

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

COVID-19 e malattie cardiovascolari

Ferdinando De Negri

**Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci,
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana**



Comitato Scientifico

Ferdinando De Negri
Medicina Interna

Pier Carlo Salari
Pediatria

Massimo Mari
Psichiatria

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinimedica.it

Divisione Pacini Editore Medicina
Andrea Tognelli - Medical Projects and Publishing Director
Tel. 050 3130255 - atognelli@pacinieditore.it
Fabio Poponcini - Sales Manager
Tel. 050 3130218 - fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato - Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 - acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori - Advertising and New Media Manager
Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it

Lucia Castelli - Redazione
Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacinieditore.it

Massimo Arcidiacono - Grafica e impaginazione
Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacinieditore.it

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa



OPEN ACCESS

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998. Quaderni di Medicina e Chirurgia 2020, Edizione Speciale. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>.

Edizione digitale Novembre 2020.

Introduzione

Per la rapida diffusione in tutto il mondo del virus SARS-CoV-2 (coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave), la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è stata dichiarata pandemia dall'Organizzazione mondiale della sanità l'11 marzo 2020. È fondamentale che gli operatori sanitari e i ricercatori di tutte le discipline siano consapevoli del possibile impatto che questa malattia può avere nei rispettivi campi e sulla comunità medica in generale. Per quanto riguarda l'ambito cardiovascolare, si possono distinguere effetti diretti e indiretti del COVID-19.

Effetti diretti:

- 1) l'infezione da COVID-19 può influenzare direttamente la malattia cardiovascolare (CVD);
- 2) la CVD preesistente può predisporre all'infezione da COVID-19;
- 3) i pazienti con CVD che vengono infettati dal virus hanno un rischio elevato di esiti avversi e l'infezione stessa è associata a complicanze cardiologiche.

Effetti indiretti:

- 1) il gran numero di persone infette che vengono ricoverate o comunque richiedono cure possono influire sull'erogazione ottimale del trattamento ai pazienti con patologie cardiovascolari acute;
- 2) le terapie per COVID-19 possono avere effetti avversi sul sistema cardiovascolare;
- 3) il personale sanitario che fornisce cure cardiologiche è a rischio di sviluppare la malattia o di costituire un vettore dell'infezione.

Fisiopatologia

In maniera simile ad altri coronavirus, SARS-CoV-2 utilizza l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) per entrare nelle cellule, legandosi ad esso tramite la proteina spike. Dopo il legame con ACE2, SARS-CoV-2 entra nelle cellule tramite endocitosi mediata da recettori in un modo simile al virus dell'immunodeficienza umana. ACE2 è una proteina di membrana altamente espressa a livello del polmone, degli enterociti e del cuore ed è responsabile della conversione dell'angiotensina II ad angiotensina-(1-7), un peptide vasodilatatore con un possibile ruolo nella protezione polmonare. Dopo il legame ad ACE2 della proteina spike SARS-CoV-2, si verifica una successiva downregulation di ACE2, che porta a una riduzione dell'angiotensina-(1-7) e innesca un danno polmonare acuto, contribuendo alla patogenicità virale.

Danno acuto da COVID-19 sul sistema cardiovascolare

- 1) Lesione miocardica diretta: il legame di SARS-CoV-2 con ACE2 può provocare un'alterazione delle vie di

trasmissione del segnale ACE2, con conseguenti lesioni miocardiche e polmonari acute. Il danno miocardico è rilevato da un aumento dei livelli di troponina e può essere causato da ischemia miocardica o da un evento non ischemico, compresa la miocardite.

- 2) Infiammazione sistemica: le forme più gravi di COVID-19 sono caratterizzate da una risposta infiammatoria sistemica acuta e da una "tempesta citochinica", che possono provocare lesioni a più organi con conseguente insufficienza multiorgano. Gli studi hanno dimostrato la presenza di elevati livelli circolanti di citochine proinfiammatorie in pazienti con forme gravi di COVID-19.
- 3) Alterato rapporto domanda-offerta di ossigeno a livello del miocardio: l'aumento della domanda cardiometabolica associata all'infezione sistemica, insieme all'ipossiemia causata dalla malattia respiratoria acuta, può compromettere il rapporto tra domanda e offerta di ossigeno a livello del miocardio e determinare lesioni miocardiche acute.
- 4) Rottura della placca e trombosi coronarica: l'infiammazione sistemica, l'attivazione adrenergica e l'aumento dello *shear stress* dovuto all'incremento del flusso sanguigno coronarico possono determinare la rottura della placca con conseguente infarto miocardico acuto. Lo stato protrombotico (attivazione endoteliale, delle cellule muscolari lisce e dei macrofagi; espressione del fattore tissutale nella placca ateromatosa; attivazione piastrinica) determinato dall'infiammazione sistemica aumenta ulteriormente il rischio.
- 5) Squilibri elettrolitici: possono verificarsi in qualsiasi malattia sistemica critica e precipitare aritmie, specialmente in pazienti con disturbo cardiaco sottostante. Il rischio maggiore è quello dell'insorgenza di ipopotassiemia nel COVID-19, a causa dell'interazione di SARS-CoV-2 con il sistema renina-angiotensina-aldosterone: l'ipokaliemia aumenta la vulnerabilità a varie tachiaritmie.

Malattia cardiovascolare come fattore predisponente dell'infezione da COVID-19

I pazienti con una cardiopatia sottostante sono tra le persone a più alto rischio di sviluppare forme gravi di malattia, inclusa la morte. Una meta-analisi comprendente 1527 pazienti cinesi con COVID-19 ha riportato una prevalenza di ipertensione, diabete e malattie cardiache e cerebrovascolari pari rispettivamente a 17,1%, 9,7% e 16,4%. Il carico di comorbidità è stato associato alla gravità dell'infezione da COVID-19 e alla necessità di ricovero in terapia intensiva. Sebbene il tasso complessivo di mortalità tra 44.672 casi di COVID-19 confermati da

Wuhan fosse del 2,3%, sono stati osservati tassi più elevati in pazienti con malattie cardiovascolari preesistenti (10,5%), diabete (7,3%) e ipertensione (6%). I dati provenienti dall'Italia hanno confermato un aumento dei tassi di mortalità nei pazienti con comorbidità, in particolare negli anziani con condizioni cardiovascolari preesistenti: l'ipertensione era presente nel 70%, il diabete nel 32%, la cardiopatia ischemica nel 28%, la fibrillazione atriale nel 23%, l'insufficienza renale cronica nel 23%, la malattia polmonare cronica nel 18%, lo scompenso cardiaco nel 16% e l'ictus nell'11% dei pazienti.

I soggetti con malattie cardiovascolari sono generalmente adulti più anziani. La quiescenza immunologica correlata all'invecchiamento può predisporre a più elevate percentuali di infezione grave negli anziani. Inoltre, il diabete e la dislipidemia – altamente prevalenti in questo sottogruppo di pazienti – rappresentano anche marcatori di alterata regolazione immunologica e hanno un impatto sulla suscettibilità e sugli esiti dell'infezione da COVID-19. Come riportato in precedenza per altre infezioni virali, in particolare l'influenza, COVID-19 potrebbe aumentare il rischio di eventi cardiovascolari avversi e indurre un'esacerbazione acuta di condizioni croniche come la cardiopatia ischemica o lo scompenso cardiaco cronico.

Farmaci cardiovascolari e rischio di infezione

È stato ipotizzato che i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o malattie cardiovascolari siano colpiti in modo sproporzionato da COVID-19 perché farmaci ampiamente utilizzati come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) aumenterebbero la suscettibilità alle infezioni da SARS-CoV -2 e la replicazione virale.

Il virus SARS-CoV-2 sembra non solo entrare inizialmente nelle cellule attraverso ACE2, ma anche successivamente ridurre l'espressione di ACE2 in modo tale che l'enzima non sia in grado di esercitare effetti protettivi negli organi. La *down-regulation* dell'attività di ACE2 nei polmoni facilita l'infiltrazione iniziale dei neutrofilii in risposta all'endotossina batterica e può provocare un accumulo di angiotensina II e l'attivazione locale del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).

La disregolazione di ACE2 può teoricamente anche attenuare la protezione cardiaca nel contesto di un coinvolgimento miocardico e di un'alterata emodinamica polmonare nel COVID-19. Gli ACEi e gli ARB sono noti per indurre l'espressione di ACE2: da un lato promuoverebbero l'infezione da SARS-CoV-2, dall'altro attiverebbero l'asse del recettore ACE2/angiotensina 1-7/Mas, che esercita benefici effetti antiipertrofici, antifibrotici, antiossidanti e vasodilatatori in diversi tessuti. Precedenti studi, eseguiti

prima dello scoppio della pandemia SARS-CoV-2, hanno dimostrato che gli ACEi e gli ARB hanno effetti immunomodulatori significativi e proteggono dal danno polmonare acuto bloccando la classica via ACE. Attualmente non è ancora chiaro se gli effetti sull'espressione di ACE2 siano uniformi tra le diverse classi di farmaci che agiscono sul RAAS (ad esempio, ACEi o ARB), e anche in risposta a diversi farmaci della stessa classe. Inoltre, attualmente non vi sono dati sperimentali o clinici che dimostrano risultati positivi o negativi con l'uso di ACEi, ARB o altri antagonisti RAAS nei pazienti COVID-19. Per questo motivo, l'*European Society of Cardiology* (ESC), l'*Heart Failure Society of America*, l'*American College of Cardiology* e l'*American Heart Association* hanno raccomandato di continuare ad usare gli antagonisti RAAS per quei pazienti nei quali essi sono attualmente prescritti. Nel caso in cui ai pazienti con malattia cardiovascolare venga diagnosticato il COVID-19, devono essere prese decisioni terapeutiche personalizzate in base allo stato emodinamico e alla presentazione clinica di ciascun paziente.

Terapie per il COVID-19 e malattia cardiovascolare

Diversi farmaci utilizzati nella terapia del COVID-19 possono interagire con il sistema cardiovascolare e con i farmaci cardiovascolari.

Idrossiclorochina

Nella terapia con idrossiclorochina si raccomanda il monitoraggio dell'ECG per controllare eventuali aritmie cardiache, compreso il prolungamento dell'intervallo QT, la torsione di punta e il blocco atrioventricolare. Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione del farmaco con un QTc > 0,500 ms o un aumento del QTc > 0,60 ms e si consiglia cautela se viene utilizzato insieme ad altre terapie che prolungano il QTc, in particolare gli antiaritmici. Inoltre l'idrossiclorochina inibisce il CYP2D6 e può quindi aumentare l'esposizione ai beta-bloccanti e il rischio di bradicardia, prolungamento dell'intervallo PR e blocco atrioventricolare.

Remdesivir

Nel complesso, il remdesivir è generalmente ben tollerato, ma è stata osservata un'epatotossicità autolimitante. È possibile anche la nefrotossicità. Al momento sono disponibili informazioni limitate riguardo alle possibili interazioni con altri farmaci.

Inibitori dell'interleuchina-6 (tocilizumab)

I pazienti con infezione severa possono progredire ad una grave insufficienza respiratoria a causa di un'ARDS mediata da una catastrofica cascata infiammatoria. Le prime

osservazioni hanno portato all'uso di tocilizumab, un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6R). Sebbene tocilizumab aumenti significativamente i livelli di colesterolo e la pressione arteriosa, una recente meta-analisi ha rilevato che il rischio cardiovascolare con tocilizumab è paragonabile a quello di altri farmaci antireumatici. Indipendentemente da ciò, dato l'elevato tasso di mortalità tra i pazienti con ARDS mediata da COVID-19 (> 50%), i potenziali benefici dell'uso a breve termine di tocilizumab sembrano superare i rischi del trattamento nella maggior parte dei pazienti.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Oltre agli ACEi e agli ARB, è stato affermato che anche l'ibuprofene possa far aumentare i livelli di ACE2 e possa quindi indurre il rischio di un peggioramento del COVID-19. Anche se inizialmente l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sostenuto questa tesi, in seguito ha modificato la sua opinione e attualmente non sconsiglia l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Anche l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e la FDA hanno confermato la mancanza di evidenze a sostegno di un legame tra FANS e peggioramento del COVID-19. Al di là di questo, i FANS dovrebbero comunque essere evitati nei pazienti con malattie cardiovascolari, specialmente in quelli con scompenso cardiaco e malattie renali, perché possono indurre un aumento della pressione arteriosa e causare ritenzione di liquidi.

Possibile ruolo delle statine

Studi osservazionali hanno riportato un miglioramento degli esiti cardiovascolari, e persino della mortalità, nei pazienti trattati con statine affetti da influenza o polmonite; tuttavia, questi risultati potrebbero essere almeno in parte legati a un bias di selezione dei pazienti. I dati degli studi randomizzati controllati sono molto limitati e hanno dato esiti contrastanti. È importante sottolineare che non sono stati riportati danni associati all'uso di statine in questi pazienti, un fatto che va a supporto della convinzione che le statine debbano essere comunque utilizzate nei pazienti con indicazione al trattamento, come quelli con malattie cardiovascolari, diabete o altre caratteristiche ad elevato rischio.

Conclusioni

La pandemia COVID-19 rappresenta la più importante crisi di salute pubblica dell'ultimo secolo. I pazienti con malattie cardiovascolari sono particolarmente vulnerabili

al COVID-19 e spesso sviluppano forme gravi di infezione. Nei pazienti con COVID-19 sono state osservate diverse manifestazioni cardiovascolari, tra cui il danno miocardico, la miocardite, l'embolia polmonare, ictus, aritmie, scompenso cardiaco e shock cardiogeno. Inoltre, il COVID-19 potrebbe avere un impatto indiretto sull'erogazione delle cure cardiovascolari (sia nei pazienti con che senza COVID-19) riducendo l'efficienza dei percorsi esistenti e l'utilizzo dei servizi sanitari da parte dei pazienti a causa della preoccupazione per il possibile contagio. Pertanto il COVID-19 ha profondamente rimodellato i percorsi usuali di cura dei pazienti cardiopatici sia elettivi che acuti e il medico di medicina generale è spesso chiamato in causa più del passato nella cura di questi pazienti.

In un sistema che si presume debba sempre più considerare la relazione tra medicina ospedaliera e medicina territoriale, il medico di medicina generale non è solamente, a pieno diritto, parte di una rete professionale attenta alla salute di ogni cittadino, ma ha anche il dovere di formarsi, di confrontarsi e di agire sinergicamente con tutti gli altri professionisti sanitari. In questo senso, l'ambito della medicina cardiovascolare è estremamente rilevante e le iniziative di collaborazione tra gli specialisti cardiologi e i medici di medicina generale dovrebbero essere in grado di fornire una risposta efficace e tempestiva ai pazienti affetti da questo tipo di patologia.

Bibliografia

- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:247-250.
- Barison A, Aimo A, Castiglione V, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1017-25.
- Boukhris M, Hillani A, Moroni F, et al. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective. *Can J Cardiol* 2020;36:1068-80.
- Dixon DL, Van Tassell BW, Vecchié A, et al. Cardiovascular considerations in treating patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;75:359-67.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352-71.
- Talasz AH, Kakavand H, Van Tassell B, et al. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020 Jul 15:1-11.
- Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020. Disponibile su: https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+35_2020+%281%29.pdf/b390efc6-724d-0809-c2db-b13372a874f5?t=1591019825929