablazione transcatetere rappresenta una strategia terapeutica indicata nei pazienti sintomatici nei quali la terapia farmacologica risulti inefficace o non tollerata [22].

Le tecniche più utilizzate sono l'ablazione mediante radiofrequenza e la crioablazione. Il principale obiettivo della procedura è l'isolamento delle vene polmonari, considerate il principale focolaio di origine dell'aritmia soprattutto nelle forme parossistiche. Il candidato ideale all'ablazione è un paziente giovane, sintomatico, con fibrillazione atriale parossistica e senza severa cardiopatia strutturale. Rispetto alla terapia farmacologica, l'ablazione transcateretere ha dimostrato una maggiore efficacia nel mantenimento del ritmo sinusale.

Le principali complicanze, seppur rare, comprendono:

- ictus ischemico;
- tamponamento cardiaco;
- stenosi delle vene polmonari.

Ablazione chirurgica

La procedura chirurgica storicamente più importante è la Cox Maze, finalizzata alla creazione di linee di blocco elettrico atriale che impediscono il mantenimento dell'aritmia. Questa metodica viene oggi utilizzata soprattutto nei pazienti che devono già essere sottoposti a interventi cardiocirurgici oppure nei casi refrattari all'ablazione transcateretere.

Nel corso degli anni la tecnica è stata progressivamente modificata per renderla meno invasiva e ridurre le complicanze post-operatorie [23].

Controllo della frequenza

Il controllo della frequenza ventricolare (*rate control*) rappresenta una componente essenziale del trattamento della FA. Lo scopo principale di questa strategia terapeutica è ridurre la sintomatologia del paziente, migliorare la funzione emodinamica e prevenire lo sviluppo di tachicardiomiopatia secondaria a una persistente elevata frequenza ventricolare.

Negli ultimi anni le linee guida hanno progressivamente abbandonato un approccio eccessivamente restrittivo al controllo della frequenza cardiaca. Sulla base dei risultati dello studio RACE II, attualmente viene considerato adeguato un controllo meno rigoroso, con una frequenza cardiaca target inferiore a 110 battiti al minuto a riposo nella

maggior parte dei pazienti. Tuttavia, la terapia deve essere sempre personalizzata sulla base dei sintomi, della tolleranza clinica e della qualità di vita del paziente. Nei soggetti che continuano a presentare dispnea, palpitazioni o ridotta tolleranza allo sforzo può essere necessario un controllo più stretto della frequenza ventricolare. [24]

La frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale dipende principalmente dalle proprietà di conduzione del nodo atrioventricolare; di conseguenza, le strategie terapeutiche di *rate control* agiscono prevalentemente a questo livello.

- Terapia farmacologica

I farmaci maggiormente utilizzati per il controllo della frequenza ventricolare nei pazienti con FA sono beta-bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici, digitale e, in casi selezionati, l'amiodarone.

In acuto i farmaci più utilizzati sono i beta-bloccanti ed i calcio antagonisti, per la loro velocità d'azione e maggiore maneggevolezza rispetto alla digossina. La scelta tra queste due classi si basa prevalentemente sul diverso profilo di effetti collaterali, ricordando in particolare la controindicazione all'uso dei calcio antagonisti non diidropiridinici nei pazienti con frazione di eiezione inferiore al 40% a causa del loro effetto inotropo negativo.

In cronico i beta-bloccanti in monoterapia rappresentano la prima linea terapeutica. Si possono poi utilizzare anche i calcio-antagonisti, che sono però anche in questo caso controindicati in caso di scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. I farmaci digitali, pur non avendo effetti sulla mortalità, si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazione. L'amiodarone, a causa degli importanti effetti collaterali associati alle terapie prolungate, costituisce l'ultima linea terapeutica, destinata ai soggetti refrattari agli altri trattamenti farmacologici. Qualora fosse necessario i farmaci citati possono essere utilizzati in associazione, al fine raggiungere un ottimale controllo della frequenza ventricolare [2].

- Terapia non farmacologica

Nei casi in cui la terapia farmacologica non è in grado di garantire risultati soddisfacenti si può ricorrere alla strategia “ablate and pace”. Essa consiste nell’ablazione del nodo atrioventricolare o del fascio di His seguita dall’impianto di un pacemaker VVI. Si ottiene in questo modo una dissociazione elettrica di atri e ventricoli, permettendo al pacemaker di avere il controllo della frequenza ventricolare, rendendo però il paziente interamente dipendente dal device per tutta la vita. [2]

1.2 FRAGILITA'

DEFINIZIONE

La fragilità è una sindrome geriatrica multidimensionale, caratterizzata da una condizione di aumentata ed estrema vulnerabilità dell'individuo a fattori stressanti esogeni o endogeni, dovuta all'esaurimento età-relato delle riserve fisiologiche dell'individuo, nonché alla compromissione della capacità adattiva in più sistemi fisiologici [25]. Questa condizione determina un aumentato rischio di eventi avversi quali cadute, disabilità, depressione, delirium, ospedalizzazione, degenza prolungata o mortalità, rispetto ai soggetti coetanei non fragili [26].

A causa dell'invecchiamento e della natura sempre più complessa dei pazienti, la fragilità è diventata un tema prioritario nella medicina cardiovascolare. La sua valutazione è necessaria, infatti, per affinare le stime del rischio e guidare i pazienti verso piani di trattamento personalizzati che massimizzino la probabilità di un esito positivo della cura [27].

EPIDEMIOLOGIA

Con l'invecchiamento generale della popolazione, la fragilità è divenuta una condizione sempre più diffusa tra gli anziani e con forte impatto sulla salute pubblica. Nei soggetti residenti in comunità, più difficilmente intercettabili dai test di screening e diagnostici rispetto ai soggetti istituzionalizzati, la prevalenza stimata varia ampiamente – in alcuni studi da circa il 4% fino al 59% – in funzione della fascia d'età, dello strumento di valutazione utilizzato e del contesto geografico [28]. In metanalisi recenti che considerano dati raccolti in oltre 60 paesi, la prevalenza della fragilità fisica è stata stimata intorno al 10,7% e quella della fragilità basata sull'accumulo di deficit intorno al 24% nella popolazione generale geriatrica [29]. Anche l'incidenza appare significativa: in uno studio che ha coinvolto più di 120.000 anziani da 28 diversi paesi, il tasso di incidenza della fragilità è stato stimato in circa 43,4 nuovi casi per 1.000 persone ogni anno e quello della pre-fragilità in circa 150,6 casi per 1.000 persone ogni anno [30].

Ulteriori evidenze mostrano che il tasso è più elevato tra le donne rispetto agli uomini, e che l'età avanzata (≥ 75 -80 anni) è associata a prevalenze molto più elevate (es. 29,8% per 80-84 anni e 34,0% per ≥ 85 anni) rispetto alle coorti più giovani (es. 14,4% per 70-74 anni). Pertanto, possiamo affermare che la variabilità nei dati epidemiologici riflette non solo le differenze demografiche e geografiche, ma anche la mancanza di uniformità nella definizione e negli strumenti di misurazione della fragilità, il che rende fondamentale contestualizzare sempre i risultati nello specifico studio o popolazione considerata [31].

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia della fragilità è un campo di ricerca ancora in evoluzione. I meccanismi presi in considerazione sono incentrati sulla disregolazione dei sistemi immunitario, ormonale ed endocrino, in particolare, sulla sovra regolazione delle citochine pro-infiammatorie [32], diminuzione dei livelli di testosterone e insulino-resistenza [33]. Tutto ciò porterebbe ad uno stato catabolico, che si esplica soprattutto a livello del tessuto muscolare, causando un progressivo calo della massa magra e della forza muscolare (configurando il quadro clinico della sarcopenia) [34].

La fisiopatologia della fragilità e delle malattie cardiovascolari (CVD) condivide diversi meccanismi, in particolare una stretta correlazione con i biomarcatori infiammatori, quali interleuchina 6 e proteina C reattiva. Proprio come le cellule immunitarie, le citochine esercitano effetti nefasti sull'endotelio arterioso promuovendo aterosclerosi, e allo stesso modo influenzano la senescenza cellulare e la composizione corporea per promuovere la condizione di fragilità. Inoltre, causando danni a più sistemi d'organo, la CVD subclinica è uno dei contribuenti più importanti alla fragilità. Questo collegamento biologico è supportato da dati epidemiologici, che dimostrano che fragilità e CVD coesistono in un numero non indifferente di individui [35].

Il ciclo della fragilità, originariamente descritto da Fried, è stato successivamente approfondito da altri autori che hanno individuato nella sarcopenia uno dei principali fattori coinvolti nella sua insorgenza e progressione. Secondo questo modello, la riduzione della massa cellulare metabolicamente attiva e la debolezza conseguente alla perdita di massa muscolare determinano una diminuzione del metabolismo basale e della

capacità di svolgere attività fisica. Con il progredire di tali alterazioni, l'esercizio fisico diventa sempre più difficoltoso, portando a una progressiva riduzione dei livelli abituali di attività e a ulteriori modificazioni della composizione corporea. La diminuzione dell'attività fisica e del metabolismo a riposo contribuisce inoltre a uno squilibrio del bilancio energetico, favorendo l'insorgenza di malnutrizione, che a sua volta può accelerare ulteriormente la perdita di massa e forza muscolare, alimentando così il circolo vizioso della fragilità [36].

In linea con tale modello fisiopatologico, lo studio InCHIANTI [38] ha evidenziato come l'inattività fisica rappresenti la componente della fragilità maggiormente associata agli indicatori di composizione corporea. L'attività fisica, attraverso la stimolazione della sintesi proteica muscolare, contribuisce al mantenimento dell'efficienza energetica e della funzionalità contrattile del muscolo scheletrico, contrastando il declino fisiologico correlato all'invecchiamento. Mediante questi meccanismi, essa può svolgere un ruolo determinante nella prevenzione e nel rallentamento dello sviluppo di questa sindrome.

VALUTAZIONE DELLA FRAGILITA'

Sono stati sviluppati numerosi metodi per misurare la fragilità. A causa della mancanza di consenso, tuttavia, vi è spesso variabilità tra gli studi e disagio su quale strumento convenga utilizzare. Di seguito vengono riportati i metodi più conosciuti.

Fenotipo di Fried et al.

Una delle principali scuole di pensiero si basa sul cosiddetto fenotipo di fragilità proposto da Fried et al, che restituiva una visione di fragilità fortemente legata alla dimensione fisica dell'individuo. I cinque criteri individuati da Fried sono:

1. Lentezza, misurata grazie ad un test del cammino su 4 metri e valutando il percentile, dopo aver suddiviso i gruppi secondo altezza e sesso.
2. Debolezza, misurata con un dinamometro e valutando il percentile, solo dopo aver diviso i gruppi secondo BMI e sesso.
3. Scarsa attività fisica, misurata attraverso un opportuno questionario (<2-4 ore di esercizio a settimana).
4. Affaticamento, valutato avvalendosi del dato anamnestico sul grado di sforzo settimanale.
5. Calo di peso involontario, considerato significativo se superiore a 4,5 kg nell'ultimo anno.

La positività a tre o più criteri permette di porre diagnosi di fragilità. Viene invece definito “pre-fragile” il paziente che presenta 1 o 2 criteri e “fit” quello che non ne presenta nessuno.

La scala utilizzata da Fried è quella più frequentemente citata, e ha dimostrato essere predittiva per disabilità e mortalità negli anziani residenti in comunità e nei pazienti affetti da CVD [36].

Frailty Index

Il costrutto del Frailty Index, proposto da Mitnitski e Rockwood nel 2001, si basa invece su un modello completamente differente. I ricercatori sono partiti dal presupposto che l'invecchiamento dell'individuo è legato all'accumulo di deficit età-relato, dove per deficit si intendono segni, sintomi, malattie, disabilità e alterazioni dei parametri biologici. Secondo questo modello, contare quanti deficit si sono accumulati in un individuo fornisce una stima oggettiva dello stato di fragilità dello stesso. Nell'operazionalizzazione del Frailty Index (che nel primo lavoro di validazione ha beneficiato del database del Canadian Study of Health and Ageing), si computa il rapporto fra il numero di deficit presentati dalla persona e il numero totale di deficit considerati per valutarla (originariamente sono state considerate 70 voci).

Lista delle variabili utilizzate dal Canadian Study of Health and Aging per costruire il Frailty Index composto da 70 voci

Cambiamenti nelle attività quotidiane	Cadute	Sincope o svenimenti
Problemi alla testa e al collo	Problemi dell'umore	Mal di testa
Scarso tono muscolare del collo	Tristezza, abbattimento, depressione	Problemi cerebrovascolari
Bradicinesia facciale	Storia di stati depressivi	Storia di ictus
Problemi a vestirsi	Stanchezza cronica	Storia di diabete mellito
Problemi a farsi il bagno	Depressione (diagnosi di)	Iperensione arteriosa
Problemi nell'igiene personale	Disturbi del sonno	Perdita dei polsi periferici
Incontinenza urinaria	Agitazione	Problemi cardiaci
Problemi ad andare in bagno	Disturbi della memoria	Infarto miocardico
Difficoltà nel transito intestinale	Indebolimento della memoria a breve termine	Aritmia
Problemi rettali	Indebolimento della memoria a lungo termine	Insufficienza cardiaca congestizia
Problemi gastrointestinali	Disturbi delle funzioni mentali generali	Problemi ai polmoni
Problemi a cucinare	Disturbi cognitivi iniziali	Problemi respiratori
Problemi di suzione	Confusione o delirium	Anamnesi di malattia della tiroide
Problemi a uscire da solo	Tratti paranoici	Problemi della tiroide
Motilità compromessa	Storia rilevante di disturbi cognitivi	Problemi della pelle
Problemi muscoloscheletrici	Alterazione della sensibilità vibratoria	Tumori maligni
Bradicinesia degli arti	Tremore a riposo	Problemi al seno
Scarso tono muscolare degli arti	Tremore posturale	Problemi addominali
Scarso coordinamento degli arti	Tremore intenzionale	Presenza di riflesso del muso*
Scarso coordinamento del busto	Familiarità di malattie degenerative	Presenza di riflesso palmo-mentoniero**
Scarso mantenimento della postura	Crisi epilettiche parziali complesse	
Andatura irregolare	Crisi epilettiche generalizzate	

*protrusione delle labbra alla percussione dell'orbicolare della bocca

**volgimento del capo con contrazione dei muscoli del mento verso il palmo stimolato da pressione

Il punteggio finale è espresso come un valore continuo compreso tra 0 e 1: ad esempio, la presenza di 14 deficit su 70 corrisponde a un Frailty Index pari a 0,20. Valori più elevati indicano un maggiore grado di fragilità e si associano a un aumentato rischio di esiti avversi, quali ospedalizzazione, disabilità e mortalità [37].

Clinical Frailty Scale

La ricchezza informativa del Frailty Index ne limita tuttavia l'immediata applicabilità nella quotidiana pratica clinica, poiché richiede la raccolta sistematica di un elevato numero di variabili cliniche, funzionali e laboratoristiche.

Da questa esigenza di semplificazione deriva lo sviluppo della Clinical Frailty Scale (CFS), proposta nuovamente da Rockwood e collaboratori, come rapido strumento di valutazione globale della fragilità.

La CFS mantiene il razionale teorico del “deficit accumulation model”, ma lo traduce in una valutazione clinica sintetica basata sul livello di autonomia funzionale, sulla presenza di comorbidità, sullo stato cognitivo e sulla capacità del soggetto di svolgere le attività della vita quotidiana. La scala classica comprende 9 livelli, che vanno da 1 (“Molto in forma”) a 9 (“Malato terminale”): i punteggi più bassi identificano individui robusti e autonomi, mentre quelli più elevati descrivono soggetti progressivamente più vulnerabili, dipendenti o gravemente compromessi. In particolare, un punteggio ≥ 5 è generalmente considerato indicativo di fragilità clinicamente significativa.

Uno dei principali punti di forza della CFS risiede nella sua semplicità e rapidità di utilizzo, caratteristiche che ne hanno favorito un'ampia diffusione sia in ambito geriatrico sia nei contesti di emergenza, terapia intensiva e medicina interna. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato come la CFS possieda una buona capacità prognostica nei confronti di esiti avversi quali mortalità, istituzionalizzazione, durata della degenza e perdita funzionale, rendendola oggi uno degli strumenti più utilizzati per la stratificazione del rischio nel paziente anziano fragile [39].



1 – MOLTO IN FORMA

Persone forti, attive, energiche e motivate. Praticano regolare esercizio fisico e appartengono alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia di età.



6 – MODERATAMENTE FRAGILE

Queste persone hanno bisogno di **assistenza in tutte le attività esterne alla casa e nella gestione delle finanze**. Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di **aiuto per lavarsi** e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.



2 – IN FORMA

Persone che **non hanno sintomi di malattia attivi**, ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano spesso esercizio fisico e sono a volte molto attive, a seconda della stagione.



7 – MOLTO FRAGILE

Completamente dipendenti per la cura personale, per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro 6 mesi).



3 – SE LA CAVA BENE

Persone i cui **problemi medici sono ben monitorati**, ma **non sono però regolarmente attive** al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.



8 – FRAGILITÀ MOLTO GRAVE

Queste persone **si avvicinano al decesso e sono completamente dipendenti dagli altri**. Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.



4 – SE LA CAVA ABBASTANZA BENE

Anche se non dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività **a causa di sintomi di malattia**. Spesso lamentano di sentirsi «rallentati» e/o stanchi durante il giorno.



9 – MALATO TERMINALE

Queste persone hanno un'**aspettativa di vita <6 mesi** e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.



5 – LEGGERMENTE FRAGILE

Persone spesso evidentemente rallentate nei **movimenti** e nelle **attività più impegnative della vita quotidiana** (es. gestione delle finanze, gestione dei farmaci) e **hanno bisogno di aiuto**. Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.

FRAIL Scale

La FRAIL Scale è uno strumento di screening della fragilità semplice e rapido, sviluppato nell'ambito dell'approccio fenotipico alla fragilità. Il termine FRAIL è un acronimo formato dalle cinque dimensioni investigate:

- Fatigue - presenza di facile affaticabilità
- Resistance - difficoltà nel salire una rampa di scale
- Ambulation - difficoltà nel camminare per una certa distanza
- Illnesses - presenza di multiple comorbidità
- Loss of weight - perdita di peso involontaria

Ogni item riceve un punteggio pari a 0 o 1, ottenendo una somma totale compresa tra 0 e 5: 0 = soggetto robusto, 1-2 = pre-fragilità, ≥ 3 = fragilità.

La scala è stata proposta come strumento facilmente applicabile anche in contesti non specialistici, grazie alla rapidità di somministrazione e all'assenza di necessità di test fisici o strumentazioni dedicate. Pur essendo meno dettagliata rispetto al Frailty Index e meno basata sul giudizio clinico globale rispetto alla Clinical Frailty Scale, la FRAIL Scale ha mostrato una buona capacità predittiva nei confronti di disabilità, ospedalizzazione e mortalità negli anziani [40].

Anamnesi

Un ulteriore metodo prevede la valutazione del fenotipo fragile esclusivamente mediante il dato anamnestico. Vengono quindi indagati:

1. Attività fisica
2. Calo di peso involontario
3. Affaticamento

Proposto da Pedone et al., questo metodo cercava di risolvere il problema logistico dell'applicazione delle prove di performance in un contesto ambulatoriale, dove spesso manca un dinamometro e lo spazio per eseguire un corretto gait speed test. Lo studio ha dimostrato simile sensibilità della misurazione attuata mediante prove di performance rispetto a quella esclusivamente anamnestica (anamnestic frailty phenotype, AFP), considerate però entrambe a bassa specificità.

La diagnosi di fragilità tramite AFP si raggiunge mediante positività a 2 o più criteri anamnestici.

Lo studio di Pedone et al. si faceva promotore di una misurazione più semplice ed ugualmente efficace della frailty, in modo tale da aumentarne l'utilizzo nella pratica clinica quotidiana [41].

La diagnosi di fragilità tramite AFP si raggiunge mediante positività a 2 o più criteri anamnestici.

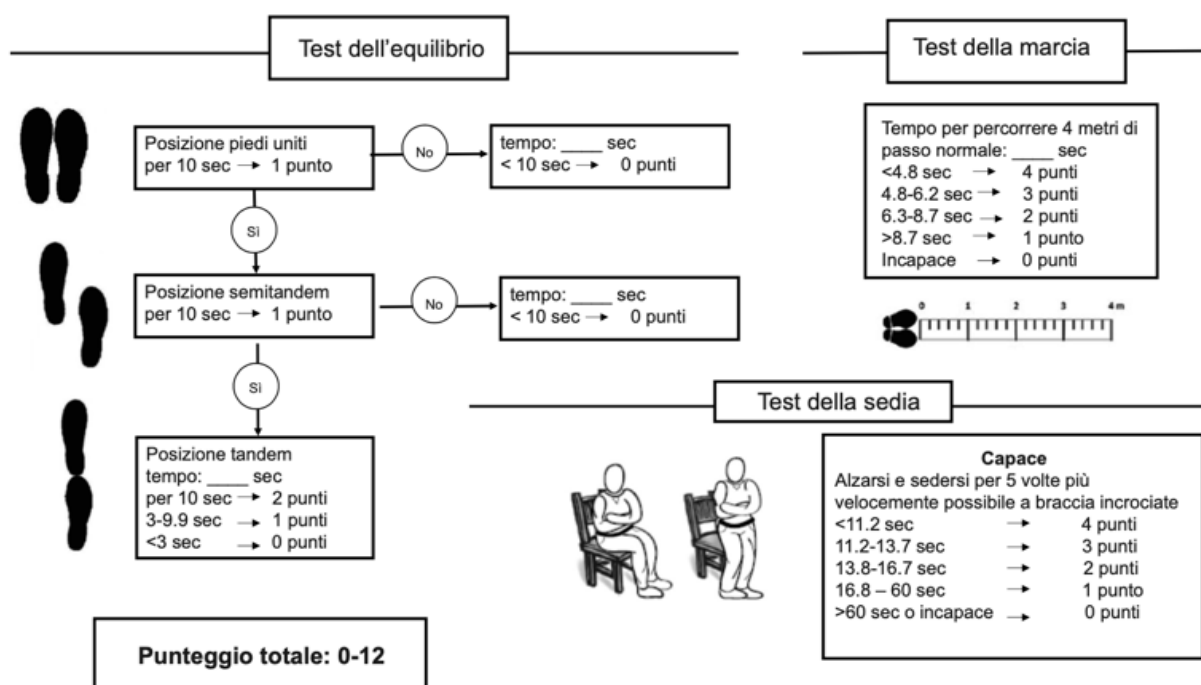
Short Physical Performance Battery (SPPB)

La SPPB, progettata dai ricercatori del National Institute on Aging per misurare la funzione fisica degli arti inferiori, comprende la misurazione di lentezza, debolezza agli arti inferiori ed equilibrio. L'SPPB è una misurazione oggettiva basata sulle prestazioni composta da tre prove cronometrate, semplici e rapide, somministrate senza attrezzature particolari:

1. Gait speed test - test della marcia
2. Chair standing - test della sedia
3. Standing balance - test dell'equilibrio

A ciascuno di essi viene assegnato un punteggio da 1 a 4, e per porre diagnosi di fragilità viene richiesto un punteggio totale ≤ 5 su 12, dove 0 indica la prestazione fisica più bassa, 12 quella più elevata. Per facilitare l'interpretazione, i punteggi all'SPPB sono stati suddivisi nelle seguenti categorie: molto basso (intervallo punteggio all'SPPB = 0-3), basso (4-6), moderato (7-9), e alto (10-12) [42].

La Short Physical Performance Battery



Ognuna delle prove contenute nell'SPPB possiede caratteristiche specifiche e diverse finalità di utilizzo:

- Gait speed test. Questo test è stato ampiamente utilizzato perché considerato un potente indicatore delle abilità funzionali e della salute del paziente, nonché del rischio di sarcopenia e fragilità. Una bassa velocità di cammino è predittiva di eventi avversi, declino cognitivo, rischio di cadute, ospedalizzazione, disabilità e mortalità [43] [44]. Il miglior modo per svolgere il test è quello riportato di seguito: la persona procede con normale ritmo di deambulazione in linea retta su una superficie piana, partendo da fermo, per una distanza di 9 m. I primi 2,5 m non vengono cronometrati (fase di accelerazione); si registra invece il tempo impiegato per attraversare i successivi 4,0 m. Superati questi, il paziente ha un ulteriore spazio di 2,5 m per fermarsi (fase di decelerazione). La più veloce tra due prove consecutive eseguite, viene registrata ed è espressa come metri al secondo.
- Chair standing o sit-to-stand. Una delle principali strategie basate sull'evidenza per contrastare gli effetti deleteri dell'invecchiamento sulle capacità funzionali è l'esercizio. In particolare, la capacità di potenza muscolare risulta essere il predittore più rilevante di limitazioni funzionali rispetto a qualsiasi altra capacità fisica, come forza muscolare o capacità aerobica. Questo rende la valutazione della potenza muscolare uno strumento fondamentale per la gestione dell'outcome delle persone anziane. Il test sit-to-stand (STS), detto anche chair standing, viene svolto misurando il tempo necessario per alzarsi da una posizione seduta cinque volte di seguito [45].
- Standing balance. Il test solitamente include tre prove differenti: tandem, semi-tandem, e side-by-side stand. Il medico, dopo aver spiegato il compito, sostiene il braccio del paziente mentre il paziente posiziona i piedi. Lasciato il sostegno del medico, inizia il cronometrando: il tempo viene fermato quando il partecipante muove i piedi, afferra l'intervistatore per supporto o quando sono trascorsi 10 secondi. La prova inizia con la posizione di semi-tandem, con il tallone posto a lato del primo dito dell'altro piede. I pazienti in grado di mantenere la posizione in semi-tandem per 10 secondi possono valutare l'equilibrio anche in posizione di tandem completo; i pazienti non in grado, invece, vengono valutati in posizione side-by-side con un piede a fianco all'altro. Il punteggio della prova viene così assegnato: 0/4 se il paziente non è in grado di svolgere alcuna prova, 1/4 se il

paziente riesce a mantenere il side-by-side stand, 2/4 se riesce a mantenere il semi-tandem e se mantiene il tandem per 0-2 secondi, 3/4 se riesce a mantenere il semi-tandem e il tandem per 3-9 secondi, 4/4 se riesce a mantenere il tandem per 10 secondi [46].

Scale monodimensionali

In contrasto con le scale di fragilità multi-articolo, la velocità dell'andatura in 5 m e, in misura minore, la forza di impugnatura tramite handgrip, sono state spesso prese in considerazione come misura della fragilità monodimensionale, superando talvolta le scale più elaborate e dispendiose in termini di tempo [47].

La distanza di 5 m è stata adottata da numerosi studi ed è un buon equilibrio per consentire ai pazienti di raggiungere una velocità di deambulazione costante senza suscitare sintomi cardiopolmonari. La breve distanza e l'andatura a ritmo confortevole si ritrovano sotto i limiti di stress cardiopolmonare, rendendo il focus di questo test diverso da un tipico stress test o test del cammino di 6 minuti.

L'Handgrip Strength (HGS), misurato con un dinamometro, viene utilizzato per misurare la forza muscolare complessiva. La forza muscolare diminuisce durante il normale invecchiamento, come risultato dei cambiamenti dello stato ormonale, dell'insorgenza di resistenza agli anabolizzanti e della minore attività fisica [48]. Essa potrebbe rivelarsi un prezioso indicatore di benessere, poiché per eseguire le attività della vita quotidiana (ADL) è necessario un suo livello minimo.

Studi precedenti hanno dimostrato come l'HGS dipenda dall'età, dal sesso, dalla corporatura, dallo stato socioeconomico e dal livello di attività fisica [49].

Biomarker

Negli ultimi anni si è assistito a un progressivo incremento dell'interesse verso i meccanismi fisiopatologici della fragilità, ponendo le basi per il futuro impiego di biomarcatori sia a fini diagnostici sia come potenziali target terapeutici. Sebbene tali biomarcatori risultino tuttora privi di adeguata specificità, numerose evidenze suggeriscono il loro coinvolgimento nello sviluppo e nella progressione della sindrome. Tra i principali indicatori biologici associati alla fragilità sono stati identificati la proteina C reattiva (PCR), l'interleuchina-6 (IL-6), il Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), la conta

dei neutrofili, il D-dimero, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1), il testosterone, l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), l'albumina, la vitamina D, la conta dei linfociti e il rapporto tra cellule T CD8+ di memoria e cellule T CD8+ naive [50].

Combinazione di diversi test di performance

Spesso l'eterogeneità dei pazienti preclude l'uso di una scala e di un cut-off universali per la fragilità. Alcune scale possono essere efficaci per lo screening della fragilità, mentre ad altre potrebbe essere richiesto di concentrarsi su domini specifici.

Vi è, dunque, un valido motivo che giustifica l'utilizzo di differenti scale, varianti più o meno complesse di esse, o diversi cut-off per definire la fragilità a seconda della popolazione studiata.

Nonostante il riconoscimento della fragilità come elemento cardine nella valutazione degli anziani con malattie cardiovascolari (CVD), non c'è ancora un gold standard universalmente accettato che ne faciliti l'adozione nella pratica clinica di routine, ma piuttosto un assortimento di strumenti che riflettono uno o più domini. Strumenti multidominio non forniscono necessariamente un valore più preciso rispetto agli strumenti a dominio singolo e la facilità di attuazione può essere un fattore importante per l'adozione [51].

CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio si propone di valutare:

- Fattori associati e l'impatto prognostico della fibrillazione atriale in una popolazione di pazienti anziani fragili. In particolare, l'obiettivo è determinare se la presenza di fibrillazione atriale sia associata a un incremento della mortalità durante il follow-up a 6 e 12 mesi, indipendentemente da altri fattori clinici e geriatrici che caratterizzano la popolazione presa in esame.
- Parallelamente, lo studio vuole analizzare l'associazione tra fibrillazione atriale e il rischio di nuovi accessi al Pronto Soccorso o di successive ospedalizzazioni.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su pazienti afferenti al reparto di Geriatria per acuti dell'Ospedale Civile di Baggiovara (AOU di Modena) in un periodo compreso tra il 1° gennaio 2024 e il 30 aprile 2025.

Sono stati reclutati complessivamente 240 pazienti.

Criteri di inclusione:

- Età > 65 anni
- Soggetti ricoverati presso il reparto Acuti di geriatria
- Disponibilità dei dati clinici e di mortalità

Criteri di esclusione:

- Dati clinici incompleti
- Ricoveri ripetuti dello stesso paziente
- Mancanza di informazioni sulla presenza di FA

Per ogni paziente sono stati rilevati i seguenti parametri:

- Età,
- Sesso,
- Numero e tipo di farmaci assunti al domicilio,
- Anamnesi patologica remota,
- Diagnosi di dimissione,
- Grado di autonomie funzionali pre-ricovero (ADL e IADL),
- Stato cognitivo tramite SPMSQ,
- Rischio di sviluppare lesioni da decubito tramite ESS,
- Numero di comorbidità tramite scala CIRS,
- Grado di fragilità tramite scala CFS,
- Stato nutrizionale e sarcopenia tramite scale MNA-SF e SARC-F,
- Sviluppo di delirium intraricovero tramite 4AT,
- Mortalità a 6 mesi e a 12 mesi,
- Numeri di accessi in PS e riospedalizzazioni a 6 e 12 mesi.

Nel corso della degenza, tutti i pazienti sono quindi stati sottoposti a Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMD) comprendente diverse indagini e test, di seguito elencati.

1. Activities of Daily Living (ADL)

Le ADL rappresentano le attività di base della vita quotidiana che permettono all'individuo di mantenere la propria autonomia personale. La valutazione delle ADL consente di individuare il grado di autosufficienza nelle funzioni essenziali e di monitorare eventuali variazioni nel tempo legate al declino funzionale.

ADL pre-ricovero		
FARE IL BAGNO	Se autonomo o aiuto solo per una parte del corpo	1
	Se aiuto per più parti del corpo	0
VESTIRSI	Prende i vestiti da solo e si veste senza aiuto eccetto per allacciarsi le scarpe	1
	Richiede aiuto per prendere i vestiti ed indossarli/toglierli	0
TOILETTE	Va in bagno da solo si pulisce e si riveste	1
	Richiede assistenza per andare in bagno, pulirsi o rivestirsi	0
SPOSTARSI	Si sposta dentro e fuori dal letto senza aiuto e con bastone	1
	Richiede assistenza o allettato	0
CONTINENZA FECI E URINE	Totalmente continente	1
	Incontinente o anche solo incidenti occasionali	0
ALIMENTAZIONE	Se autonomo o aiuto solo per tagliare la carne	1
	Se imboccato o NET o NPT	0
Totale		/6

2. Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

Le IADL comprendono attività più complesse, necessarie per una vita indipendente all'interno della comunità. La valutazione delle IADL integra quella delle ADL, fornendo un quadro più completo del livello di autonomia e dei bisogni assistenziali della persona anziana.

IADL pre-ricovero		
USARE IL TELEFONO	Usa il telefono, fa i numeri o almeno è in grado di rispondere	1
	Non è in grado nemmeno di rispondere	0
FARE LA SPESA	Fa la spesa autonomamente	1
	Non è in grado di fare la spesa o la fa se accompagnato	0
PREPARARE IL CIBO	Fa da mangiare e si procura gli alimenti da solo	1
	Richiede aiuto	0
GESTIONE DELLA CASA	Autonomo nelle pulizie (ammesso aiuto nelle pulizie pesanti)	1
	Richiede aiuto	0
FARE IL BUCATO	Fa il bucato (ammesso bucato per le piccole cose)	1
	Richiede aiuto	0
MEZZI DI TRASPORTO	Riesce a usare mezzi da solo o accompagnato	1
	Non in grado nemmeno se accompagnato	0
ASSUNZIONE DI FARMACI	Prepara la terapia da solo	1
	Richiede aiuto per preparare / assumere farmaci	0
USO DEL DENARO	Maneggia le finanze indipendentemente e fa i piccoli acquisti	1
	Non in grado di gestire i soldi	0
Totale		/8

3. SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire)

Lo SPMSQ è uno strumento di screening ideato da Pfeiffer per valutare in modo rapido lo stato cognitivo dell'anziano. Il questionario comprende dieci domande che indagano funzioni cognitive di base, come l'orientamento spazio-temporale, la memoria e l'attenzione. Il numero di errori commessi consente di stimare il grado di compromissione cognitiva, distinguendo tra normale funzionalità (punteggio totale da 0 a 2), deterioramento lieve (punteggio totale da 3 a 4), moderato (punteggio totale da 5 a 7), o severo (punteggio totale da 8 a 10). Lo SPMSQ è uno strumento semplice, affidabile e facilmente somministrabile anche al letto del paziente.

SPMSQ – Short Portable Mental Status Questionnaire		<i>Errato</i>	<i>Corretto</i>
1	Qual è la data di oggi? (giorno, mese, anno)	<i>1</i>	<i>0</i>
2	Che giorno della settimana è?	<i>1</i>	<i>0</i>
3	Qual è il nome di questo posto?	<i>1</i>	<i>0</i>
4	Qual è il suo numero di telefono (qual è il suo indirizzo?)	<i>1</i>	<i>0</i>
5	Quanti anni ha?	<i>1</i>	<i>0</i>
6	Quando è nato?	<i>1</i>	<i>0</i>
7	Chi è il presidente della Repubblica?	<i>1</i>	<i>0</i>
8	Chi era il presidente precedente?	<i>1</i>	<i>0</i>
9	Qual era il cognome di sua madre da ragazza?	<i>1</i>	<i>0</i>
10	Sottragga 3 da 20 e da ogni numero fino a 0	<i>1</i>	<i>0</i>
Totale			
0 – 2: funzioni cognitive intatte		5 – 7: deficit cognitivo moderato	
3 – 4: deficit cognitivo lieve		8 – 10: deficit cognitivo grave	

4. 4 A Test (4AT)

Il 4AT è uno strumento di screening rapido utilizzato per l'identificazione precoce del delirium e la valutazione dello stato cognitivo dell'anziano. Il test esplora quattro aree principali: livello di allerta, orientamento, attenzione e variazione acuta o fluttuante dello stato mentale. Un punteggio elevato indica una probabile presenza di delirium o di deterioramento cognitivo, rendendo il 4AT un metodo pratico, sensibile e facilmente applicabile nei contesti clinici e assistenziali, al letto del paziente. La somministrazione richiede pochi minuti e può essere eseguita anche a paziente non collaborante o incosciente; proprio per queste caratteristiche può essere ripetuto più volte nel corso del ricovero per monitorare l'andamento del delirium.

4AT								
VIGILANZA	<i>Normale o lievemente alterata</i>	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Iperattivo, agitato, molto soporoso</i>	4	4	4	4	4	4	4
AMT4 Età, data di nascita, luogo (nome ospedale), anno corrente	<i>Nessun errore</i>	0	0	0	0	0	0	0
	<i>1 errore</i>	1	1	1	1	1	1	1
	<i>≥ 2 errori</i>	2	2	2	2	2	2	2
ATTENZIONE Mesi dell'anno al contrario	<i>> 7 mesi</i>	0	0	0	0	0	0	0
	<i>< 7 mesi</i>	1	1	1	1	1	1	1
	<i>Non in grado</i>	2	2	2	2	2	2	2
CAMBIAMENTO ACUTO, DECORSO FLUTTUANTE	<i>No</i>	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Sì</i>	4	4	4	4	4	4	4
<i>0: no delirium</i>		<i>1-3: possibile deficit cognitivo</i>				<i>> 4 delirium e/o demenza</i>		

5. Mini Nutritional Assessment (MNA)

Il Mini Nutritional Assessment è uno strumento specifico per la valutazione dello stato nutrizionale dell'anziano. Il questionario comprende domande relative ad aspetti antropometrici, dietetici, clinici e soggettivi, consentendo di identificare precocemente situazioni di rischio nutrizionale. Il punteggio totale permette di distinguere tra stato nutrizionale normale, rischio di malnutrizione e malnutrizione conclamata.

MNA SHORT FORM						
	Peso = Kg					
	Altezza = cm					
		0	1	2	3	
1	Presenta una perdita dell'appetito	Grave riduzione	Moderata riduzione	Nessuna riduzione		
2	Perdita di peso recente (ultimi 3 mesi)	Perdita > 3 kg	Non sa	Perdita tra 1 kg e 3 kg	Nessuna perdita	
3	Motricità	Letto - poltrona	Autonomo a domicilio	Esce di casa		
4	Nell'arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici?	Si		No		
5	Problemi neuropsicologici	Demenza Depressione grave	Demenza Moderata	Nessun problema		
6	Indice di massa corporea (BMI=peso/(altezza) ² in kg/m ²)	BMI <19	BMI 19-21	BMI 21-23	BMI >23	
0-7: malnutrito 8-11: rischio malnutrizione 12-14: normale					Totale	

6. Exton-Smith Scale (ESS)

La Exton-Smith Scale è uno strumento utilizzato per valutare il rischio di sviluppare lesioni da pressione negli anziani e nei pazienti con ridotta mobilità. La scala prende in considerazione i seguenti parametri: condizioni generali, stato mentale, attività, mobilità e incontinenza. Minore è il punteggio complessivo, maggiore è il rischio di sviluppare piaghe da decubito. L'ESS è ampiamente impiegata in ambito geriatrico e assistenziale per orientare gli interventi di allerta e prevenzione, monitorando l'evoluzione dello stato clinico del paziente.

SCALA DI EXTON – SMITH (ESS)				
PARAMETRI	1 punto	2 punti	3 punti	4 punti
Condizioni generali	cattive	scadute	discrete	buone
Stato mentale	stuporoso - coma	confuso	apatico	lucido - vigile
Attività	allettato / costretto a letto	sta / è costretto su sedia	cammina con aiuto	cammina normalmente
Mobilità	assente - immobile	molto limitata	leggermente limitata	conservata - normale
Incontinenza	abituale doppia	abituale (urine)	saltuaria - occasionale	assente
<i>Rischio lieve 14 -12</i> <i>Rischio elevato < 12</i>			TOTALE	

7. SARC-F

Il SARC-F è un questionario utilizzato per lo screening della sarcopenia, ovvero la perdita di massa e forza muscolare, spesso associata all'età. Lo strumento valuta cinque domini: forza, capacità di camminare, alzarsi da una sedia, salire le scale e frequenza delle cadute. Ogni voce è punteggiata da 0 a 2, per un totale massimo di 10 punti; un punteggio pari o superiore a 4 è considerato patologico, e indica un rischio elevato di sarcopenia.

SARC-F				
Componente	Domanda	Punteggio		Punti
Forza	Le è difficile sollevare/trasportare 5Kg?	Mai	0	
		Talvolta	1	
		Spesso/inabile	2	
Assistenza nella deambulazione	Le è difficile camminare all'interno della sua stanza?	Mai	0	
		Talvolta	1	
		Spesso/inabile	2	
Alzarsi dalla sedia	Le è difficile alzarsi dal letto o dalla sedia?	Mai	0	
		Talvolta	1	
		Spesso/inabile	2	
Salire le scale	Le è difficile salire 10 scalini?	Mai	0	
		Talvolta	1	
		Spesso/inabile	2	
Cadute	Quante volte è caduto nell'ultimo anno?	Nessuna	0	
		1-3 cadute	1	
		≥ 4 cadute	2	
Patologico ≥ 4	TOTALE			

8. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

La Cumulative Illness Rating Scale è uno strumento utilizzato per valutare la gravità e la complessità delle comorbidità nell'anziano. La scala prende in considerazione 14 sistemi organici, assegnando a ciascuno un punteggio da 0 a 4 in base alla presenza e alla severità delle patologie. Il punteggio totale fornisce una misura complessiva del carico di malattia, utile per stimare la fragilità clinica e il rischio di esiti sfavorevoli. La CIRS offre una visione globale dello stato di salute del paziente.

INDICE DI COMORBIDITÀ (CIRS)

(Parmalee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP: *Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc 1995;43:130-137*)

1) Patologie cardiache (solo cuore)	①	②	③	④	⑤
2) Ipertensione	①	②	③	④	⑤
si valuta la severità, gli organi coinvolti sono considerati separatamente					
3) Patologie vascolari sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico	①	②	③	④	⑤
4) Patologie respiratorie polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe	①	②	③	④	⑤
5) O.O.N.G.L. occhio, orecchio, naso, gola, laringe	①	②	③	④	⑤
6) Apparato GI superiore esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas	①	②	③	④	⑤
7) Apparato GI inferiore intestino, ernie	①	②	③	④	⑤
8) Patologie epatiche solo fegato	①	②	③	④	⑤
9) Patologie renali solo rene	①	②	③	④	⑤
10) Altre patologie genito-urinarie ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali	①	②	③	④	⑤
11) Sistema muscolo-scheletro-cuti muscoli, scheletro, tegumenti	①	②	③	④	⑤
12) Patologie sistema nervoso sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza	①	②	③	④	⑤
13) Patologie endocrine-metaboliche include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici	①	②	③	④	⑤
14) Patologie psichiatriche-comportamentali include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi	①	②	③	④	⑤

①: assente; ②: lieve; ③: moderato; ④: grave; ⑤: molto grave

La scala CIRS permette inoltre di calcolare due indici:

- Indice di Severità o Severity Index: è la media dei punteggi delle prime 13 categorie (escludendo la categoria 14, patologie psichiatriche-comportamentali).
- Indice di Comorbidità Comorbidity Index: è il numero delle categorie nelle quali si ottiene un punteggio maggiore o uguale a 3 (escludendo la categoria 14, patologie psichiatriche-comportamentali).

9. Clinical Frailty Scale (CFS)

La Clinical Frailty Scale è uno strumento clinico utilizzato per valutare il grado di fragilità dell'anziano attraverso l'osservazione dello stato fisico, funzionale e cognitivo. La scala comprende nove livelli, che vanno da 1 (persona molto in forma) a 9 (paziente terminale), permettendo una classificazione semplice e immediata della condizione di fragilità. La CFS è utile per orientare decisioni cliniche, piani assistenziali e strategie di prevenzione nei diversi contesti sanitari.

	1 – MOLTO IN FORMA Persona forte, attiva, energica e motivata. Pratica regolare esercizio fisico e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia di età.		6 – MODERATAMENTE FRAGILE Queste persone hanno bisogno di assistenza in tutte le attività esterne alla casa e nella gestione delle finanze . Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di aiuto per lavarsi e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.
	2 – IN FORMA Persone che non hanno sintomi di malattia attivi , ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano spesso esercizio fisico e sono a volte molto attive, a seconda della stagione.		7 – MOLTO FRAGILE Completamente dipendenti per la cura personale , per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro 6 mesi).
	3 – SE LA CAVA BENE Persone i cui problemi medici sono ben monitorati , ma non sono però regolarmente attive al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.		8 – FRAGILITÀ MOLTO GRAVE Queste persone si avvicinano al decesso e sono completamente dipendenti dagli altri . Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.
	4 – SE LA CAVA ABBASTANZA BENE Anche se non dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività a causa di sintomi di malattia . Spesso lamentano di sentirsi «rallentati» e/o stanchi durante il giorno.		9 – MALATO TERMINALE Queste persone hanno un' aspettativa di vita <6 mesi e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.
	5 – LEGGERMENTE FRAGILE Persone spesso evidentemente rallentate nei movimenti e nelle attività più impegnative della vita quotidiana (es. gestione delle finanze, gestione dei farmaci) e hanno bisogno di aiuto . Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.		

La correlazione tra la fragilità dei pazienti e la presenza di FA è stata valutata attraverso un modello di regressione lineare multivariata utilizzando il punteggio Clinical Frailty Scale come variabile dipendente. Il modello è stato aggiustato per età, sesso, CIRS Comorbidity Index, scompenso cardiaco anamnestico, insufficienza renale anamnestica, demenza e neoplasie attive.

Al termine del ricovero, infine, tutti i pazienti sono stati seguiti per un periodo di 6 e 12 mesi a partire dalla data di dimissione, per valutare mortalità e tendenza al nuovo accesso in Pronto Soccorso o ricovero ospedaliero.

ANALISI STATISTICA

Le elaborazioni statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS 30.0 per Windows® XP.

Le variabili continue sono state espresse come mediana e intervallo interquartile o come media $\pm$ deviazione standard, mentre le variabili categoriche come frequenze assolute e percentuali.

Il confronto tra i gruppi è stato effettuato mediante test appropriati per variabili continue e categoriche, utilizzando il test del χ^2 o il test esatto di Fisher per le variabili qualitative e test parametrici o non parametrici per le variabili quantitative.

Per valutare l'associazione indipendente tra fibrillazione atriale e fragilità è stata eseguita una regressione lineare multivariata, considerando come variabile dipendente il punteggio della Clinical Frailty Scale. La mortalità a 6 e 12 mesi è stata invece analizzata mediante regressione logistica multivariata. I modelli sono stati corretti per età, sesso, fragilità, carico di comorbidità e principali condizioni cliniche.

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

CAPITOLO 4: RISULTATI

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e anamnestiche nei pazienti stratificati per presenza di fibrillazione atriale.

Variabile	Pazienti con diagnosi di FA (n=81)	Pazienti senza diagnosi di FA (n=159)	p-value
Sesso femminile, n (%)	45 (55,6)	74 (46,5)	0,187
Età, mediana (anni)	87,0 [83,0–89,0]	84,0 [80,0–89,0]	0,011
Ipertensione arteriosa, n (%)	67 (82,7)	123 (78,3)	0,426
Cardiopatia ischemica, n (%)	18 (22,2)	22 (14,0)	0,109
Cardiopatia aritmica anamnestica, n (%)	64 (79,0)	26 (16,6)	<0,001
Scompenso cardiaco anamnestico, n (%)	27 (33,3)	22 (14,0)	<0,001
AOCP, n (%)	18 (22,2)	17 (10,8)	0,019
Ictus anamnestico, n (%)	13 (16,0)	28 (17,8)	0,730
Dislipidemia, n (%)	38 (46,9)	66 (42,0)	0,472
Parkinson, n (%)	5 (6,2)	14 (8,9)	0,459
Demenza, n (%)	32 (39,5)	77 (48,7)	0,175
Depressione, n (%)	20 (24,7)	37 (23,3)	0,807
Diabete mellito tipo 2, n (%)	25 (30,9)	46 (29,3)	0,803
Distiroidismo, n (%)	15 (18,5)	26 (16,6)	0,705
BPCO, n (%)	18 (22,2)	24 (15,4)	0,191
Insufficienza renale, n (%)	36 (44,4)	51 (32,5)	0,069
Neoplasie attive, n (%)	9 (11,1)	25 (15,9)	0,315
Frattura da fragilità, n (%)	12 (14,8)	24 (15,3)	0,923

Frattura di femore, n (%)	7 (8,6)	17 (10,8)	0,596
Cadute nell'ultimo anno, n (%)	31 (38,3)	71 (45,5)	0,286

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; AOCP, arteriopatia obliterante cronica periferica; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Nel presente studio, 81 pazienti presentavano fibrillazione atriale, pari al 33,8% della popolazione totale, mentre 159 pazienti non presentavano fibrillazione atriale, pari al 66,2%. Le caratteristiche demografiche e anamnestiche della popolazione, stratificate in base alla presenza o assenza di FA, sono riportate in Tabella 1.

I pazienti con FA erano più anziani rispetto ai pazienti senza FA, con età mediana pari a 87,0 anni [83,0–89,0] rispetto a 84,0 anni [80,0–89,0] nel gruppo senza FA ($p = 0,011$). Non emergevano differenze nella distribuzione per sesso. Dal punto di vista anamnestico, i pazienti con FA presentavano più frequentemente scompenso cardiaco anamnestico, AOCP e cardiopatia aritmica anamnestica. Le altre comorbidità considerate, tra cui ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, ictus anamnestico, diabete mellito, BPCO, demenza, depressione, insufficienza renale, neoplasie attive, fratture e cadute nell'ultimo anno, non differivano significativamente tra i due gruppi.

Tabella 2. Anamnesi farmacologica nei pazienti stratificati per presenza di fibrillazione atriale.

Variabile	Pazienti con diagnosi di FA (n=81)	Pazienti senza diagnosi di FA (n=159)	p-value
Diuretici, n (%)	52 (64,2)	53 (33,8)	<0,001
ACE-inibitori / Sartani, n (%)	21 (25,9)	63 (40,1)	0,030
Calcio-antagonisti, n (%)	25 (30,9)	42 (26,8)	0,504
Nitroderivati, n (%)	4 (4,9)	4 (2,5)	0,450
Alfa-litici per pressione, n (%)	8 (9,9)	14 (8,9)	0,809
Beta-bloccanti, n (%)	53 (65,4)	66 (42,0)	<0,001
Antiaritmici, n (%)	8 (9,9)	1 (0,6)	<0,001
Digitale, n (%)	8 (9,9)	1 (0,6)	<0,001
Antiaggreganti, n (%)	13 (16,0)	84 (53,5)	<0,001
Anticoagulanti terapeutici pre-ricovero, n (%)	68 (84,0)	10 (6,4)	<0,001
Anticoagulanti profilattici pre-ricovero, n (%)	0 (0,0)	4 (2,5)	0,302
Insulina, n (%)	11 (13,6)	15 (9,6)	0,345
Ipoglicemizzanti orali, n (%)	22 (27,2)	37 (23,6)	0,543
Statine, n (%)	28 (34,6)	53 (33,8)	0,901
Inibitori tiroidei, n (%)	2 (2,5)	4 (2,6)	1,000
Ormoni tiroidei, n (%)	11 (13,6)	15 (9,6)	0,345
Alfa-litici prostata, n (%)	12 (14,8)	22 (14,0)	0,867
Terapia IPB, n (%)	11 (13,6)	25 (15,9)	0,633
Benzodiazepine, n (%)	21 (25,)	39 (24,8)	0,855
Antidepressivi, n (%)	30 (37,0)	54 (34,4)	0,686
Antiparkinsoniani, n (%)	3 (3,7)	14 (8,9)	0,187

Antidolorifici, n (%)	8 (9,9)	22 (14,0)	0,362
Lassativi, n (%)	15 (18,5)	23 (14,6)	0,440
PPI, n (%)	40 (49,4)	77 (49,0)	0,961
Altro farmaco, n (%)	62 (76,5)	112 (71,3)	0,391
Ossigenoterapia domiciliare, n (%)	3 (3,7)	5 (3,2)	1,000
Cortisonici, n (%)	3 (6,2)	4 (5,3)	1,000

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; IPB, iperplasia prostatica benigna; PPI, inibitori di pompa protonica.

In Tabella 2 sono esposte le informazioni relative all'anamnesi farmacologica dei due gruppi di pazienti con e senza FA.

Per quanto riguarda le terapie cardiovascolari, i pazienti con FA assumevano più frequentemente diuretici rispetto ai pazienti senza FA (64,2% vs 33,8%; $p < 0,001$) e beta-bloccanti (65,4% vs 42,0%; $p < 0,001$). Nel gruppo con FA era inoltre più frequente l'utilizzo di antiaritmici e digitale (9,9% vs 0,6% per entrambi; $p < 0,001$), così come l'impiego di anticoagulanti terapeutici (84,0% vs 6,4%; $p < 0,001$).

Al contrario, i pazienti senza FA assumevano più frequentemente ACE-inibitori o sartani (40,1% vs 25,9%; $p = 0,030$) e antiaggreganti (53,5% vs 16,0%; $p < 0,001$).

Non sono emerse differenze particolarmente rilevanti tra i due gruppi per le altre classi farmacologiche considerate, tra cui calcio-antagonisti, nitroderivati, alfa-litici, insulina, ipoglicemizzanti orali, statine, farmaci tiroidei, benzodiazepine, antidepressivi, antiparkinsoniani, antidolorifici, lassativi, PPI, ossigenoterapia domiciliare e cortisonici.

Tabella 3. Valutazione multidimensionale geriatrica nei pazienti stratificati per la presenza di FA.

Variabile	Pazienti con diagnosi di FA (n=81)	Pazienti senza diagnosi di FA (n=159)	p-value
ADL all'ingresso, mediana [IQR]	4,0 [1,0–6,0]	2,0 [1,0–5,0]	0,091
IADL all'ingresso, mediana [IQR]	1,0 [0,0–5,0]	1,0 [0,0–4,0]	0,390
SPMSQ (numero di errori), mediana [IQR]	4,0 [2,0–6,0]	5,0 [2,0–8,0]	0,107
Scala di Exton-Smith, mediana [IQR]	13,5 [10,0–16,0]	12,0 [9,0–16,0]	0,396
MNA short form, mediana [IQR]	9,0 [7,0–11,0]	8,0 [6,0–10,0]	0,198
CIRS Severity Index, mediana [IQR]	2,1 [1,9–2,3]	2,0 [1,7–2,3]	0,197
CIRS Comorbidity Index, mediana [IQR]	5,5 [4,0–6,8]	4,0 [3,0–6,0]	0,007
Clinical Frailty Scale, mediana [IQR]	6,0 [5,0–7,0]	7,0 [5,0–8,0]	0,023
SARC-F, mediana [IQR]	6,0 [4,0–8,0]	7,0 [4,0–8,0]	0,427
Punteggio 4AT massimo durante ricovero, mediana [IQR]	4,0 [1,0–10,0]	4,0 [0,8–8,0]	0,440
Numero di farmaci pre- ricovero, mediana [IQR]	8,0 [6,0–10,0]	7,0 [5,0–9,0]	0,010
Numero di farmaci alla dimissione, mediana [IQR]	10,0 [8,0–12,0]	9,0 [7,0–11,0]	0,038

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; ADL, Activities of Daily Living; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; SPMSQ, Short Portable Mental Status Questionnaire; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment-Short Form; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; CFS, Clinical Frailty Scale; SARC-F, Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls; 4AT, 4 A's Test; IQR, intervallo interquartile.

La Tabella 3 mostra le caratteristiche della valutazione multidimensionale geriatrica nei pazienti affetti e non affetti da FA. Da ciò è emerso che non sono presenti differenze statisticamente significative tra i pazienti con FA e quelli senza FA per quanto riguarda lo stato funzionale, cognitivo e nutrizionale. In particolare, i punteggi di ADL all'ingresso (4,0 vs 2,0; $p = 0,091$), IADL (1,0 vs 1,0; $p = 0,390$), SPMSQ (4,0 vs 5,0 errori; $p = 0,107$), Exton-Smith Scale (13,5 vs 12,0; $p = 0,396$), MNA Short Form (9,0 vs 8,0; $p = 0,198$), CIRS Severity Index (2,1 vs 2,0; $p = 0,197$), SARC-F (6,0 vs 7,0; $p = 0,427$) e 4AT massimo durante il ricovero (4,0 vs 4,0; $p = 0,440$) sono risultati sovrapponibili nei due gruppi.

I pazienti con FA presentavano un carico di comorbidità significativamente maggiore, evidenziato da un valore più elevato del CIRS Comorbidity Index rispetto ai pazienti senza FA (5,5 [4,0–6,8] vs 4,0 [3,0–6,0]; $p = 0,007$). Il gruppo con FA assumeva un numero significativamente maggiore di farmaci sia prima del ricovero (8,0 [6,0–10,0] vs 7,0 [5,0–9,0]; $p = 0,010$) sia alla dimissione (10,0 [8,0–12,0] vs 9,0 [7,0–11,0]; $p = 0,038$).

Per quanto riguarda la fragilità, i pazienti con FA presentavano un punteggio della Clinical Frailty Scale significativamente inferiore rispetto ai pazienti senza FA (6,0 [5,0–7,0] vs 7,0 [5,0–8,0]; $p = 0,023$), indicando un grado di fragilità globale lievemente inferiore.

Tabella 4. Esiti assistenziali e riospedalizzazioni nei pazienti stratificati per la presenza di FA

Variabile	Pazienti con diagnosi di FA (n=81)	Pazienti senza diagnosi di FA (n=159)	p-value
Durata ricovero (giorni), mediana [IQR]	11,0 [7,0–15,0]	10,0 [7,0–13,0]	0,127
Ricoveri/accessi PS nell'anno precedente, mediana [IQR]	2,0 [1,0–3,0]	1,0 [1,0–2,0]	0,281
Vive con figli o parenti, %	35,4	29,2	0,332
Vive con coniuge, %	37,2	42,9	0,406
Vive con badante, %	17,9	21,4	0,533
Vive in istituto, %	11,4	9,7	0,695
Vive solo, %	16,5	16,2	0,965
Assenza caregiver, %	6,1	7,9	1,000
Delirium intraospedaliero, %	43,2	35,3	0,235
Istituzionalizzato alla dimissione, %	14,8	14,0	0,867

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; IQR, intervallo interquantile.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative relativamente alla durata della degenza ospedaliera (11,0 vs 10,0 giorni; $p = 0,127$), al numero di ricoveri o accessi in Pronto Soccorso nell'anno precedente (2,0 vs 1,0; $p = 0,281$), né alle caratteristiche socioassistenziali, comprese le modalità di convivenza (con figli o parenti, coniuge, badante, istituzionalizzazione o vita in solitudine) e la presenza di un caregiver.

Gli esiti assistenziali considerati non differivano significativamente tra i due gruppi: l'incidenza di delirium intraospedaliero (43,2% vs 35,3%; $p = 0,235$) e la quota di pazienti istituzionalizzati alla dimissione (14,8% vs 14,0%; $p = 0,867$) risultavano sovrapponibili.

Tabella 5. Analisi multivariata sulla fragilità

Variabile	β	IC95%	p-value
FA	-0,70	-1,14 – -0,26	0,002
Età, per anno	0,05	0,02 – 0,08	<0,001
Sesso femminile	-0,18	-0,58 – 0,22	0,388
CIRS Comorbidity Index, per punto	0,27	0,16 – 0,39	<0,001
Scompenso cardiaco anamnestico	0,41	-0,12 – 0,95	0,129
Insufficienza renale anamnestica	-0,05	-0,48 – 0,37	0,799
Demenza	1,25	0,85 – 1,64	<0,001
Neoplasie attive	0,06	-0,63 – 0,75	0,866

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale.

Per identificare i fattori indipendentemente associati alla fragilità è stata eseguita un'analisi di regressione multivariata lineare utilizzando come variabile dipendente il punteggio della Clinical Frailty Scale. Nel modello abbiamo incluso la presenza di fibrillazione atriale e le variabili potenzialmente confondenti, quali età, sesso, CIRS Comorbidity Index; e alcune condizioni patologiche maggiori, ovvero scompenso cardiaco, insufficienza renale, demenza e neoplasie attive.

L'analisi, riportata in Tabella 5, ha mostrato che la presenza di FA era associata a un punteggio di fragilità inferiore ($\beta = -0,70$; IC95%: -1,14 – -0,26; $p = 0,002$), indicando che i pazienti con FA, a parità delle altre variabili considerate, presentavano un grado di fragilità globalmente minore rispetto ai pazienti senza FA.

L'età è risultata un determinante indipendente della fragilità: per ogni anno di incremento dell'età si è osservato un aumento significativo del punteggio di fragilità ($\beta = 0,05$; IC95%: 0,02–0,08; $p < 0,001$). Analogamente, un maggiore carico di comorbidità, misurato mediante il CIRS Comorbidity Index, si associava a un incremento della fragilità ($\beta = 0,27$ per punto; IC95%: 0,16–0,39; $p < 0,001$).

Tra le condizioni cliniche considerate, la demenza rappresentava il fattore maggiormente associato a un aumento della fragilità, con un incremento medio di 1,25 punti della Clinical Frailty Scale (IC95%: 0,85–1,64; $p < 0,001$).

Non sono emerse associazioni statisticamente significative tra fragilità e sesso femminile ($p = 0,388$), scompenso cardiaco anamnestico ($p = 0,129$), insufficienza renale anamnestica ($p = 0,799$) e neoplasie attive ($p = 0,866$).

Tabella 6. Motivi di ospedalizzazione

Variabile	Pazienti con diagnosi di FA (n=81)	Pazienti senza diagnosi di FA (n=159)	p-value
Scompenso cardiaco, n (%)	37/81 (45,7%)	26/146 (17,8%)	<0,001
Anemizzazione, n (%)	14/81 (17,3%)	19/147 (12,9%)	0,371
Infezioni respiratorie, n (%)	34/81 (42,0%)	51/147 (34,7%)	0,277
Insufficienza respiratoria, n (%)	33/81 (40,7%)	32/147 (21,8%)	0,002
IVU, n (%)	31/80 (38,8%)	57/147 (38,8%)	0,997
Altre infezioni, n (%)	11/81 (13,6%)	23/147 (15,6%)	0,675
Delirium, n (%)	40/81 (49,4%)	58/146 (39,7%)	0,159
Crisi epilettiche, n (%)	0/81 (0,0%)	8/147 (5,4%)	0,053
Decadimento psico-organico, n (%)	41/81 (50,6%)	77/147 (52,4%)	0,799
Ictus, n (%)	7/81 (8,6%)	10/147 (6,8%)	0,613
Frattura, n (%)	9/81 (11,1%)	18/147 (12,2%)	0,800
Insufficienza renale, n (%)	31/81 (38,3%)	49/146 (33,6%)	0,477
Disionie, n (%)	9/81 (11,1%)	16/147 (10,9%)	0,958
TVP, n (%)	1/81 (1,2%)	1/147 (0,7%)	1,000
Embolia polmonare, n (%)	2/81 (2,5%)	1/147 (0,7%)	0,288
Sincope, n (%)	2/81 (2,5%)	7/147 (4,8%)	0,497
IMA / myocardial injury / SCA, n (%)	2/81 (2,5%)	2/147 (1,4%)	0,617
Caduta, %	18,9	10,0	0,336

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; IVU, infezione delle vie urinarie; TVP, trombosi venosa profonda; IMA, infarto miocardico acuto; SCA, sindrome coronarica acuta.

La Tabella 6 mostra i motivi di ospedalizzazione relativi ai pazienti con e senza FA. L'analisi ha mostrato alcune differenze significative, in particolare, i pazienti con FA presentavano più frequentemente ricoveri per scompenso cardiaco rispetto ai pazienti senza FA (45,7% vs 17,8%; $p < 0,001$). Analogamente, l'insufficienza respiratoria risultava significativamente più rappresentata nel gruppo con FA (40,7% vs 21,8%; $p = 0,002$).

Per quanto riguarda gli altri motivi di ricovero, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi. La frequenza di anemizzazione (17,3% vs 12,9%; $p = 0,371$), infezioni respiratorie (42,0% vs 34,7%; $p = 0,277$), infezioni delle vie urinarie (38,8% vs 38,8%; $p = 0,997$), altre infezioni (13,6% vs 15,6%; $p = 0,675$), delirium (49,4% vs 39,7%; $p = 0,159$) e decadimento psico-organico (50,6% vs 52,4%; $p = 0,799$) risultava infatti sovrapponibile.

Non sono state osservate differenze significative per le diagnosi neurologiche e traumatiche, comprese ictus (8,6% vs 6,8%; $p = 0,613$), fratture (11,1% vs 12,2%; $p = 0,800$), disionie (11,1% vs 10,9%; $p = 0,958$), sincope (2,5% vs 4,8%; $p = 0,497$) e crisi epilettiche (0,0% vs 5,4%; $p = 0,053$).

Le condizioni tromboemboliche e cardiovascolari acute risultavano distribuite in modo simile nei due gruppi, senza differenze statisticamente significative per trombosi venosa profonda (1,2% vs 0,7%; $p = 1,000$), embolia polmonare (2,5% vs 0,7%; $p = 0,288$) e IMA/myocardial injury/sindrome coronarica acuta (2,5% vs 1,4%; $p = 0,617$). Non sono emerse differenze significative riguardo alla presenza di cadute (18,9% vs 10,0%; $p = 0,336$).

Tabella 7. Mortalità al follow-up a 6 e 12 mesi.

Outcome	Pazienti con diagnosi di FA (n=81)	Pazienti senza diagnosi di FA (n=159)	p-value
Mortalità entro 6 mesi dal ricovero, %	33,3	40,7	0,377
Mortalità entro 1 anno dal ricovero, %	47,9	47,5	0,961

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale

La Tabella 7 mostra l'andamento della mortalità durante il periodo di follow-up a 6 e 12 mesi eseguito nei due gruppi di pazienti. L'analisi non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i pazienti con FA e quelli senza FA. In particolare, la mortalità entro 6 mesi dal ricovero è risultata pari al 33,3% nei pazienti con FA e al 40,7% nei pazienti senza FA ($p = 0,377$).

Analogamente, la mortalità entro 1 anno dal ricovero è risultata pressoché sovrapponibile nei due gruppi, interessando il 47,9% dei pazienti con FA e il 47,5% dei pazienti senza FA ($p = 0,961$).

Anche dopo aggiustamento multivariato per età sesso, CFS, non sono emerse differenze significative. La mortalità a 6 mesi è risultata pari al 35,4% nel gruppo con FA e al 40,2% nel gruppo senza FA ($p = 0,569$), mentre la mortalità a 1 anno è stata del 47,9% e del 47,4%, rispettivamente ($p = 0,953$).

Tabella 8. Numero medio di ricoveri e accessi in PS

Outcome	Pazienti con diagnosi di FA (n=81)	Pazienti senza diagnosi di FA (n=159)	p-value
Numero medio di ricoveri entro 6 mesi, media $\pm$ ES	0,45 $\pm$ 0,79	0,41 $\pm$ 0,67	0,947
Numero medio di ricoveri entro 1 anno, media $\pm$ ES	0,66 $\pm$ 0,97	0,61 $\pm$ 1,01	0,692
Numero medio di accessi in PS entro 6 mesi, media $\pm$ ES	0,24 $\pm$ 0,62	0,30 $\pm$ 0,65	0,424
Numero medio di accessi in PS entro 1 anno, media $\pm$ ES	0,57 $\pm$ 0,88	0,64 $\pm$ 1,15	0,902

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; ES, errore standard; PS, pronto soccorso.

La Tabella 8 analizza il numero di ricoveri e di accessi al Pronto Soccorso durante il follow-up. L'analisi non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i pazienti con FA e quelli senza FA.

In particolare, il numero medio di ricoveri entro 6 mesi dalla dimissione è risultato sovrapponibile nei due gruppi (0,45 $\pm$ 0,79 nei pazienti con FA vs 0,41 $\pm$ 0,67 nei pazienti senza FA; $p = 0,947$). Analogamente, non sono emerse differenze nel numero medio di ricoveri entro 1 anno, pari a 0,66 $\pm$ 0,97 nel gruppo con FA e 0,61 $\pm$ 1,01 nel gruppo senza FA ($p = 0,692$).

Per quanto concerne gli accessi in Pronto Soccorso, i dati sono risultati comparabili tra i due gruppi. Il numero medio di accessi al PS entro 6 mesi è stato di 0,24 $\pm$ 0,62 nei pazienti con FA e di 0,30 $\pm$ 0,65 nei pazienti senza FA ($p = 0,424$). Il numero medio di accessi al PS entro 1 anno è risultato pari a 0,57 $\pm$ 0,88 nel gruppo con FA e a 0,64 $\pm$ 1,15 nel gruppo senza FA ($p = 0,902$).

Tabella 9. Mortalità a 6 mesi dall'ingresso in reparto Acuti di Geriatria

Variabile	OR	IC95%	p-value
FA	1,05	0,41–2,67	0,917
Età, per anno	0,98	0,92–1,04	0,518
Sesso femminile	2,11	0,92–4,81	0,076
Clinical Frailty Scale, per punto	2,55	1,70–3,82	<0,001
CIRS Comorbidity Index, per punto	1,33	1,02–1,73	0,032
Scompenso cardiaco anamnestico	1,35	0,50–3,63	0,552
Insufficienza renale anamnestica	1,10	0,47–2,59	0,819
Neoplasie attive	3,06	0,72–12,95	0,129

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale.

Per identificare i possibili fattori indipendentemente associati alla mortalità a 6 e 12 mesi dall'ingresso in reparto, è stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata. Nel modello sono state incluse la presenza di FA, l'età, il sesso, il grado di fragilità (misurato mediante Clinical Frailty Scale), il burden di comorbidità (valutato tramite CIRS Comorbidity Index) e alcune condizioni cliniche, quali scompenso cardiaco, insufficienza renale e neoplasie attive.

I risultati dell'analisi multivariata, esposti in Tabella 9, derivano da dati raccolti al follow up a 6 mesi. Essi hanno evidenziato che la FA non rappresentava un predittore indipendente di mortalità a 6 mesi, mostrando un OR pari a 1,05 (IC95% 0,41–2,67; $p = 0,917$). Analogamente, non sono emerse associazioni statisticamente significative per l'età (OR 0,98; IC95% 0,92–1,04; $p = 0,518$), per la presenza di scompenso cardiaco anamnestico (OR 1,35; IC95% 0,50–3,63; $p = 0,552$), insufficienza renale anamnestica (OR 1,10; IC95% 0,47–2,59; $p = 0,819$) o neoplasie attive (OR 3,06; IC95% 0,72–12,95; $p = 0,129$). Tra le variabili considerate, la Clinical Frailty Scale è risultata il principale determinante della mortalità a 6 mesi: per ogni incremento di un punto della suddetta scala di fragilità il rischio di morte aumentava di circa 2,5 volte (OR 2,55; IC95% 1,70–3,82; $p < 0,001$). Anche il CIRS Comorbidity Index si è confermato un fattore prognostico indipendente, con un incremento del rischio di mortalità del 33% per ogni punto aggiuntivo dell'indice (OR 1,33; IC95% 1,02–1,73; $p = 0,032$).

Tabella 10. Mortalità a 1 anno dall'ingresso in reparto Acuti di Geriatria

Variabile	OR	IC95%	p-value
FA	1,41	0,60–3,33	0,433
Età, per anno	0,99	0,93–1,05	0,685
Sesso femminile	0,80	0,38–1,69	0,557
Clinical Frailty Scale, per punto	1,69	1,27–2,25	<0,001
CIRS Comorbidity Index, per punto	1,43	1,13–1,80	0,003
Scompenso cardiaco anamnestico	1,71	0,66–4,40	0,267
Insufficienza renale anamnestica	1,16	0,53–2,56	0,707
Neoplasie attive	3,10	0,83–11,60	0,093

Abbreviazioni: FA, fibrillazione atriale; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale.

È stata eseguita l'analisi di regressione logistica multivariata anche basandosi su dati raccolti al follow up a 12 mesi.

Analogamente a quanto visto precedentemente nella Tabella 10, si evince che fra le variabili considerate, la Clinical Frailty Scale si è confermata un importante predittore indipendente di mortalità. In particolare, ogni incremento di un punto della scala di fragilità si associava a un aumento del rischio di morte del 69% (OR 1,69; IC95% 1,27–2,25; $p < 0,001$).

Anche il CIRS Comorbidity Index è risultato significativamente associato alla mortalità a lungo termine: per ogni punto aggiuntivo dell'indice di comorbidità il rischio di morte aumentava del 43% (OR 1,43; IC95% 1,13–1,80; $p = 0,003$).

Anche in questa valutazione la fibrillazione atriale non rappresentava un predittore indipendente di mortalità.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

I risultati confermano come la fibrillazione atriale sia strettamente associata all'invecchiamento e alla multimorbilità. L'età significativamente più elevata osservata nei pazienti con FA rispecchia quanto noto dagli studi di epidemiologia, che identifica l'età avanzata come il più importante fattore di rischio non modificabile per questa aritmia. Le ragioni di ciò sono dovuti a meccanismi di fibrosi e dilatazione atriale, degenerazione del sistema di conduzione, comorbidità e alterazioni autonome, che insieme contribuiscono a creare il substrato favorevole allo sviluppo dell'aritmia [52].

La maggiore prevalenza di scompenso cardiaco e di malattia vascolare periferica osservata nella nostra popolazione appare coerente con la fisiopatologia della FA, che condivide numerosi meccanismi patogenetici con le altre malattie cardiovascolari. In particolare, la FA influenza la contrazione atriale e il riempimento ventricolare, aumenta la frequenza di contrazione ventricolare, aumenta le pressioni in atrio e favorisce così la comparsa dello scompenso. Scompenso cardiaco e FA hanno inoltre un'associazione reciproca, perché ciascuna condizione favorisce la comparsa dell'altra [53]. Anche la AOCF è una condizione già nota per essere associata alla FA, le due patologie condividono infatti alcuni fattori di rischio predisponenti (come fumo, diabete, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, età avanzata) e si influenzano vicendevolmente in quanto entrambe espressione di patologia vascolare aterosclerotica, caratterizzata da disfunzione endoteliale, infiammazione cronica e rischio trombotico [54].

La presenza di un più elevato numero di farmaci assunti dai pazienti con FA in confronto a quelli senza FA (media di 8 vs 7 farmaci totali) riflette la maggiore complessità clinica di questa popolazione. La polifarmacoterapia (che viene definita come l'assunzione di cinque o più farmaci contemporaneamente) costituisce una caratteristica tipica della popolazione geriatrica con FA ed è il risultato della coesistenza di molteplici patologie croniche, in primis ipertensione, scompenso cardiaco e diabete. La FA stessa richiede inoltre il trattamento dedicato, basato su farmaci antitrombotici e farmaci per il rate e rhythm control.

I dati relativi alla terapia farmacologica mostrano che i pazienti non affetti da FA assumevano più frequentemente ACE-inibitori/sartani. Il maggior utilizzo di questi

farmaci inibitori dell'asse renina-angiotensina-aldosterone potrebbe riflettere differenti caratteristiche cliniche fra i due gruppi considerati. In particolare, così come già ipotizzato precedentemente, i pazienti con FA sembrano presentare maggiore complessità clinica, tanto da limitare o portare alla sospensione di ACE-inibitori/sartani, specialmente in quei soggetti affetti da insufficienza renale, scompenso cardiaco avanzato o rischio di ipotensione.

La stessa analisi riporta che i farmaci antiaggreganti sono di minor utilizzo nei pazienti affetti da FA. Questo può essere spiegato dal fatto che i pazienti con FA assumevano invece più anticoagulanti, essendo quest'ultima la terapia raccomandata dalle linee guida nella prevenzione del rischio tromboembolico. Per questo motivo, in questa tipologia di pazienti, l'antiaggregante viene sospeso o non prescritto, a meno di indicazioni concomitanti.

Le considerazioni sopra riportate, ricavate dalla Tabella 1 e Tabella 2, permettono di collocare il nostro studio in un contesto epidemiologico e demografico atteso, che combacia con quanto riportato dai principali dati clinici ed epidemiologici presenti in letteratura.

Proseguendo con l'analisi, i dati che emergono dalla Valutazione multidimensionale geriatrica mostrano che la FA non risulta associata a un peggioramento dello stato funzionale, cognitivo e sociale, in quanto i punteggi relativi alle varie scale utilizzate risultano sovrapponibili nelle due popolazioni. Questo suggerisce che la FA, quando vengono considerati pazienti geriatrici, non incide sul grado di autonomia della persona.

La Valutazione multidimensionale geriatrica è strettamente connessa al concetto di fragilità, e un dato particolarmente interessante mostra che la FA non determina automaticamente un maggior grado di fragilità nel paziente anziano. Specificamente, i pazienti affetti da FA risultano mediamente meno fragili: la motivazione potrebbe derivare dal fatto che questi pazienti sono già inseriti in un percorso di follow-up cardiologico, e lo stretto monitoraggio clinico può intercettare precocemente tutto ciò che potrebbe interferire con la stabilità funzionale del paziente. È importante dunque sottolineare che la presa in carico del paziente con FA non deve concentrarsi sulla gestione della mera aritmia, ma deve essere un'occasione di valutazione della salute globale.

Un ulteriore elemento da considerare è l'elevata percentuale di soggetti in terapia anticoagulante prima del ricovero, oltre l'80% dei pazienti con FA risultava infatti già in trattamento con anticoagulanti. Questo dato suggerisce che la maggior parte dei soggetti fosse già inserita in un percorso terapeutico appropriato e che il rischio legato alla FA fosse almeno in parte mitigato da una gestione clinica adeguata.

Il CIRS Comorbidity Index è risultato significativamente maggiore nei pazienti con FA. Questo dato va interpretato anche alla luce delle modalità di compilazione della scala: la presenza stessa di FA contribuisce ad aumentare il punteggio di comorbidità, in quanto rappresenta una patologia aggiuntiva da considerare nel conteggio complessivo.

Al contrario, il CIRS Severity Index non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi, suggerendo che i pazienti con FA presentavano un maggior numero di condizioni cliniche concomitanti, ma non una maggiore gravità media delle singole patologie.

L'analisi multivariata sui possibili predittori di fragilità ha evidenziato che la fibrillazione atriale non si associa a un incremento indipendente della fragilità; al contrario, dopo correzione per i principali fattori confondenti, la presenza di FA risultava associata a un punteggio di fragilità inferiore. Questo dato suggerisce che la FA, di per sé, non rappresenti un determinante diretto di maggiore fragilità nel paziente geriatrico. I fattori maggiormente associati a un più elevato grado di fragilità sono risultati invece l'età avanzata, il CIRS Comorbidity Index e la demenza. Con l'aumentare dell'età si riducono progressivamente le riserve fisiologiche e le capacità di adattamento dell'organismo, favorendo la vulnerabilità e la perdita di autonomia tipiche del paziente fragile. Analogamente, un maggiore carico di comorbidità contribuisce ad aumentare la complessità clinica e la polifarmacoterapia, riducendo ulteriormente la riserva funzionale dell'anziano. La demenza, infine, si conferma il fattore più fortemente associato alla fragilità, sottolineando il ruolo centrale della sfera cognitiva nella vulnerabilità globale del paziente geriatrico.

Un aspetto rilevante emerso dal presente studio è dato dall'assenza di un'associazione tra FA e mortalità a 6 e 12 mesi, sia nell'analisi grezza sia dopo aggiustamento per possibili fattori confondenti: nella popolazione in esame la FA non è un determinante prognostico di mortalità. Va tuttavia sottolineato che la mortalità durante i follow-up è comunque risulta elevata in entrambi i gruppi, a testimonianza della forte vulnerabilità della

popolazione analizzata. Alla luce di ciò, le analisi multivariate, dimostrano che i predittori indipendenti di mortalità a 6 e a 12 mesi sono il grado di fragilità e il carico di comorbidità, mentre la FA, in una popolazione di anziani, perde qualsiasi significato prognostico.

Nel presente studio, la fibrillazione atriale sembra rappresentare più un indicatore di complessità clinica piuttosto che una causa diretta di peggioramento della prognosi, e non determina una maggiore instabilità clinica rispetto a quella già conferita dalla fragilità e dalla multimorbilità. Questa conclusione è rafforzata anche dall'assenza di differenze nel numero di ricoveri e accessi al Pronto Soccorso durante il follow-up nei pazienti con e senza FA.

I dati suggeriscono che la presenza di FA non deve essere associata all'idea di prognosi sfavorevole nel paziente anziano fragile, e sebbene rimanga una condizione clinicamente rilevante e richieda una gestione dedicata, il suo impatto prognostico deve essere commisurato in un quadro di complessità geriatrica più ampio.

In secondo luogo, i risultati confermano il valore della valutazione multidimensionale geriatrica nella stratificazione prognostica dei pazienti anziani. Strumenti quali la Clinical Frailty Scale e l'indice di comorbidità CIRS sembrano fornire informazioni prognostiche più rilevanti rispetto alla sola presenza della FA.

Questi dati supportano un approccio centrato sulla persona piuttosto che sulla singola malattia: nei pazienti anziani e fragili, le decisioni terapeutiche dovrebbero essere guidate da una valutazione complessiva che consideri funzionalità, cognitivtà, fragilità, comorbidità e aspettativa di vita.

Un ulteriore aspetto di interesse riguarda il possibile ruolo protettivo di una gestione appropriata della FA: nella nostra coorte, l'elevata percentuale di pazienti anticoagulati potrebbe aver contribuito a ridurre il rischio di eventi avversi, attenuando l'impatto prognostico dell'aritmia.

LIMITI DELLO STUDIO

Nel presente studio sono presenti alcuni limiti che potrebbero influenzare l'interpretazione dei risultati.

In primo luogo, si tratta di uno studio monocentrico, che fa riferimento a una singola realtà clinica. Questo potrebbe limitare la possibilità di generalizzare i risultati ad altre popolazioni o contesti assistenziali.

Inoltre, il numero relativamente limitato di partecipanti potrebbe non garantire una potenza statistica sufficiente a rilevare differenze di modesta entità tra i gruppi analizzati.

Infine, il follow-up limitato a 6 e 12 mesi non permette di valutare eventuali differenze prognostiche che si sarebbero manifestate più a lungo termine.

CONCLUSIONI

In conclusione, nella popolazione di pazienti ricoverati in ambiente geriatrico analizzata nel presente studio, la fibrillazione atriale si associa a una maggiore complessità clinica, caratterizzata da età più avanzata, maggiore carico di comorbidità e maggiore polifarmacoterapia.

Tuttavia, la presenza della fibrillazione atriale, in quanto tale, non determina un aumento della fragilità e non risulta associata ad un aumento indipendente della mortalità a 6 e 12 mesi né a un incremento di ricoveri ospedalieri o accessi al Pronto Soccorso durante il follow-up a 6 e 12 mesi.

La prognosi di questi pazienti è principalmente definita dal grado di fragilità e dal carico globale di comorbidità.

I risultati ottenuti supportano l'importanza di un approccio geriatrico multidimensionale nella valutazione prognostica del paziente anziano con fibrillazione atriale, e suggeriscono che, in una popolazione adeguatamente trattata, l'impatto prognostico della FA possa risultare inferiore rispetto a quello esercitato dalla fragilità e dalla multimorbilità.

Bibliografia

- [1] Hung Calkins, Gordon F. Tomaselli, Fred Morady, Fibrillazione atriale: aspetti clinici, meccanismi e trattamento. In *Malattie del cuore di Braunwald*, 12 ed, Libby P., Bonow Robert O. , Mann Douglas L., Tomaselli G.F., Bhatt D.L., Solomon S.D., 2024
- [2] Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
- [3] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
- [4] Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-162. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8
- [5] Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):109-116. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.044
- [6] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220. Published 2014 Jun 16. doi:10.2147/CLEP.S47385
- [7] Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019;21(10):1468-1475. doi:10.1093/europace/euz141
- [8] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-988. doi:10.1161/01.str.22.8.983
- [9] Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(7):1535-1540. doi:10.1016/0735-1097(94)90652-1

- [10] Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med*. 1992;327(2):94-98.
doi:10.1056/NEJM199207093270206
- [11] Field TS, Weijs B, Curcio A, et al. Incident Atrial Fibrillation, Dementia and the Role of Anticoagulation: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119(6):981-991. doi:10.1055/s-0039-1683429
- [12] Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, et al. Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(25):e944-e963.
doi:10.1161/CIR.0000000000000740
- [13] Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33(2):137-143. doi:10.1097/JCN.0000000000000421
- [14] Healey JS, Parkash R, Pollak T, Tsang T, Dorian P; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: etiology and initial investigations. *Can J Cardiol*. 2011;27(1):31-37. doi:10.1016/j.cjca.2010.11.015
- [15] Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-972.
doi:10.1093/europace/eut395
- [16] Soliman EZ, Bhavne PD, Chen LY. Electrocardiographic Diagnosis of Atrial Arrhythmias. *JAMA*. 2019;322(7):688-689. doi:10.1001/jama.2019.10925
- [17] Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-1046.
doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
- [18] Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2019;123(12):2051-2057.
doi:10.1016/j.amjcard.2019.02.060
- [19] Amin A, Houmsse A, Ishola A, Tyler J, Houmsse M. The current approach of atrial fibrillation management. *Avicenna J Med*. 2016;6(1):8-16.
doi:10.4103/2231-0770.173580

- [20] Gurevitz OT, Ammash NM, Malouf JF, et al. Comparative efficacy of monophasic and biphasic waveforms for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am Heart J*. 2005;149(2):316-321. doi:10.1016/j.ahj.2004.07.007
- [21] Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart*. 2015;101(19):1526-1530. doi:10.1136/heartjnl-2015-307656
- [22] Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130(7):530-538. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421
- [23] Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD011814. Published 2016 Aug 22. doi:10.1002/14651858.CD011814.pub2
- [24] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-1373. doi:10.1056/NEJMoa1001337
- [25] Deng Y, Yamauchi K, Song P, Karako T. Frailty in older adults: A systematic review of risk factors and early intervention pathways. *Intractable Rare Dis Res*. 2025;14(2):93-108. doi:10.5582/irdr.2025.01026
- [26] Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433-441. Published 2014 Mar 19. doi:10.2147/CIA.S45300
- [27] Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):747-762. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.070
- [28] Rohrmann S. Epidemiology of Frailty in Older People. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1216:21-27. doi:10.1007/978-3-030-33330-0_3
- [29] O'Caoimh R, Sezgin D, O'Donovan MR, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing*. 2021;50(1):96-104. doi:10.1093/ageing/afaa219
- [30] Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, et al. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e198398. Published 2019 Aug 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8398

- [31] Pilotto A, Veronese N, Daragjati J, et al. Using the Multidimensional Prognostic Index to Predict Clinical Outcomes of Hospitalized Older Persons: A Prospective, Multicenter, International Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(10):1643-1649. doi:10.1093/gerona/gly239
- [32] Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2333-2341. doi:10.1001/archinte.162.20.2333
- [33] Barzilay JI, Blaum C, Moore T, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):635-641. doi:10.1001/archinte.167.7.635
- [34] Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):717-723. doi:10.1007/s12603-009-0203-x
- [35] Weiss CO, Hoenig HH, Varadhan R, Simonsick EM, Fried LP. Relationships of cardiac, pulmonary, and muscle reserves and frailty to exercise capacity in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(3):287-294. doi:10.1093/gerona/glp147
- [36] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
- [37] Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001;1:323-336. Published 2001 Aug 8. doi:10.1100/tsw.2001.58
- [38] Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102(3):919-925. doi:10.1152/japplphysiol.00627.2006
- [39] Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-495. doi:10.1503/cmaj.050051
- [40] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022

- [41] Pedone C, Costanzo L, Cesari M, Bandinelli S, Ferrucci L, Antonelli Incalzi R. Are Performance Measures Necessary to Predict Loss of Independence in Elderly People?. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(1):84-89. doi:10.1093/gerona/glv096
- [42] Bellettiere J, Lamonte MJ, Unkart J, et al. Short Physical Performance Battery and Incident Cardiovascular Events Among Older Women. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(14):e016845. doi:10.1161/JAHA.120.016845
- [43] Quiben MU, Hazuda HP. Factors Contributing to 50-ft Walking Speed and Observed Ethnic Differences in Older Community-Dwelling Mexican Americans and European Americans. *Phys Ther*. 2015;95(6):871-883. doi:10.2522/ptj.20140152
- [44] Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A, et al. Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals. *PloS One*. 2016;11(4):e0153583. doi:10.1371/journal.pone.0153583.
- [45] Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med*. 1985;78(1):77-81. doi:10.1016/0002-9343(85)90465-6
- [46] Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-M94. doi:10.1093/geronj/49.2.m85
- [47] Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-889. doi:10.1007/s12603-009-0246-z
- [48] Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):101-120. doi:10.1007/s00223-013-9758-y
- [49] Cooper R, Kuh D, Hardy R; Mortality Review Group; FALCon and HALCyon Study Teams. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4467. Published 2010 Sep 9. doi:10.1136/bmj.c4467

- [50] Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber RE, Navarrete Santos A. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem*. 2008;389(3):257-265. doi:10.1515/BC.2008.034
- [51] Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):747-762. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.070
- [52] Wang MF, Hou C, Jia F, Zhong CH, Xue C, Li JJ. Aging-associated atrial fibrillation: A comprehensive review focusing on the potential mechanisms. *Aging Cell*. 2024;23(10):e14309. doi:10.1111/acer.14309
- [53] Verhaert DVM, Brunner-La Rocca HP, van Veldhuisen DJ, Vernooij K. The bidirectional interaction between atrial fibrillation and heart failure: consequences for the management of both diseases. *Europace*. 2021;23(23 Suppl 2):ii40-ii45. doi:10.1093/europace/euaa368
- [54] Zhu J, Tan X, Zhou JZ. Peripheral artery disease and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(8):1050-1057. doi:10.1002/clc.23678

