IINFEZIONE DA SARS-CoV-2 E ALLUNGAMENTO DEL QTc

*Giuseppe Trisolino – Spec. in Cardiologia, Segretario Regionale ANCE Emilia Romagna*

L'infiammazione sistemica è una potenziale causa di allungamento del QTc attraverso cambiamenti mediati dalle citochine nei canali ionici dei cardiomiociti. Anche alcuni virus specifici (HIV, HCV, West Nile), con effetti mediati dalle citochine sull'espressione del canale del potassio, determinano il prolungamento dell'intervallo QTc, tanto da assumere la definizione di “canalopatie virali”. Nei pazienti affetti da COVID -19 si verifica una vera tempesta di citochine e alcuni studi hanno mostrato che la morte per COVID-19 per tutte le cause era associata a un QTc prolungato, direttamente associato a marcatori immuno-infiammatori elevati. Poche analisi hanno confrontato intervalli QTc tra pazienti con e senza COVID-19. Un gruppo di ricercatori della Columbia University hanno valutato, su pazienti con COVID e senza COVID, l'intervallo QTc (utilizzando le formule di Bazett e Fridericia) al basale e a distanza di 5 giorni e le conseguenti variazioni. Lo studio, osservazionale, retrospettivo, ha incluso oltre 900 pazienti (58% maschi), di età ≥ a18 anni. Durante la fase iniziale della pandemia, ancora prima della conferma diagnostica di infezione da SARS-CoV-2, i pazienti sono stati spesso trattati inizialmente con idrossiclorochina e/o azitromicina, farmaci che bloccano il canale del potassio hERG/Kv11.1 codificato dal gene KCNH2, con un potenziale effetto di prolungamento dell’intervallo QT. Il trattamento empirico, precoce con i due farmaci ha consentito ai ricercatori di includere nello studio pazienti sottoposti a tale terapia, sia del gruppo COVID positivo che in quello COVID negativo. Dei 965 pazienti inclusi nello studio, il 76% erano risultati affetti da COVID e il 24% no. E’ stato valutato il prolungamento del QTc rispetto al basale analizzando i pazienti per gruppo di trattamento: idrossiclorochina con azitromicina, solo idrossiclorochina, solo azitromicina e né idrossiclorochina né azitromicina. Diabete, ipertensione e insufficienza renale erano comorbidità comunemente presenti in entrambi i gruppi, sebbene l’ipertensione fosse più prevalente nei soggetti senza infezione da COVID. I risultati della analisi ha mostrato che al giorno 2, i pazienti con COVID presentavano un prolungamento del QTc medio significativamente maggiore rispetto al basale nei pazienti senza COVID (448,83 [95% CI, 440,53-457,13] millisecondi (ms) vs 424,1 [95% CI, 409,41-437,78] ms; differenza media 24,73; p <0,001). I pazienti con infezione da COVID mostravano un prolungamento, rispetto al basale, del QTc medio statisticamente significativo di 17,40 ms (p <0,001), mentre i pazienti senza COVID avevano un aumento del QTc solo di 0,11 ms (p =.99). all’analisi multivariata dal giorno 0 al giorno 2. Indipendentemente dalla positività o meno al COVID, si associavano ad un significativo prolungamento del QTc rispetto al valore di base la presenza di disfunzione renale grave (+12,2 ms), l’età ≥ 80 anni (+11.91 ms), l’incremento di LDH (+ 5.31 ms) e la troponina ad alta sensibilità (+ 5.31 ms). Al giorno 5, si documentava, ancora, un aumento significativo del QTc, rispetto al basale, nei pazienti con COVID rispetto a quelli senza infezione da COVID (QTc medio 450,45 [95% CI, da 441,6 a 459,3] ms vs 423,13 [95% CI, da 403,25 a 443,01 ] ms; differenza media, 27,32 ms; (p = 0,02) Anche al quinto giorno i pazienti con COVID-19 presentavano un prolungamento del QTc medio statisticamente significativo di 20,81 ms (p  <0,001), mentre i pazienti senza COVID mostravano una diminuzione media non significativa del QTc di 2,01 ms; p = .93). Il trattamento con idrossiclorochina e/o azitromicina, indipendentemente dalla positività o meno al COVID, si associava ad un significativo prolungamento del QTc rispetto al valore basale. Nel dettaglio, l’associazione idrossiclorochina e azitromicina incrementava il QTc del +11 ms, (p = 0.01), l’idrossiclorochina da sola del + 9.7 ms, (p = 0.04), l’azitromicina da sola del + 15.9 ms. (p =0.03). Anche al quinto giorno l’analisi dell’ECG mostrava analoghi risultati, con la differenza che il prolungamento maggiore del QTc si osservava nei soggetti in terapia combinata, come era prevedibile, con idrossiclorochina e azitromicina. Da segnalare che il 25% dei pazienti con COVID-19 che non avevano ricevuto nessuno dei due farmaci aveva ancora un intervallo QTc di 500 ms o superiore. In conclusione, l'infezione da COVID-19 è stata associata in modo indipendente ad un aumento dell'intervallo QTc rispetto al basale e i pazienti con livelli di troponina e LDH elevati o grave danno renale, hanno avuto il prolungamento più marcato dell'intervallo QTc. Durante il ricovero un solo paziente con infezione da COVID, trattato con azitromicina, aveva sviluppato Torsione di Punta (QTc di 528 mc) nel contesto di insufficienza respiratoria ipossiemica. Quanto l’allungamento del QTc dovuto all’infezione da SARS-CoV-2 possa contribuire alla mortalità non è ancora noto, tuttavia è intuitiva l’importanza di controllare in maniera seriata il QTc nei pazienti affetti da COVID, soprattutto in presenza di insufficienza renale, valori elevati di troponina, di età > 80 anni o in trattamento con clorochina o azitromicina.

Riferimenti bibliografici

1- Lazzerini PE﻿, Acampa M﻿. et al. Cardiac arrest risk during acute infections: systemic inflammation directly prolongs QTc interval via cytokine-mediated effects on potassium channel expression. ﻿Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;13(8):e008627,

2) Nordin C﻿, Kohli A﻿. et al Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients. ﻿ J Electrocardiol. 2006;39(2):199-205.

3) Lazzerini PE﻿, Boutjdir M﻿. et al. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! ﻿ Circulation. 2020;142(1):7-9.

4) Farré N﻿, Mojón D. et al. Prolonged QT interval in SARS-CoV-2 infection: prevalence and prognosis. ﻿ J Clin Med. 2020;9(9):9.

5) Rubin GA, Desai AD, Chai Z et al. Cardiac corrected QT interval changes among patients treated for COVID-19 infection during the early phase of the pandemic. JAMA Network Open 2021; 4 (4): e216842