

## DANNO CARDIACO E MORTALITÀ NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI CON COVID-19 A WUHAN, CINA

*Giuseppe Trisolino, Specialista in Cardiologia - Segretario Regionale ANCE, Emilia-Romagna*

Prove crescenti confermano la presenza di lesioni cardiache in pazienti affetti da COVID-19 (COroNaVirus Disease 19). In uno studio recente viene riportato la presenza di danno miocardico acuto associato al COVID-19 nel 12% dei pazienti, manifestandosi come un declino della frazione di eiezione ed elevazione della troponina I. <sup>(1)</sup> Per analizzare la correlazione tra infezione da COVID-19, danno miocardico e mortalità, un gruppo di ricercatori ha condotto uno studio retrospettivo <sup>(2)</sup> analizzando i dati di 416 pazienti ricoverati con COVID-19 dal gennaio al febbraio 2020 presso l'ospedale di Renmin dell'Università di Wuhan, Cina. Il danno cardiaco era definito dai livelli ematici di biomarcatori cardiaci (hs-TNI) al di sopra del limite di riferimento superiore del 99 ° percentile, indipendentemente da nuove anomalie elettrocardiografiche e ecocardiografiche. L'età mediana dei pazienti in studio era di 64 anni (intervallo, 21-95 anni) e 50,7% erano donne. I sintomi comuni includevano febbre (80,3%), tosse (34,6%) e "respiro corto" (28,1%). Nel 19,7% dei pazienti analizzati è stato documentato un danno cardiaco. Rispetto ai pazienti senza danno cardiaco (80,3 %), questi pazienti erano più anziani (età mediana, 74 vs 60 anni;  $P < .001$ ) e avevano più comorbidità quali ipertensione (59,8%) e diabete mellito (14,4%), malattia coronarica (10,6%), malattia cerebrovascolare (5,3%) insufficienza cardiaca cronica (4,1%) e insufficienza renale cronica (3,4 %). I pazienti con danno cardiaco rispetto ai pazienti senza danno cardiaco mostravano, durante il ricovero, l'aumento dei leucociti, proteina C reattiva, Peptide natriuretico di tipo N pro terminale B (NT-proBNP), procalcitonina, CK-MB, mioemoglobina, hs-TNI, AST, creatinina. Le complicanze erano più comuni nei pazienti con danno cardiaco rispetto a quelli senza danno cardiaco includevano la sindrome da distress respiratorio acuto-ARDS (58,5% vs 14,7%;  $P < .001$ ), il danno renale acuto (8,5% vs 0,3%;  $P < .001$ ), i disturbi elettrolitici (15,9% vs 5,1%;  $P = .003$ ), l'ipoproteinemia (13,4% vs 4,8%;  $P = 0,01$ ) e disturbi della coagulazione (7,3% vs 1,8%;  $P = .02$ ). Una percentuale maggiore di pazienti con danno cardiaco ha richiesto la ventilazione meccanica non invasiva (46,3% vs 3,9%;  $P < .001$ ) o la ventilazione meccanica invasiva (22,0% vs 4,2%;  $P < .001$ ) rispetto a quelli senza danno cardiaco. La mortalità intraospedaliera è risultata significativamente più alta nei pazienti con danno cardiaco rispetto a quelli senza danno cardiaco (51,2% vs 4,5%;  $P < .001$ ). Dopo aggiustamento per età, malattie cardio-cerebrovascolari preesistenti, diabete mellito, BPCO, insufficienza renale, cancro, ARDS, NT-proBNP, si era documentato un rischio significativamente maggiore di morte nei pazienti con danno cardiaco rispetto a quelli senza danno cardiaco (HR 4,26 [IC 95%, 1,92-9,49]). Nel follow-up post dimissione, nei pazienti con danno cardiaco, solo il 26,8% era stato sottoposto al controllo dell'elettrocardiogramma e 14 su 22 ECG (63,6%) sono stati eseguiti durante il periodo di aumento dei biomarcatori cardiaci. Sono risultati anormali con aspetti compatibili con ischemia miocardica, come depressione e inversione dell'onda T, depressione del segmento ST e presenza di onde Q. In definitiva, il presente studio dimostra l'associazione statisticamente significativa tra danno cardiaco (19,7%) e mortalità nei pazienti con COVID-19. Tuttavia, il meccanismo del danno cardiaco nei pazienti COVID-19 rimane incerto. Studi recenti hanno documentato la forte affinità di legame dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), altamente espresso nel cuore, con la proteina Spike di SARS-CoV-

2. <sup>(3)</sup> Appare, pertanto, razionale ipotizzare che il danno cardiaco indotto da COVID-19 possa essere mediato dall'ACE2. Tuttavia, un recente studio anatomopatologico ha trovato scarsi infiltrati infiammatori mononucleari interstiziali nel tessuto cardiaco senza sostanziale danno miocardico in un paziente con COVID-19, <sup>(4)</sup> suggerendo che COVID-19 potrebbe non compromettere direttamente il cuore. Uno studio precedente aveva ipotizzato che la compromissione ventricolare sinistra diastolica subclinica reversibile sembrava essere condizione comune nell'infezione acuta da SARS, anche tra quelli senza patologia cardiaca di base, suggerendo che la disfunzione ventricolare sinistra nella fase acuta potrebbe essere attribuibile alla sindrome della tempesta di citochine. <sup>(5)</sup> L'attivazione o il rilascio di citochine infiammatorie può portare all'apoptosi o alla necrosi delle cellule del miocardio. Nel presente studio, <sup>(2)</sup> gli autori hanno verificato che i marcatori di risposta infiammatoria, come la proteina C reattiva, la procalcitonina e i leucociti, erano significativamente aumentati tra i pazienti che soffrivano di lesioni cardiache. E' noto, inoltre, come risposte infiammatorie acute possono determinare ischemia miocardica in presenza di malattie cardiovascolari preesistenti. Anche la disfunzione endoteliale con l'aumento della attività procoagulante, può contribuire alla formazione di un trombo occlusivo su una placca coronarica rotta. <sup>(6)</sup> Appare, inoltre, razionale presumere che pazienti con malattie cardiovascolari pregresse, se affetti di polmonite grave, possano sviluppare ischemia o disfunzione cardiaca con successivo deterioramento emodinamico. Gli autori concludono che il danno cardiaco è una condizione comune tra i pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 ed è associato a un rischio più elevato di mortalità intraospedaliera. Sebbene l'esatto meccanismo del danno cardiaco debba essere ulteriormente esplorato, i risultati presentati in questo studio evidenziano la necessità di considerare con attenzione questa complicazione nella gestione di COVID-19.

- (1) Wang D, Hu B, Hu C, et al. *Caratteristiche cliniche di 138 pazienti ospedalizzati con 2019 nuova polmonite infetta da coronavirus a Wuhan, in Cina. JAMA . Pubblicato online il 7 febbraio 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.1585*
- (2) Shaobo Shi, et al *Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China . JAMA Cardiol. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950*
- (3) Xin Z, Ke C, Zou J, et al. *The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. Front Med. Published online February 8, 2020.*
- (4) Xu Z. et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. Published online February 18, 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X*
- (5) Li SS. et al. *Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. Circulation. 2003;108(15):1798-1803. doi:10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32*
- (6) Corrales-Medina VF et al. *Acute pneumonia and the cardiovascular system. Lancet. 2013;381(9865):496-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)61266-5*