

# COVID-19 e cuore

## Conoscenze attuali (poche) e sviluppi *day-by-day*

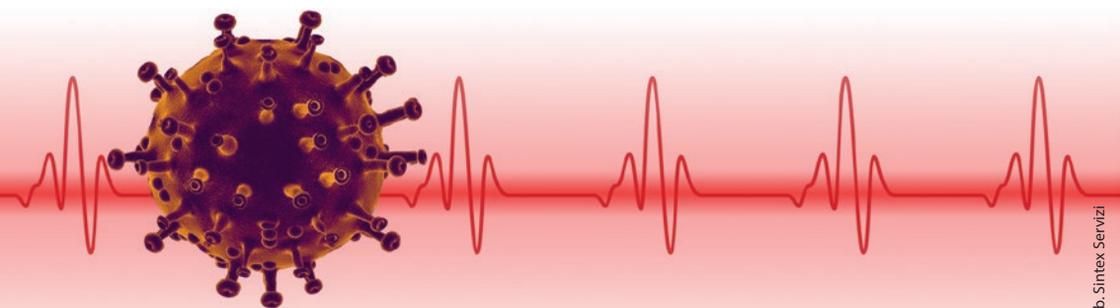
### Antonio Sacchetta

Dati preliminari suggeriscono che fattori di rischio cardiovascolare (CV) come ipertensione arteriosa, diabete, obesità e malattia cardiovascolare clinicamente evidente, ma in modo sorprendente non il fumo di sigaretta, erano comuni fra i pazienti ospedalizzati per COVID-19, e associati a maggiore mortalità durante la degenza. Le complicanze CV dell'infezione influenzale, compresa la miocardite, l'infarto miocardico acuto e la riacutizzazione dello scompenso cardiaco, sono state ben documentate durante epidemie precedenti e contribuiscono significativamente alla mortalità. Anche nel corso di malattia COVID-19 si sono avuti casi di miocardite e peggioramento della funzione cardiaca.

I biomarcatori di danno miocardico, quali la troponina, o di *stress* di parete, come il BNP o il NT-proBNP, erano spesso elevati nei pazienti con COVID-19. All'ingresso in ospedale dei pazienti, un loro livello alto o un loro incremento progressivo ha identificato i soggetti a maggior rischio di morte.

Il COVID-19 può causare danno miocardico acuto per ipossiemia e tachicardia in presenza di stenosi coronariche fisse (il c.d. disaccoppiamento fra disponibilità e richiesta di ossigenazione miocardica), oppure per danno microvascolare, ipertensione polmonare o trombosi dei vasi epicardici: sia la disfunzione miocardica che l'infezione da COVID-19 aumentano il rischio di trombosi.

Le malattie CV croniche possono diventare instabili nel corso di un'infezione virale come conseguenza dello squilibrio tra aumento delle richieste metaboliche e riserva cardiaca ridotta, per cui le placche coronariche si possono fissurare per il carico di infiammazione sistemica. Inoltre, ben conosciamo la tempesta citochinica tipica delle forme clinicamente più impegnative del COVID-19, per cui è stato suggerito l'uso vigoroso di farmaci stabilizzanti la placca, quali le statine, i beta-bloccanti e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) come strategia terapeutica. Gli effetti pro-trombotici dell'infiammazione sistemica aumentano il rischio della trombosi degli *stent* già applicati e devono essere



prese in considerazione la valutazione della funzione piastrinica e una terapia antiaggregante intensificata, in tutti quei pazienti che sono stati sottoposti a precedente rivascularizzazione coronarica.

Il beta-coronavirus all'origine del COVID-19, è stato identificato come SARS-CoV-2, esso si lega alle cellule che esprimono appropriati recettori virali, particolarmente gli ACE2. L'enzima di conversione dell'angiotensina tipo 2 è espresso anche nel cuore, spiegando uno stretto legame tra i coronavirus e il sistema cardiovascolare. Modelli murini e campioni autoptici umani dimostrano che il SARS-CoV può regolare verso il basso le vie dell'ACE2 miocardico e polmonare, mediando così l'infiammazione, l'edema polmonare e l'insufficienza respiratoria acuta.<sup>1</sup> Le citochine pro-infiammatorie sono regolate verso l'alto nei polmoni e negli altri organi dei pazienti affetti da SARS, e la sindrome da risposta infiammatoria sistemica fornisce un possibile meccanismo per lo scompenso multiorgano tipico dei casi più severi, a prognosi peggiore. L'aumento dell'attività infiammatoria e pro-coagulante sistemica può persistere nei sopravvissuti all'ospedalizzazione per polmonite acquisita in comunità ben oltre la normalizzazione degli indici di infezione. Lo sanno bene i colleghi

pneumologi, sia per la polmonite, ma anche per la riacutizzazione severa della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Tali effetti clinici sono stati associati a un rischio CV aumentato fino a 10 anni di *follow-up* ed è verosimile che i casi di infezione virale polmonare in corso di pandemia sperimenteranno conseguenze similmente avverse.

L'uso terapeutico degli steroidi aumenta ulteriormente la possibilità di eventi CV avversi. Comunque i dati finora in nostro possesso su *follow-up* a lungo termine dei sopravvissuti a epidemie di infezioni polmonari virali gravi sono scarsi. Il metabolismo lipidico è rimasto alterato fino a dodici anni dalla guarigione clinica in uno studio metabolomico di 25 sopravvissuti alla SARS, mentre anomalie cardiache osservate durante la degenza in ospedale in otto pazienti affetti da influenza H7N9 si sono normalizzate a un anno di *follow-up*. Inoltre, laddove il fenotipo sia virale, le caratteristiche cliniche di base, in particolare le comorbilità, la severità della malattia all'esordio e il trattamento immediato hanno impatto sulla sopravvivenza a breve termine, la prognosi a lungo termine dopo epidemie di infezioni virali respiratorie dipende parimenti dalle manifestazioni extrapolmonari, cardiache in particolare. Per meglio studiare tali rapporti, si è costituito

un gruppo europeo di scienziati clinici e non-clinici, l'EU-CardioRNA COST action: CA17129 ([www.cardiorna.eu](http://www.cardiorna.eu)).

Un'altra considerazione, più epidemiologica che microbiologica, ha disegnato i rapporti tra SARS-CoV-2 e apparato cardiovascolare riguardando l'impatto sulla presa in carico routinaria dei pazienti. All'inizio della pandemia, alcuni operatori sanitari, poiché positivi, o sospetti tali, all'infezione da COVID-19 non hanno lavorato, altri ancora sono stati psicologicamente sovrastati, nelle zone più colpite, dall'impatto della malattia sui loro pazienti e dalla paura di essere essi stessi veicolo di infezione per i loro familiari. Pertanto, alcuni operatori delle cardiologie sono stati impegnati nei reparti COVID. Si sono ridotte così le visite ai pazienti e moltissimi di questi, spaventati dal rischio infettivo nell'accesso in ospedale, hanno ritardato diagnostiche importanti già programmate e non sempre il grado di urgenza è stato lucidamente ponderato nella valutazione sia del dolore toracico sia dei disturbi neurologici acuti. Di fatto, sono aumentate le morti improvvise fuori dell'ospedale<sup>2</sup> e alcune sindromi coronariche acute, superate a domicilio, senza consultare nessun sanitario, sono diventate accessi successivi per cardiopatia scompensata. In alcuni ospedali sono stati rimandati interventi cardiocirurgici in elezione, con conseguenze negative per cardiopatie valvolari e non solo.

Vi è poi il problema dei farmaci, *in primis* clorochina e idrossiclorochina<sup>3</sup>, sui quali si è sviluppata una saga di pubblicazioni, spesso con piccoli numeri, tra timore di dare sostanze potenzialmente pericolose per il cuore ai dosaggi consigliati, specie se associate ad antibiotici quali i macrolidi che già hanno note criticità con la ripolarizzazione ventricolare cardiaca, specie in una parte, pur se



profoto8213

minoritaria della popolazione, in cui le alterazioni del QT sono già congenite<sup>4</sup>, a fronte di risultati non sicuri e provati.

E qui siamo all'ultimo punto: in questi mesi importanti riviste mediche, con elevato *impact factor*, hanno consentito la pubblicazione di studi non adeguatamente validati: da un lato questo era doveroso, per condividere al più presto nella comunità scientifica i risultati di osservazioni cliniche importanti, dall'altro questa rapidità di pubblicazione ha portato a una mole di dati spesso contraddittori. Ne è un esempio il ritiro, nelle stesse ore del 4 giugno, di due articoli già pubblicati su *Lancet* e *New England Journal of Medicine* di interesse cardiologico-COVID-19. Ma la storia non finisce qui...

## Bibliografia

- 1) MADJID M, SAFAVI-NAEINI P, SOLOMON SD, VARDENY O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
- 2) BALDI E, SECHI GM, MARE C, ET AL. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2010418.
- 3) GIUDICESSI JR, NOSEWORTHY PA, FRIEDMAN PA, ACKERMAN MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc* 2020;95:1213-21.
- 4) LAZZERINI PE, BOUTJDIR M, CAPECCHI PL. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation: mind the gap! *Circulation* 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.