

DOCUMENTO ANCE COVID19

Giuseppe Calcaterra, Giuseppina De Benedittis, Marco Di Franco, Andrea Spampinato, Giuseppe Trisolino

Un nuovo Coronavirus è stato recentemente identificato come l'agente causale della Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS CoV2), una grave forma di polmonite virale interstiziale bilaterale, e/o miocardite acuta e/o una vasculite trombofilica, associate ad elevata (5-10%) mortalità, a rapida diffusione mondiale. Per la prima volta nella storia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è stata dichiarata "emergenza globale" prima e dal 10 marzo scorso "pandemia" (1-5).

Come altri coronavirus umani causa di malattie del tratto respiratorio superiore negli uomini, anche il Coronavirus, causa della SARS (SARS-CoV1 e 2), è un virus ad RNA a singolo filamento di polarità positiva, con un genoma di 27-31 kb, il più grande per un virus ad RNA (5).

Per evitare confusione l'OMS ha definito questo nuovo virus COVID 19 e così troveremo sempre in letteratura e così per comodità ci dobbiamo esprimere.

Il virus riesce a penetrare nella cellula tramite il legame della sua proteina S di superficie (spike protein) ad alcuni recettori cellulari . Recenti risultati indicano la proteina ACE2, angiotensin-converting enzyme 2, come possibile recettore di membrana per il SARS-CoV. L'RNA genomico a polarità positiva viene inizialmente tradotto per produrre la polimerasi virale necessaria per la formazione dell'RNA a polarità negativa, utilizzato a sua volta come stampo per ogni singolo mRNA monocistronico. Le singole proteine virali e l'RNA genomico vengono successivamente assemblati nell'apparato del Golgi, quindi le particelle vengono trasportate alla superficie della cellula e rilasciate nell'ambiente extracellulare (5). L'attività della ricerca in questo ambito è mirata alla messa a punto di diagnostica molecolare rapida dei virus, all'individuazione di nuove strategie terapeutiche e bersagli molecolari da utilizzare sia per diagnosi differenziali che per terapie specifiche . Pertanto gli studi di patogenesi sono volti all'identificazione del tropismo virale, della modulazione della risposta immune sia innata che acquisita, all'efficacia di nuovi antivirali.

Nel Territorio l'infezione da Covid 19 sembra sia più diffusa di quanto accertato, anche perché tra il 70 e l'80% degli infetti hanno sintomi lievi, specie se bambini o adolescenti, confondibili con quelli delle comuni virosi invernali. Le donne si ammalano di meno, 1 per ogni 4 uomini e hanno una prognosi migliore (6). I cardiopatici, però, hanno un rischio più alto di contrarre l'infezione e anche una prognosi peggiore (mortalità 10,5% vs 5,8% dei non cardiopatici secondo l'Istituto Superiore di Sanità), perché possono sviluppare più frequentemente aritmie nel 17% dei casi e/o un danno cardiaco acuto nell'8% dei casi (secondario ad IMA, scompenso cardiaco acuto o miocardite acuta). (1,3)

Tra i fattori di rischio che aumentano la mortalità sono stati riconosciuti anche : il cancro (5,6%), l'ipertensione arteriosa (6%), le malattie respiratorie croniche (6,3%), il diabete mellito (7,3%) (1,).

Analisi condotte dall' ISS sui pazienti deceduti per COVID-19 hanno dimostrato che il 30.1% erano affetti da cardiopatia ischemica, l'11% aveva avuto un ictus ed il 22% una fibrillazione atriale, il 73.8% era affetto da ipertensione arteriosa.

I cardiopatici vanno informati della necessità di non esporsi in nessun modo al rischio di contagio, adottando il "distanziamento sociale" anche dai propri familiari, se necessario.

E' importante che seguano comportamenti capaci di mantenere il sistema immunitario efficiente, come mangiare sano, dormire il giusto numero di ore e gestire al meglio lo stress, ascoltando ad esempio la musica preferita, praticando yoga o meditazione.

L'infiammazione, causata dall'infezione a livello polmonare, provoca la produzione di grandi quantità di radicali liberi ed interleuchine che vengono immesse in circolo,

determinando un'inflammatione sistemica, che può destabilizzare placche aterosclerotiche, anche piccole, con conseguente aumento di infarti ed ictus (5,6).

I sintomi dell'infarto possono essere confusi con quelli della polmonite da COVID 19 e, quindi, l'IMA può essere sottodiagnosticato (1-4).

Nell'ultimo mese stiamo assistendo ad una netta riduzione dei ricoveri per SCA ma anche ad una sempre più frequente riluttanza dei pazienti non-COVID19 con TIA o SCA al ricovero ospedaliero per timore del contagio, con pericolosi ritardi nella diagnosi e nel trattamento.

Si possono verificare anche danni diretti sul miocardio e, quindi, miocarditi acute, in quanto il

Coronavirus sarebbe in grado di legarsi al recettore ACE2, espresso a livello cardiovascolare, grazie alla proteina "Spike" (6).

La scarsa capacità dei polmoni di diffondere l'ossigeno nel sangue, a causa della polmonite, determina un sovraccarico per il cuore, che può scompensarsi e/o andare in fibrillazione atriale (5,6).

Tra gli esami di laboratorio oltre a trombocitopenia e linfocitosi, si può registrare anche un aumento di LDH, troponina HS, CPK, D-dimero, ferritina sierica, IL-6 (Interleuchina-6) (6).

I cardiopatici possono essere esposti, inoltre, ad interazioni farmacologiche importanti, correlate alla terapia antivirale. In particolare le associazioni idrossiclorochina-azitromicina e lopinavir-rotonavir, cioè farmaci che bloccano la corrente I_{Kr} e che possono allungare significativamente l'intervallo QT, potrebbero favorire tachiaritmie ventricolari e causare morte cardiaca improvvisa. L'intervallo QTc andrebbe, perciò, attentamente monitorato nei pazienti sottoposti a tali terapie. (6-8).

E' da modulare, inoltre, la terapia statinica, che può frenare l'inflammatione sistemica, aiutare a stabilizzare ulteriormente le placche e prevenire la destabilizzazione della placca indotta dal virus, che può portare a SCA (3,6).

I farmaci anticoagulanti, specie i NAO, vanno controllati, in quanto il profilo coagulativo di questi pazienti può essere alterato con un aumento degli indici di coagulazione (4).

La somministrazione di liquidi per l'infezione virale deve essere effettuata con cautela e attentamente monitorata, per evitare la congestione (3).

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in merito al presunto effetto di terapie a base di medicinali anti-ipertensivi appartenenti alla classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori), o degli antagonisti del recettore per l'angiotensina II (sartani), sulla trasmissione e sull'evoluzione della malattia da coronavirus (Covid-19), ha precisato che ad oggi non esistono in merito evidenze scientifiche derivate da studi clinici o epidemiologici, ma solo ipotesi molecolari verificate con studi *in vitro*. Pertanto, in base alle conoscenze attuali, si ritiene opportuno raccomandare di non modificare la terapia in atto con anti-ipertensivi (qualunque sia la classe terapeutica) nei pazienti ipertesi ben controllati, in quanto esporre pazienti fragili a potenziali nuovi effetti collaterali o a un aumento di rischio di eventi avversi cardiovascolari non appare giustificato (3-9). Per le stesse motivazioni, rispetto all'ipotesi di utilizzare farmaci ACE-inibitori e sartani anche in persone sane a fini profilattici, è opportuno ricordare che tali farmaci vanno utilizzati esclusivamente per il trattamento delle patologie per le quali vi sia un'indicazione approvata e descritta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

Nonostante la riorganizzazione ospedaliera in tutte le regioni abbia trasformato molti letti di degenza in "letti-COVID", sono sempre più numerose le critiche al sistema Ospedale-Centrico, anche perchè in alcuni casi gli ospedali stessi sono diventati amplificatori della diffusione del virus. Per ridurre il carico e il rischio ospedaliero è stata proposta

un'organizzazione Territorio-Centrica (ARCA, FIMMG e SIMG) attraverso la gestione domiciliare precoce dei cardiopatici COVID 19, che punti sulla telemedicina, che assicuri il controllo dei parametri vitali e permetta l'inizio rapido e il monitoraggio di trattamenti farmacologici efficaci, senza mettere a rischio la salute del personale sanitario, data la grave carenza attuale e probabilmente anche futura dei dispositivi di protezione individuale (DPI).

L'ANCE (Cardiologia Italiana del Territorio), come le altre Società Scientifiche Cardiologiche, richiama l'attenzione su:

la necessità dell'utilizzo per tutti gli operatori sanitari dei dispositivi di protezione individuale, dato l'alto prezzo di vite umane pagato anche sul Territorio: mascherina, guanti e calzature impermeabili, visiera o occhiali, indumenti di protezione (es. camice impermeabile). Importante è anche lavarsi spesso le mani e decontaminare lo stetoscopio, l'elettrocardiografo, il cellulare, la tastiera del computer, il mouse. Gli involucri in latex da applicare alle sonde ecografiche offrono il vantaggio di una buona protezione contro tutti i patogeni ma non proteggono le manopole e l'ecografo. Poiché il virus COVID-19 viene trasmesso facilmente, gli operatori sanitari, non potendo mantenere la distanza minima di sicurezza, sono i più esposti al contagio, ne consegue la necessità di indossare i DPI per visitare, eseguire gli esami diagnostici e pulire gli strumenti in sicurezza. (10).

Tamponi/ Test sierologici rapidi specie ai sanitari ma anche a chi è a contatto con il pubblico (es. cassiere) o ai cardiopatici con sintomi sospetti, da effettuare con le dovute cautele.

Integrazione Territorio-Ospedale, attraverso l'implementazione di percorsi che comportino l'attento monitoraggio dei pazienti a domicilio, attraverso l'adozione di strumenti di telemedicina (es. programma CONTACT, braccialetto smart, indossato dal paziente a domicilio per la rilevazione della saturazione d'ossigeno, temperatura corporea, pressione arteriosa e frequenza cardiaca, dati trasmessi ad uno smartphone e inviate a controllo di un Team in remoto) per l'individuazione del momento più opportuno per il ricovero ospedaliero.

Inesistenza di dati certi sull'efficacia terapeutica di farmaci da soli o in combinazione. Sono in corso protocolli sperimentali ma bisogna attendere i risultati, che arriveranno presto.

La nostra Società Scientifica insieme alle altre Cardiologiche, Anestesiologiche, Infettivologiche, Pneumologiche ed Internistiche, attraverso l'elaborazione di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi, si impegna a fornire ai Cardiologi indicazioni univoche su ciò che è importante sapere e fare nella pratica clinica quotidiana, superando la frammentazione regionale della gestione dei cardiopatici, affetti da infezione COVID 19 nel territorio.

Bibliografia:

- 1) Cardiac Implications of Novel Coronavirus (COVID-19) ACC Clinical Bulletin American College of Cardiology 28/February 2020
- 2) Covid-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team. ACC Clinical Bulletin American College of Cardiology 06 March 2020

- 3) Guida Clinica Covid-19 per Cardiologi- Documento della SIC (Società Italiana di Cardiologia)
- 4) Guida Clinica Cardiovascolare per COVID 19 – ANMCO
- 5) Ying-Ying Zheng e coll; Covid-19 and cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- 6) Mohammad Madjid, MD, MS; Payam Safavi-Naeini, MD; Scott D. Solomon, MD; Orly Vardeny, PharmD. Potential effect of coronaviruses on the Cardiovascular System- A review JAMA Cardiol. doi10.1001/jamacardio.2020.1286 Published online March 27, 2020
- 7) John R. Giudicessi, MD, PhD^{1,3}, Peter A. Noseworthy, MD³, Paul A. Friedman, MD³, and Michael J. Ackerman, MD, PhD²⁻⁴. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clinic Proceedings 25/03/2020
- 8) Interazioni farmacologiche per COVID 19 ed intervallo QT. Documento della SIC (Società Italiana di Cardiologia). Prof. Ciro Indolfi e Prof. Peter J Schwartz 27 Marzo 2020
- 9) Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers
- 10) Documento ad uso degli operatori di ecografia cardiovascolare per COVID-19 15/03/2020 redatto a cura del Consiglio Direttivo SIECVI