

Al “cuore” del quadro clinico di COVID-19

Luisa Zanolla¹, Maria Stella Graziani²

¹Università di Verona

²Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona

ABSTRACT

To the “heart” of the clinical picture of COVID-19.

Several studies document cardiac involvement in COVID-19 patients, as evidenced by cardiac biomarkers elevation. Hospitalized patients with cardiac involvement have a poorer prognosis, in terms of need for intensive care unit, or mortality. This paper provides a review of the wealth of literature on heart involvement in COVID 19. The majority of the available papers reports data from the Chinese experience and it is not clear at the moment whether the observations are related to really different populations of patients. The mechanism of the cardiac injury is likely multifactorial. There could be direct myocardial damage by the virus, but the few heart histologic specimens available do not evidence the presence of virus RNA in myocytes. The infection in the lungs may produce a cytokine storm which in turn could damage myocytes. Coagulation system is also affected by COVID-19: D-dimer is increased, while platelets are reduced in most studies, and both parameters relate directly with the risk of death. These alterations are probably the cause of the many cases of pulmonary embolism, venous thromboembolisms, and arterial embolism reported. Hypertension and previous cardiovascular diseases are also likely involved in the severity of the observed cardiac injury. Although all these mechanisms may play a role in cardiac involvement, the severe lung infection alone could justify cardiac damage, due to the simultaneous reduced supply and increased demand of myocardial oxygen. We still know very little about this new viral disease, but as knowledge is accumulating, the medical community will pinpoint the mechanism of cardiac involvement and find the optimal strategy to prevent its severe consequences.

INTRODUZIONE

Nell'attuale situazione di pandemia da COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), il clinico si ritrova disarmato e impreparato di fronte ad una nuova emergenza, sulla quale la letteratura medica non fornisce alcuna citazione fino ai primi giorni del 2020 (1).

Il quadro clinico è causato dal virus SARS CoV 2 (Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2), inizialmente denominato 2019-nCoV (nuovo Coronavirus del 2019), individuato per la prima volta in Cina: le manifestazioni sono caratterizzate da una sindrome di tipo influenzale, di entità modesta nella larga maggioranza dei casi, ma che nel 15% dei casi si complica con una severa polmonite interstiziale e gradi variabili di insufficienza respiratoria. La sintomatologia tipica d'esordio di COVID 19 è costituita da febbre, tosse, dispnea e astenia (2).

Nella prima casistica cinese pubblicata da Huang et al. (3), apparsa il 30 gennaio 2020, il 29% dei pazienti

progrediva ad una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), con una mortalità del 15%. In un'altra casistica cinese pubblicata a pochi giorni di distanza da Wang et al. (4), il 61% dei casi progrediva ad ARDS; veniva anche segnalata comparsa di aritmie nel 44,3% dei casi, anche se non veniva precisato il tipo di aritmia. Nella casistica di un ospedale di Wuhan pubblicata successivamente da Chen et al. (5), i pazienti deceduti, pari al 14% della casistica, erano progrediti a ARDS nella totalità dei casi.

Già in queste prime segnalazioni (3,4,5) appariva evidente il ruolo della Medicina di Laboratorio, soprattutto nel discriminare i pazienti ad evoluzione più sfavorevole, che richiedevano il ricovero in terapia intensiva ed il supporto respiratorio, con elevata mortalità. I parametri predittori di esito sfavorevole erano identificati in: leucocitosi neutrofila con calo degli eosinofili, aumento del D-dimero, diminuzione dell'albumina, aumento delle transaminasi, della bilirubina e della lattato deidrogenasi (LDH), aumento

Corrispondenza a: Luisa Zanolla, Via Albere 73, 37138 Verona, E-mail luisa.zanolla@univr.it

Ricevuto: 27.05.2020

Revisionato: 29.05.2020

Accettato: 03.06.2020

Pubblicato on-line: 13.07.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.063

della procalcitonina, ma soprattutto aumento delle troponine cardiache (4,5) o aumento del numero di casi con troponine cardiache al di sopra del 99° percentile (3), come anche di NT-proBNP (5). Un recente studio italiano in un'area particolarmente coinvolta (6) conferma questi parametri aggiungendo l'aumento della concentrazione di urea, creatinina, proteina C reattiva e ferritina e la diminuzione di emoglobina.

Nonostante l'attenzione nei pazienti COVID-19 fosse ovviamente centrata sui sintomi respiratori, già in queste prime casistiche veniva segnalata la presenza di alterazioni biomorali indicative di un coinvolgimento cardiaco nei casi più gravi. Era tuttavia già ben noto (7) che nei casi di ARDS le troponine cardiache sono aumentate in un numero elevato di pazienti, e che la loro concentrazione costituisce un indicatore prognostico sfavorevole. Ma è comparsa precocemente una serie di segnalazioni che richiamavano l'attenzione su sintomi cardiaci non direttamente riconducibili al solo sovraccarico emodinamico dell'insufficienza respiratoria: miopericardite (8,9,10), tamponamento cardiaco (11,12), shock cardiogeno (13,14 15), embolia polmonare (16,17), blocco atrio-ventricolare completo (18). L'interesse della ricerca sugli effetti cardiaci della COVID-19 si è andata quindi accentuando, rilevando innanzitutto che una elevazione delle troponine cardiache costituisce un reperto non infrequente, associato a probabilità di ricovero in cure intensive e mortalità.

Scopo di questa rassegna è una revisione della letteratura pubblicata in questi primi mesi sull'interessamento cardiaco in corso di COVID-19, sulla sua frequenza, la sua rilevanza clinica, la sua genesi ed i fattori di rischio. Data la complessità e la frammentarietà del materiale pubblicato, diviene laborioso per il lettore formarsi un'idea organica ed organizzata. Da ciò la scelta di organizzare una rassegna che cerchi di fornire un inquadramento del problema.

METODOLOGIA SEGUITA

Ricerca bibliografica

Per valutare la letteratura sull'impatto di COVID-19 sul cuore, si è scelto di delimitare l'area di ricerca. Nell'attuale fase della pandemia vi è un'intensa attività di pubblicazione, con contrazione dei tempi di revisione, a rischio anche di limitarne la selettività. Conducendo una ricerca estremamente semplice su PubMed (al 5 maggio 2020) con "COVID 19 AND heart" come unici argomenti, limitando la lingua all'inglese e all'italiano, si ottenevano 359 risultati. Ancor più ampio il numero di lavori pre-pubblicati su siti come BioRxiv o MedRxiv. È alto il numero di lavori pubblicati su riviste cinesi, ma molte di queste riportano la traduzione in inglese solo dell'abstract, rendendone impossibile la valutazione.

Data la difficoltà di orientarsi in una offerta così ampia e non selezionata, in un arco temporale molto

ristretto, si è deciso di limitarsi ad utilizzare articoli di riviste "peer reviewed" già pubblicati a stampa o comparsi sul sito della rivista "ahead of print". In questa fase iniziale gli studi possono risentire anche di un bias di selezione: la pressoché totalità degli studi è stata condotta su pazienti ospedalizzati, ed i primi casi studiati erano costituiti da individui esposti precocemente e senza protezione alla fonte di contagio. Molti dei primi lavori indicano la percentuale di pazienti che avevano avuto contatto con il "Huanan seafood market" di Wuhan (2-4): è possibile che questi primi contagi abbiano avuto una diversa gravità ed andamento clinico, oltre a subire la penalizzazione derivante dalla totale inesperienza dei medici nella gestione della patologia generata dal nuovo virus.

Per i risultati degli esami di laboratorio e la prevalenza di comorbidità sono stati riportati i valori separatamente per livello di gravità della casistica; il criterio secondo il quale viene effettuata tale divisione nei diversi studi è estremamente variabile, considerando a volte la mortalità, a volte la necessità di ricovero in terapia intensiva, oppure l'interessamento cardiaco o il livello clinico/strumentale di gravità. Pur tenendo conto di tale eterogeneità, i dati sono presentati confrontando i valori in pazienti più o meno gravi, ma mantenendo l'indicazione dei criteri con cui sono classificati.

Per quanto riguarda le frequenze di comorbidità, la numerosità delle casistiche è estremamente eterogenea, per cui l'interpretazione delle frequenze non è immediata. Per ottenere una stima globale del fenomeno è stata utilizzata la tecnica della meta-analisi, generando una stima ponderata dell'effetto in forma di rischio relativo, a seconda dell'evoluzione sfavorevole o meno. È stata utilizzata la routine METAN di Stata 14 (19). Il calcolo non ha la pretesa di essere una meta-analisi, in quanto la ricerca bibliografica è stata effettuata con presupposti che precludono la copertura completa.

Per quanto concerne la prevalenza di patologia, una stima ponderata che include anche i lavori in cui i dati non sono disaggregati per livello di gravità è stata effettuata utilizzando la routine METAPROP di Stata (19).

Parametri di laboratorio

I valori dei parametri di laboratorio ricavati dalla bibliografia consultata, che si trovano raggruppati in tabelle specifiche, sono stati riportati come pubblicati nei lavori originali, con la sola modifica delle unità di misura che sono state tutte riportate al litro (L) per consentire gli opportuni confronti. Va peraltro segnalato come le informazioni sui parametri di laboratorio recuperabili nei lavori originali siano estremamente carenti: i metodi analitici non sono mai menzionati e molto raramente vengono riportati i rispettivi intervalli di riferimento. Queste mancanze rendono estremamente arduo il confronto fra i valori contenuti in lavori pubblicati da gruppi di Autori diversi. A titolo di esempio, si segnala che non è sempre chiaro se i valori di troponina I siano

stati ottenuti o meno con metodi ad elevata sensibilità (hs), anche quando l'analita viene così identificato; anche i risultati degli esami di coagulazione (tempo di protrombina e tempo di tromboplastina parziale attivato) espressi in secondi anziché come ratio, senza la rispettiva indicazione degli intervalli di riferimento, impediscono di fatto il confronto fra studi diversi; queste carenze rendono difficili e a rischio di scarsa accuratezza le rassegne sistematiche e le meta-analisi.

Come riportato da M. Plebani in questo stesso supplemento della rivista (20), l'analisi della bibliografia su COVID-19 ha evidenziato due aspetti particolarmente importanti per la Medicina di Laboratorio: da un lato la scarsa attenzione che riviste cliniche anche di notevole prestigio dedicano alla presentazione dei dati di laboratorio e in secondo luogo come sia assolutamente necessario che il processo di armonizzazione in Medicina di Laboratorio, già intrapreso da alcuni anni (21, 22) prosegua il più celermente possibile internazionalmente, con lo scopo ultimo di ottenere dati utili ad una corretta comprensione dei fenomeni descritti che è il solo modo che la comunità scientifica conosce per orientare una corretta gestione del paziente.

COVID-19 E BIOMARCATORI CARDIACI

Numerosi studi riportano i valori dei biomarcatori di interessamento miocardico nei pazienti con COVID-19, soprattutto in relazione alla gravità del quadro clinico.

In una coorte di 191 pazienti consecutivi con diagnosi confermata di COVID-19, pubblicata da Zhou et al. (23), veniva definito interessamento cardiaco la comparsa di innalzamento dei valori di hs troponina I al di sopra del 99° percentile o di nuove alterazioni elettrocardiografiche o ecocardiografiche. I criteri di interessamento cardiaco erano presenti nel 17% dei pazienti: i pazienti successivamente deceduti presentavano già al momento del ricovero valori più alti di hs-troponine cardiache (Tabella 1), e una proporzione più elevata di questi presentava interessamento cardiaco (59% versus 1% - $p < 0,0001$).

In uno studio di coorte di Shi et al. (24), condotto nell'ospedale universitario di Wuhan su 416 pazienti consecutivi con diagnosi confermata di COVID-19, il 19,7% dei pazienti presentava segni di interessamento cardiaco. Veniva definito interessamento cardiaco la presenza di concentrazioni di marcatori cardiaci superiori al 99° percentile, indipendentemente da nuove anomalie all'elettrocardiogramma (ECG) o all'ecocardiogramma. La valutazione al momento del

ricovero dei pazienti che successivamente avrebbero presentato interessamento miocardico, secondo la definizione utilizzata, segnalava già valori significativamente superiori a quelli della rimanente popolazione ovviamente per hs troponina I, ma anche per CK-MB^a e NT-proBNP; i valori sono riportati in Tabella 1. Nei pazienti con interessamento miocardico era significativamente più elevata la percentuale di quelli che si complicavano con ARDS (58,5% versus 14,7% - $p < 0,001$) e dei deceduti (51,2% versus 4,5% - $p < 0,001$). Questo andamento, tuttavia, non consente di discriminare se esista un interessamento cardiaco diretto nel quadro di COVID-19 o se i segni di interessamento cardiaco siano marcatori di quadri più gravi della patologia. A rendere più difficoltosa l'interpretazione di questi risultati, nel medesimo studio (24) solo una bassa percentuale dei pazienti con segni di interessamento cardiaco aveva effettuato un ECG, presentando alterazioni di tipo ischemico in tutti i 14 tracciati effettuati durante il periodo di elevazione dei biomarcatori cardiaci. Tuttavia, in una analisi multivariata che teneva conto di età, cardiopatia preesistente, diabete, ARDS, aumento della creatinina e NT-proBNP >900 ng/L, la mortalità risultava risentire significativamente dell'interessamento cardiaco, indipendentemente dalla ARDS, unica altra covariata significativa; questo riscontro orienta per un interessamento cardiaco diretto.

Osservazioni sostanzialmente simili sono riportate in un'altra coorte di 187 pazienti dell'area di Wuhan pubblicata da Guo et al. (25); i pazienti venivano analizzati secondo la presenza di valori di troponina T (TnT) al di sopra del 99° percentile^b, che coincide con la definizione di interessamento cardiaco nello studio di Shi et al. (24). I pazienti con TnT elevata, rispetto ai rimanenti, presentavano anche in questa casistica valori più elevati di CK-MB e di NT-proBNP (Tabella 1). Nei pazienti con interessamento cardiaco la mortalità era più alta (59,6% versus 8,9%; $p < 0,001$); interessante come analizzando la mortalità secondo la presenza sia di TnT elevata che di cardiopatia (Figura 1), l'effetto dell'interessamento cardiaco denotato dalla TnT elevata appare il più evidente, anche se non è riportato un confronto statistico. Pazienti con cardiopatia preesistente, ritenuti a rischio più alto di evoluzione sfavorevole di COVID-19, in presenza di TnT nella norma presentavano una mortalità che differiva scarsamente da pazienti con TnT nella norma pur in assenza di cardiopatia.

^a I valori di CK-MB non sono stati inseriti nelle tabelle: in Europa e in Italia questo è considerato un marcatore obsoleto di danno cardiaco del quale non si suggerisce l'utilizzo. Gli Autori hanno ritenuto che la trattazione di questi valori avrebbe potuto costituire un messaggio fuorviante per i lettori

^b Il lavoro di Guo et al. (24) non riporta i valori di Troponina T; i pazienti sono divisi in base a TnT sopra o sotto il 99° percentile.

Tabella 1*Biomarcatori cardiaci*

Autore (riferimento)	Biomarcatore (unità di misura)	Numerosità	Criterio gravità	Casi gravi	Casi meno gravi	P
Huang et al. (3)	hs-troponina I (ng/L)	41	Ricovero in cure intensive	3,3 (3,0-163)	3,5 (0,7-5,4)	0,075 (NS)
Huang et al. (3)	hs-troponina I >99° percentile	41	Ricovero in cure intensive	31%	4%	0,017
Wang et al. (4)	hs-troponina I (ng/L)	138	Ricovero in cure intensive	11,0 (5,6-26,4)	5,1 (2,1-9,8)	0,004
Chen et al. (5)	hs-troponina I (ng/L)	274	Decesso	40,8 (14,7-157,8)	3,3 (1,9-7,0)	*
Zhou et al. (23)	hs-troponina I (ng/L)	191	Decesso	22,2 (5,6-83,1)	3,0 (1,1-5,5)	<0,0001
Shi et al. (24)	hs-troponina I (µg/L)	416	Interessamento cardiaco	0,19 (0,08-1,12)	<0,006 (<0,006-0,009)	<0,001
Deng et al. (31)	hs-troponina I (µg/L)	112	Severità quadro clinico	0,10 (0,01-0,77)	0,0 (0,0-0,01)	<0,01
Ruan et al. (37)	Troponina (ng/L)	150	Decesso	30,3 (151,0)	3,5 (6,2)	<0,001
Inciardi et al. (52)	hs-troponina I (ng/L)	99	Decesso	44 (19-65)	16 (8-28)	0,001
Zhou et al. (77)	hs-troponina I (ng/L)	34	Severità quadro clinico	46,8 (34,2-299,8)	4,8 (2,5-8,4)	<0,001
Wei et al. (94)	hs-troponina I (ng/L)	101	Interessamento cardiaco	42,0 (17,1-320,1)	6,0 (4,1-8,5)	<0,001
Liang et al. (97)	hs-troponina I (ng/L)	1590	Severità quadro clinico	288,1±1124,2	42,7±439,0	*
Chen et al. (5)	NT-proBNP (ng/L)	274	Decesso	800 (389,8-1817,5)	72 (20,0-185)	*
Shi et al. (24)	NT-proBNP (ng/L)	416	Interessamento cardiaco	1689 (698-3327)	139 (51-335)	<0,001
Guo et al. (25)	NT-proBNP ng/L)	187	Interessamento cardiaco	817,4 (336-1944)	141,4 (39,3-303,6)	<0,001
Deng et al. (31)	NT-proBNP (ng/L)	112	Severità quadro clinico	1142,0 (388,3-5956,5)	101,9 (34,0-363,8)	<0,01
Inciardi et al. (52)	NT-proBNP (ng/L)	99	Decesso	2196 (624-4546)	198 (87-608)	0,001
Wei et al. (94)	NT-proBNP (ng/L)	101	Interessamento cardiaco	6082 (142,7-7588)	62,9 (26,6-148,2)	<0,001

NS, non statisticamente significativo

* confronto statistico non riportato

I dati sono riportati come mediana (intervallo interquartile) o media ± 1 deviazione standard o frequenza assoluta (frequenza percentuale)

Il lavoro di Ruan et al. (37)) riporta l'ampiezza dell'intervallo interquartile, e non i suoi limiti.

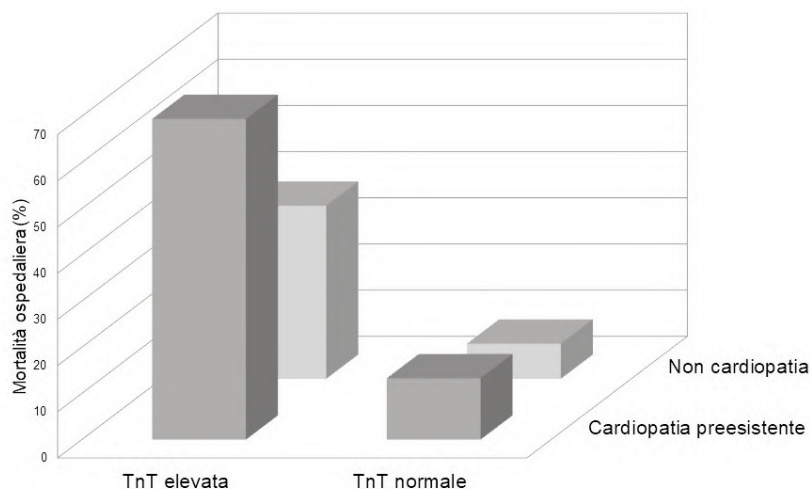


Figura 1

Mortalità ospedaliera percentuale nello studio di T Guo et al. (25) secondo la presenza di cardiopatia anamnestica (cardiopatia ischemica, ipertensione o cardiomiopatia) e rialzo della TnT oltre il 99° percentile al momento del ricovero

Le osservazioni sulla frequenza di rialzo delle troponine cardiache sono numerose: la presentazione numerica in Tabella 1 evidenzia come in tutti gli studi i valori delle troponine cardiache fossero più elevati nei pazienti con maggior criterio di gravità; la sola differenza non significativa è riportata nello studio di Huang et al. (3), che ha una bassa numerosità, ma comunque evidenzia una differenza significativa quando si confrontano le percentuali di pazienti con valori di troponine cardiache superiori al 99° percentile.

Un tentativo di sintesi quantitativa di questi risultati sui biomarcatori cardiaci è riportato nella meta-analisi di Li et al. (26). Le concentrazioni di tutti i biomarcatori cardiaci erano significativamente più elevate nei casi severi di COVID-19, sia troponine cardiache che CK-MB ($p < 0,0001$ per entrambi) che NT-proBNP ($p = 0,009$). Va tuttavia puntualizzato che la meta-analisi tratta nello stesso modo i dati di troponina T, troponina I, hs troponina T e hs-troponina I, rendendo di dubbio valore una sintesi quantitativa, pur in forma di differenza media standardizzata. Va inoltre considerato che la larga maggioranza dei dati di laboratorio è riportata negli articoli citati come mediana e intervallo interquartile, mentre la meta-analisi assumeva, per approssimazione, come stima della media il valore della mediana e come stima della deviazione standard la metà della differenza tra i due estremi dell'intervallo interquartile, benché esistano metodi statisticamente validati per estrapolare dati per la meta-analisi da lavori che presentano solo l'intervallo interquartile (27). Nei risultati della meta-analisi, il rischio relativo di danno cardiaco, definito come un rialzo delle troponine cardiache al di sopra della

norma, risultava aumentato a 5,99 nei casi severi [intervallo di confidenza al 95% (95%IC) – 3,04-11,80; $p < 0,001$]. Il rischio relativo di morte era aumentato a 3,85 nei pazienti con danno cardiaco (95%IC 2,13-6,96; $p < 0,001$). Globalmente il rischio relativo di morte dei casi severi era 13,90 (95%IC 7,32-26,40; $p < 0,001$).

Questi risultati segnalano che, in corso di COVID-19, esistono segni di interessamento cardiaco, ma lasciano aperto il dubbio sulla sua natura. Un rialzo delle troponine cardiache è indicativo di danno miocardico, ma non consente di distinguere una miocardite da danno diretto alle cellule cardiache ad opera del virus, da un danno ischemico miocardico. Nel contesto di una infezione acuta, poi, l'ischemia cardiaca può derivare non da classica rottura di placca o trombosi di lesioni delle arterie coronarie epicardiche, ma da uno sbilanciamento tra apporto e domanda di ossigeno (sindrome coronarica acuta tipo 2) (28).

INTERPRETAZIONI POSSIBILI

I meccanismi sottostanti il danno miocardico in corso di COVID-19, evidenziato da un rialzo delle troponine cardiache e di NT-proBNP rimangono da chiarire. Sono state formulate più ipotesi, non mutuamente esclusive, per l'interpretazione del fenomeno, che si associa comunque ad una prognosi più sfavorevole.

Danno diretto del virus

Esiste la possibilità che i fenomeni descritti a carico del cuore rappresentino un danno diretto al miocardio ad opera del virus. Nel caso della SARS CoV era stata dimostrata (29) la presenza del genoma virale nel miocardio nel 35% delle autopsie. Anche un'altra grave infezione da Coronavirus, la "Middle East respiratory syndrome" (MERS-CoV), può causare miocardite acuta (30) e scompenso cardiaco. Il virus SARS-CoV-2, responsabile dell'attuale pandemia, potrebbe condividere meccanismi analoghi, data la somiglianza del genoma virale. Sono però molto scarsi i dati che consentono di supportare o confutare questa ipotesi.

In una casistica di 112 pazienti con COVID-19 (31), nell'area di Wuhan, la presenza di coinvolgimento cardiaco veniva monitorata con maggiore attenzione, associando al controllo dei biomarcatori cardiaci l'esecuzione di ecocardiogramma. Nei casi più severi la frazione di eiezione (FE) risultava ridotta ($58,5 \pm 5,4\%$ versus $62,0 \pm 5,5\%$; $p < 0,01$) ma rimanendo in un ambito di normalità o "mid-range". Un versamento pericardico con spessore superiore ai 5 mm era presente nel 28,4% dei casi più severi, ma solo nel 6,7% dei rimanenti pazienti ($p < 0,01$). Per 14 pazienti (12,5%) erano presenti i criteri di una possibile miocardite, 13 dei quali con quadro severo; tutti questi pazienti presentavano aumento dei valori di CK-MB e NT-proBNP. A differenza delle altre casistiche riportate, nella maggior parte dei pazienti i valori delle troponine cardiache risultavano normali al momento del ricovero, ma successivamente aumentavano nel 37,5% dei casi, con aumenti molto marcati nella settimana che precedeva il decesso. Esclusi dai 14 casi sospetti per miocardite, quattro pazienti con cardiopatia preesistente ed uno con quadro di infarto acuto del miocardio, nessuno degli altri nove presentava all'ecocardiogramma riduzione della FE o anomalie della cinetica segmentaria o ispessimento parietale, reperti richiesti per confermare la diagnosi di miocardite (32). Vi era in alcuni casi versamento pericardico, ma di entità lieve, compatibile con il quadro sistemico. Non si evidenziano quindi, da questa serie, elementi sufficienti per ipotizzare un effetto diretto del virus sul cuore.

Nonostante il valore soltanto aneddótico di un caso clinico (33), di un uomo di 50 anni morto per arresto cardiaco in corso di COVID-19, all'autopsia furono reperiti all'esame autoptico del cuore scarsi infiltrati cardiaci di monociti, senza altri segni di danno miocardico.

Sono osservazioni, quindi, che non depongono per la presenza di una miocardite da Coronavirus. Vi sono casi invece più suggestivi per miocardite, quale quello riportato da Inciardi et al. (8): in presenza di alterazioni di laboratorio indicative di interessamento miocardico e di coronarie angiograficamente indenni, la risonanza magnetica nucleare (RMN) evidenziava una ipocinesia parietale diffusa, con aumento degli spessori parietali, aspetto da marcato edema interstiziale e riduzione della

funzione sistolica globale a FE del 35%.

Sono assai scarsi i dati anatomici ed istologici disponibili. Anche i dati morfologici forniti da ecocardiogramma e RMN sono disponibili solo in casi selezionati, data la difficoltà di eseguire tali esami con le misure di protezione del paziente e degli operatori sanitari.

Nel caso descritto da Kim et al. (9), in una giovane donna senza evidenza angiografica di coronaropatia, all'ecocardiogramma la funzione sistolica era severamente ridotta e la RMN presentava aspetti suggestivi per edema parietale, orientando per diagnosi di miocardite.

Un aspetto simile nella RMN, era documentato nel caso riportato da Sala et al. (34), in una donna di 43 anni, con coronarie indenni all'angio-TAC; ipocinesia infero-laterale con disfunzione globale moderata (FE 43%), diffuso edema miocardico, con aspetto di pseudo-ipertrofia. La biopsia endomiocardica evidenziava infiltrato di linfociti-T con importante edema interstiziale e limitati focolai di necrosi. Non era documentabile materiale genetico del virus SARS-CoV-2 nel miocardio.

Nel caso segnalato da Zeng et al (10) era disponibile solo l'ecocardiogramma, che evidenziava una riduzione della funzione sistolica con FE 32%, dilatazione ventricolare ed ipertensione polmonare (44 mmHg); dopo 11 giorni, il setto interventricolare si ispessiva a 14 mm, indicando la presenza di edema; dopo due settimane la FE recuperava al 68%, e volumetria e spessori ventricolari si erano normalizzati. Tra la 26a e la 29a giornata, la funzione del ventricolo destro peggiorava rapidamente, e in 33a giornata il paziente decedeva. Purtroppo, non sono disponibili dati autoptici ed istologia del miocardio, che aiutino ad interpretare il quadro.

Nel caso pubblicato da Doyen et al. (14), la diagnosi di miocardite era sostenuta, oltre che dall'aumento delle troponine cardiache, dall'assenza di coronaropatia e dall'aspetto alla RMN di "late enhancement" al gadolinio dell'apice ventricolare e della parete infero-laterale, ritenuto diagnostico dagli Autori, che decidevano di non effettuare biopsia endomiocardica per l'assenza di segni di scompenso o aritmie. Le alterazioni elettrocardiografiche erano del tutto aspecifiche.

Il caso di Tavazzi et al. (15) è tra i pochi a riportare in dettaglio una biopsia endomiocardica in un paziente di 68 anni, con severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (FE 34%). Nelle cellule interstiziali venivano documentate particelle virali con le dimensioni e la forma del Coronavirus; non erano invece osservate particelle virali nei miociti e nell'endotelio. I miociti presentavano alterazioni aspecifiche, con lisi focale miofibrillare; non segni di vasculite o trombosi nei piccoli vasi intramurali.

L'assenza di particelle virali nei miociti è confermata da uno studio cinese di Yao et al. (35) che riportava l'esito di tre autopsie in pazienti deceduti per COVID-19: l'osservazione al microscopio elettronico, la colorazione immunoistochimica e l'analisi molecolare con Polymerase Chain Reaction (PCR) non hanno rilevato la

presenza del virus nel tessuto miocardico. Il miocardio era infiltrato di macrofagi e di un piccolo numero di cellule T.

A tutt'oggi, quindi, non disponiamo di evidenze conclusive sul ruolo di un danno diretto al miocardio ad opera del virus; nel limitato numero di dati diretti disponibile, il virus non sembra essere presente localmente nei miociti, per cui appare difficile pensare ad una sua azione diretta, mentre sono segnalate reazioni di tipo infiammatorio, che potrebbero derivare da un processo più sistemico che locale.

“Tempesta” di citochine

Uno dei meccanismi più interessanti proposti per interpretare il danno cardiaco nelle forme severe di COVID-19 chiama in causa la risposta infiammatoria sistemica. Come altri Coronavirus, il SARS-CoV-2 potrebbe infatti indurre un rilascio intensivo di citochine.

Nella casistica di Huang et al (3) risultavano aumentati, rispetto ai valori di riferimento, al momento del ricovero i valori di interleuchina-1B, interleuchina-1RA, interleuchina-7, interleuchina-8, interleuchina-9, interleuchina-10, “granulocyte colony-stimulating factor”, interferone- γ , “inducible protein 10”, “monocyte chemoattractant protein 1”, “macrophage inflammatory protein 1- α ”, e “tumour necrosis factor- α ” (TNF- α).

Nei 99 pazienti descritti da Chen et al. (36), il 52% presentava valori di interleuchina-6 al di sopra della norma. Anche nei pazienti di Zhou et al. (23) e di Ruan et al. (37) i valori di interleuchina-6 erano più elevati nei pazienti deceduti.

Nella casistica di Chen et al. (5), benché numericamente limitata, nei pazienti successivamente deceduti si rilevavano, rispetto ai sopravvissuti, valori più elevati di recettore dell'interleuchina-2, di interleuchina-6, di interleuchina-8, di interleuchina-10 e di TNF- α .

Le alterazioni dei parametri biochimici relativi al sistema immunitario nei pazienti con COVID 19, sono ben documentate nella casistica di Qin et al. (38), che valutava 452 pazienti consecutivi ricoverati nell'ospedale di Tongji. Il 63,3% dei pazienti manifestava una forma severa di malattia e, rispetto ai rimanenti pazienti, presentava valori più elevati di interleuchina-2R, interleuchina-6, interleuchina-8 e interleuchina-10, mentre i valori di TNF- α erano marginalmente aumentati. Il conteggio dei leucociti era aumentato, con valori più alti di neutrofili (Tabella 2) e più bassi di linfociti, con rapporto neutrofili/linfociti significativamente più alto. Questo profilo suggerisce una vulnerabilità dei linfociti all'infezione virale e alla distruzione (come del resto è tipico in ogni infezione virale). Il numero di linfociti T era significativamente ridotto (38); i linfociti T helper (CD3+CD4+) erano inferiori alla norma, in modo più pronunciato nei casi severi; i linfociti T suppressor (CD3+CD8+) erano inferiori alla norma, ma la differenza tra casi severi e non, non era statisticamente significativa. Gli Autori ipotizzano che, dati i livelli aumentati di citochine e chemochine (soprattutto nei casi più gravi), il consumo delle cellule T (CD3+CD4+) e il

calo delle cellule T regolatorie, possano determinare un peggioramento della risposta infiammatoria, con produzione di una tempesta di citochine e aggravamento del danno tissutale.

Gli organi del sistema immunitario sono quelli più manifestamente aggrediti dal SARS-CoV 2, dopo i polmoni. Le linee guida cinesi per la diagnosi ed il trattamento di COVID-19 (39) riportano che, nel limitato numero di autopsie condotte, la milza risultava atrofica, con necrosi ed emorragie ed un numero molto ridotto di linfociti e neutrofili. I linfociti erano ridotti anche nei linfonodi, con riduzione della quota di CD4+ e CD8+.

Oltre ai parametri più specifici, è rilievo frequente in numerosi studi la leucocitosi neutrofila, l'aumento della proteina C reattiva e l'aumento della procalcitonina, come riassunto in Tabella 2.

Interessante l'emergere di nuovi marcatori, che sembrano avere valore prognostico. La presepsina (PSP) è un marcatore emergente di sepsi; è la frazione solubile del cluster di differenziazione CD14, che appartiene alla famiglia dei “Toll-like receptor”, che riveste un ruolo importante nella identificazione dei ligandi di batteri (gram positivi e negativi) ed è un potente stimolatore della risposta infiammatoria (40, 41). In una casistica di 75 pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 (42), i valori di PSP risultavano significativamente più elevati nei pazienti deceduti, e pazienti con valori superiori ai 250 ng/L andavano incontro ad una degenza in cure intensive significativamente più protratta.

Queste osservazioni suggeriscono un ruolo possibile per una risposta iperinfiammatoria nella evoluzione di COVID-19 verso le forme più severe. Il rilascio di citochine e chemochine, la cosiddetta “tempesta” di citochine, risposta immunitaria fuori controllo e disfunzionale, ha la potenzialità di determinare non solo infiammazione vascolare e instabilità di placca, ma anche infiammazione diretta del miocardio, con apoptosi o necrosi di miociti. Benché la risposta iperinfiammatoria si sviluppi verosimilmente nell'organo bersaglio iniziale, costituito dal polmone, la risposta infiammatoria amplificata può avere effetti deleteri su altri organi, incluso il cuore, che risulta indirettamente danneggiato (43). Questa interpretazione apre il cammino ad una serie di studi clinici attualmente in corso su diversi tipi di farmaci mirati a controllare tale risposta anomala.

Tabella 2
Parametri di infiammazione

Autore (riferimento)	Biomarcatore (unità di misura)	Numerosità	Criterio gravità	Casi gravi	Casi meno gravi	P
Huang et al. (3)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	41	Ricovero in cure intensive	11,3 (5,8-12,1)	5,7 (3,1-7,6)	0,011
Wang et al. (4)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	138	Ricovero in cure intensive	6,6 (3,6-9,8)	4,3 (3,3-5,4)	0,003
Chen et al. (5)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	274	Decesso	10,2 (6,2-13,6)	5,0 (3,7-6,3)	*
Zhou et al. (23)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	191	Decesso	9,8 (6,9-13,9)	5,2 (4,3-7,7)	<0,0001
Shi et al. (24)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	416	Interessamento cardiaco	9,4 (6,9-13,8)	5,5 (4,2-7,4)	<0,001
Guo et al. (25)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	187	Interessamento cardiaco	7,4 (4,9-11,6)	4,6 (3,7-6,2)	<0,001
Ruan et al. (37)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	150	Decesso	10,62 (4,76)	6,76 (3,49)	<0,001
Qin et al. (38)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	452	Ricovero in cure intensive	5,6 (4,3-8,4)	4,9 (3,7-6,1)	<0,001
Inciardi et al. (52)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	99	Decesso	5,4 (4,5-6,6)	7,0 (5,0-8,9)	0,029
Zhou et al. (59)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	34	Severità del quadro clinico	9,32 (6,37-10,99)	5,93 (4,77-7,45)	NS
Wei et al. (94)	Leucociti (x10 ⁹ /L)	101	Interessamento cardiaco	5,9 (3,6-7,8)	5,4 (4,3-7,1)	0,83 (NS)
Wang et al. (98) Training cohort	Leucociti (x10 ⁹ /L)	296	Decesso	7,8 (4,7-11,9)	4,7 (3,4-6,4)	<0,001
Wang et al. (98) Validation cohort	Leucociti (x10 ⁹ /L)	44	Decesso	6,8 (5,9-9,1)	5,3 (3,2-7,3)	0,029
Huang et al. (3)	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	41	Ricovero in cure intensive	10,6 (5-11,8)	4,4 (2,0-6,1)	0,00069
Wang et al. (4)	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	138	Ricovero in cure intensive	4,6 (2,6-7,9)	2,7 (1,9-3,9)	<0,001
Chen et al. (5)	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	274	Decesso	9,0 (5,4-12,7)	3,2 (2,4-4,5)	*
Guo et al. (25)	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	187	Interessamento cardiaco	6,0 (3,5-10,1)	3,1 (2,4-4,9)	<0,001
Qin et al. (38)	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	452	Ricovero in cure intensive	4,3 (2,9-7,0)	3,2 (2,1-4,4)	<0,001
Inciardi et al. (52)	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	99	Decesso	3,0 (2,8-6,1)	5,2 (3,2-7,1)	0,035
Wei et al. (94)	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	101	Interessamento cardiaco	3,9 (2,0-5,3)	3,6 (2,8-5,2)	0,61 (NS)
Liang et al. (97)	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	1590	Severità del quadro clinico	6,4±3,6	3,9±1,9	*
Wang et al. (98) Training cohort	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	296	Decesso	6,4 (3,2-10,0)	3,0 (2,0-4,4)	<0,001
Wang et al. (98) Validation cohort	Neutrofili (x10 ⁹ /L)	44	Decesso	5,8 (5,0-8,4)	3,4 (2,0-5,0)	<0,001
Huang et al. (3)	Procalcitonina (µg/L)	41	Ricovero in cure intensive	0,1 (0,1-0,4)	0,1 (0,1-0,1)	0,031

Tabella 2
Continua

Autore (riferimento)	Biomarcatore (unità di misura)	Numerosità	Criterio gravità	Casi gravi	Casi meno gravi	P
Wang et al. (4)	Procalcitonina > 0,05 (µg/L)	138	Ricovero in cure intensive	27 (75%)	22 (21,6%)	<0,001
Chen et al. (5)	Procalcitonina (µg/L)	274	Decesso	0,33 (0,14-0,65)	0,05 (0,03-0,08)	*
Zhou et al. (23)	Procalcitonina (µg/L)	191	Decesso	0,1 (0,1-0,5)	0,1 (0,1-0,1)	<0,0001
Shi et al. (24)	Procalcitonina (µg/L)	191	Interessamento cardiaco	0,27 (0,10-1,22)	0,06 (0,03-0,10)	<0,001
Guo et al. (25)	Procalcitonina (µg/L)	187	Interessamento cardiaco	0,21 (0,11-0,45)	0,05 (0,04-0,11)	<0,001
Deng et al. (31)	Procalcitonina (µg/L)	112	Severità del quadro clinico	0,5 (0,1-0,7)	0,1 (0,0-0,3)	<0,01
Qin et al. (38)	Procalcitonina (µg/L)	452	Ricovero in cure intensive	0,1 (0,0-0,2)	0,05 (0,03-0,09)	<0,001
Inciardi et al. (52)	Procalcitonina (µg/L)	99	Decesso	0,8 (0,2-2,0)	0,1 (0,1-0,3)	0,005
Wei et al. (94)	Procalcitonina (ng/L)	101	Interessamento cardiaco	0,04 (0,02-0,13)	0,02 (0,02-0,04)	0,037
Liang et al. (97)	Procalcitonina (µg/L)	1590	Severità del quadro clinico	0,6±1,4	0,8±10,3	*
Chen et al. (5)	Ferritina (µg/L)	274	Decesso	1418,3 (915,4-2236,2)	481,2 (265,1-871,5)	*
Zhou et al. (23)	Ferritina (µg/L)	191	Decesso	1435,3 (728,9-2000)	503,2 (264-921,5)	<0,0001
Qin et al. (38)	Ferritina (µg/L)	452	Ricovero in cure intensive	800,4 (452,9-1451,6)	523,7 (299,1-840,4)	<0,001
Inciardi et al. (52)	Ferritina (µg/L)	99	Decesso	1683 (684,5-2988)	1371 (753-2359)	0,51 (NS)
Chen et al. (5)	hsPCR (mg/L)	274	Decesso	113,0 (69,1-168,4)	26,2 (8,7-55,8)	*
Shi et al. (24)	PCR (mg/L)	191	Interessamento cardiaco	102 (64-170)	37 (10-73)	<0,001
Guo et al. (25)	hsPCR (mg/L)	187	Interessamento cardiaco	85,5 (48,7-151,7)	31,3 (12,4-57,5)	<0,001
Deng et al. (31)	PCR (mg/L)	112	Severità del quadro clinico	132,6 (65,2-200)	15,1 (5,0-83,4)	<0,01
Ruan et al. (37)	PCR (mg/L)	150	Decesso	126,0 (106,3)	34,1 (54,5)	<0,001
Qin et al. (38)	PCR (mg/L)	452	Ricovero in cure intensive	57,9 (20,9-103,2)	33,2 (8,2-59,7)	<0,001
Inciardi et al. (52)	PCR (mg/L)	99	Decesso			
Wei et al. (94)	PCR (mg/L)	101	Interessamento cardiaco	23,7 (4,6-67,9)	9,3 (2,2-24,0)	0,05
Liang et al. (97)	PCR (mg/L)	1590	Severità del quadro clinico	84,5±76,3	30,6±43,8	*

NS, non statisticamente significativo

* confronto statistico non riportato

I dati sono riportati come mediana (intervallo interquartile) o media±1 deviazione standard o frequenza assoluta (frequenza percentuale)
 Il lavoro di Ruan et al. (37) riporta l'ampiezza dell'intervallo interquartile, e non i suoi limiti.

Attività protrombotica

L'infezione virale induce uno stato protrombotico, che trova riscontro nei dati di laboratorio di numerosi lavori. Non è chiaro l'esatto meccanismo che lo sostiene, anche se è noto che infezioni virali possono influenzare la coagulazione (44). In tutte le casistiche che riportano dati di parametri coagulativi al momento del ricovero (3, 5, 23, 25, 31, 40), i valori di D-dimero erano significativamente aumentati nei quadri clinici più severi, come sintetizzato in Tabella^c 3. Va sottolineato ancora una volta che la presentazione dei dati di laboratorio nella letteratura consultata contiene diverse inesattezze che generano difficoltà interpretative; quelle relative ai dati del D-dimero sono particolarmente rilevanti e riguardano specificamente le unità di misura per l'espressione dei risultati. L'importanza di questa disomogeneità è stata segnalata in un importante contributo (45), all'interno del quale viene fatto un pressante richiamo alla necessità di procedere rapidamente nel cammino di armonizzazione già intrapreso. Il rialzo del D-dimero nei casi più gravi costituisce peraltro un risultato di rilevanza clinica, se nello studio di Zhou et al. (23) ad una analisi logistica multivariata sul rischio di morte, un D dimero >1 mg/L rappresentava uno dei soli tre predittori, oltre ad età e punteggio di danno multiorgano (SOFA score).

I dati che riguardano altri parametri coagulativi sono meno omogenei. I valori del tempo di protrombina (PT) (espresso in secondi) erano più prolungati nella maggior parte degli studi nei pazienti più gravi (Tabella 3); l'entità della differenza, nonostante la significatività statistica, era modesta. Le Linee Guida dell'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (46) sostengono che differenze così modeste non si potrebbero cogliere usando l'International Normalized Ratio (INR) invece del tempo; anche nella forma non standardizzata, tuttavia, le variazioni sembrano troppo modeste per rivestire rilevanza clinica. I valori di tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) presentano una modesta e generalmente non significativa tendenza alla riduzione nei casi più gravi (Tabella 3). La conta piastrinica risulta significativamente ridotta nei casi più gravi nella maggior parte dei lavori, restando però sostanzialmente in un ambito di normalità. Due meta-analisi valutano la relazione tra variazioni della conta piastrinica ed andamento clinico in COVID-19 (47, 48); in entrambe la conta piastrinica risultava significativamente ridotta nei casi più gravi e nei pazienti deceduti. La meta-analisi più recente (48), considerando gli studi che riportavano la proporzione di pazienti con trombocitopenia, stimava un odds ratio di evoluzione in forma severa pari a 3,46

(95%IC 1,72-6,94) ed un odds ratio di mortalità pari a 11,75 (95%IC 3,51-39,31); non è tuttavia riportato il criterio utilizzato per definire la trombocitopenia. La relazione tra piastrinopenia e mortalità è analizzata in un lavoro di Yang et al. (49) su 1476 pazienti: la mortalità risultava del 4,7% nei pazienti con normale conta piastrinica, e si incrementava a 17,5% per diminuzione fino a $100 \times 10^9/L$, a 61,2% per diminuzione fino a $5 \times 10^9/L$ e a 92,1% per valori inferiori. La riduzione della conta piastrinica dimostra quindi di possedere un chiaro significato prognostico nel contesto di COVID-19.

Nel contesto del sovvertimento dei parametri della coagulazione in COVID-19, è stato segnalato in una casistica di 183 pazienti pubblicata da Tang et al. (50) che criteri per la diagnosi di coagulazione intravascolare disseminata (DIC) erano presenti nel 7,4% dei pazienti deceduti, rispetto allo 0,6% dei sopravvissuti. I pazienti che sarebbero poi deceduti presentavano già al momento del ricovero valori più alti di D-dimero e PT (Tabella 3); anche i prodotti di degradazione della fibrina risultavano significativamente più elevati (7,6 mg/L - IQR 4,0-23,4 *versus* 4,0 - IQR 4,0-4,3).

Dati i presupposti, sembrerebbe ragionevole attendersi una incidenza aumentata di trombosi arteriosa e venosa, ma le segnalazioni non sono numerose. In una casistica di 81 pazienti con manifestazioni gravi di COVID-19, l'incidenza di trombosi venose era del 25% (20/81) (51). I pazienti con trombosi venosa presentavano valori più elevati di D-dimero ($5,2 \pm 3,0$ *versus* $0,8 \pm 1,2$ mg/L; $p < 0,001$). Alcuni lavori segnalano casi documentati di embolia polmonare in pazienti con COVID-19 (16, 17,52,53). La paziente descritta da Ullah et al. (17) era già in terapia con enoxaparina a dose profilattica, quando sviluppò embolia polmonare a sella con scompenso destro. Nel lavoro di Inciardi et al. (52) sono riportati 12 casi di tromboembolia venosa (pari al 12% della casistica) e 3 casi di tromboembolia arteriosa, questi ultimi tutti in pazienti con cardiopatia preesistente. In una casistica olandese di 184 pazienti ricoverati in cure intensive per COVID-19 (53), nonostante terapia profilattica antitrombotica, venivano segnalati 25 casi di embolia polmonare, un caso di trombosi venosa profonda all'arto inferiore, due casi di trombosi del catetere e tre casi di ictus ischemico. Nella casistica italiana di Lodigiani et al. (54) su 388 pazienti con diagnosi di COVID-19 venivano segnalati 10 casi di embolia polmonare e 16 tromboembolie venose, 9 ictus ischemici (uno in un paziente con embolia polmonare), 4 casi di sindrome coronarica acuta. Otto pazienti (pari al 2,1%) rispondevano ai criteri diagnostici per DIC; in 4 pazienti coesisteva una patologia neoplastica.

^c In questa tabella non sono stati inclusi i risultati per il D dimero di Wang et al. (44), in quanto, nonostante venisse indicata la medesima unità di misura (mg/L), il lavoro riportava valori di oltre 100 volte superiori a studi simili, sia per i casi più gravi [414 mg/L - intervallo interquartile (IQR) 191-1324] che per i soggetti con minore gravità clinica (166 mg/L - IQR 101-285; $p < 0,001$); tale risultato, in assenza di riferimenti sul metodo usato per la determinazione, diviene non interpretabile, e per tale motivo è stato escluso.

Tabella 3
Parametri coagulativi

Autore (riferimento)	Biomarcatore (unità di misura)	Numerosità	Criterio gravità	Casi gravi	Casi meno gravi	P
Huang et al. (3)	D-dimero (mg/L)	41	Ricovero in cure intensive	2,4 (0,6-14,4)	0,5 (0,3-0,8)	0,042
Chen et al. (5)	D-dimero (mg/L)	274	Decesso	4,6 (1,3-21,0)	0,6 (0,3-1,3)	*
Zhou et al. (23)	D-dimero (mg/L)	191	Decesso	5,2 (1,5- 21,1)	0,6 (0,3-1,0)	<0,0001
Guo et al. (25)	D-dimero (mg/L)	187	Interessamento cardiaco	3,85 (0,51-25,58)	0,29 (0,17-0,60)	<0,001
Deng et al. (31)	D-dimero (mg/L)	112	Severità del quadro clinico	11,9 (3,8-52,4)	0,7 (0,4-1,7)	<0,01
Tang et al. (50)	D-dimero (mg/L)	183	Decesso	2,12 (0,77-5,27)	0,61 (0,35-1,29)	<0,001
Inciardi et al. (52)	D-dimero (mg/L)	99	Decesso	0,8 (0,5-2,0)	0,5 (0,3-0,9)	0,15 (NS)
Liang et al. (97)	D-dimero (mg/L)	1590	Severità del quadro clinico	19,1±70,1	26,3±144,8	*
Wang et al. (98) Training cohort	D-dimero (mg/L)	296	Decesso	0,5 (0,4-1,4)	0,2 (0,1-0,3)	<0,001
Wang et al. (98) Validation cohort	D-dimero (mg/L)	44	Decesso	1,1 (0,9-1,6)	0,6 (0,3-1,1)	0,025
Huang et al. (3)	PT (secondi)	41	Ricovero in cure intensive	12,2 (11,2-13,4)	10,7 (9,8-12,1)	0,012
Wang et al. (4)	PT (secondi)	138	Ricovero in cure intensive	13,2 (12,3-14,5)	12,9 (12,3-13,4)	0,37 (NS)
Chen et al. (5)	PT (secondi)	274	Decesso	15,5 (14,4-17,3)	13,9 (13,2-14,4)	*
Guo et al. (25)	PT (secondi)	187	Interessamento cardiaco	13,3 (12,2-15,3)	12,4 (12,0-13,0)	0,005
Tang et al. (50)	PT (secondi)	183	Decesso	15,5 (14,4-16,3)	13,6 (13,0-14,3)	<0,001
Wei et al. (94)	PT (secondi)	101	Interessamento cardiaco	13 (12,6-13,6)	13 (12,6-13,7)	0,96 (NS)
Liang et al. (97)	PT (secondi)	1590	Severità del quadro clinico	15,9±24,1	17,6±50,5	*
Wang et al. (98) Training cohort	PT (secondi)	296	Interessamento cardiaco	13,7±1,9	13,3±1,9	0,37 (NS)
Wang et al. (98) Validation cohort	PT (secondi)	44	Interessamento cardiaco	14,1±1,2	13,2±0,8	0,007
Huang et al. (3)	aPTT (secondi)	41	Ricovero in cure intensive	26,6 (22,5-33,9)	27,7 (24,8-34,1)	0,57 (NS)
Wang et al. (4)	aPTT (secondi)	138	Ricovero in cure intensive	30,4 (28,0-34,5)	31,7 (29,6-33,5)	0,09 (NS)
Chen et al. (5)	aPTT (secondi)	274	Decesso	40,6 (35,6-46,9)	41,0 (36,9-44,0)	*
Guo et al. (25)	aPTT (secondi)	187	Interessamento cardiaco	31,2 (27,5-33,2)	32,7 (31,0-35,8)	0,003
Tang et al. (50)	aPTT (secondi)	183	Decesso	44,8 (40,2-51,0)	41,2 (36,9-44,0)	0,09 (NS)

Tabella 3
Continua

Autore (riferimento)	Biomarcatore (unità di misura)	Numerosità	Criterio gravità	Casi gravi	Casi meno gravi	P
Wei et al. (94)	aPTT (secondi)	101	Interessamento cardiaco	29,6 (27,3-32,7)	28,4 (26,2-31,3)	0,46 (NS)
Liang et al. (97)	aPTT (secondi)	1590	Severità del quadro clinico	34,8±50,9	43,3±150,6	*
Wang et al. (98) Training cohort	aPTT (secondi)	296	Decesso	29,3±03,0	30,8±4,1	0,107 (NS)
Wang et al. (98) Validation cohort	aPTT (secondi)	44	Decesso	39,3±6,6	38,8±4,3	0,74 (NS)
Huang et al. (3)	Piastrine (x10 ⁹ /L)	41	Ricovero in cure intensive	196 (165-263)	149 (131-263)	0,45 (NS)
Wang et al. (4)	Piastrine (x10 ⁹ /L)	138	Ricovero in cure intensive	142 (119-202)	165 (125-188)	0,78 (NS)
Chen et al. (5)	Piastrine (x10 ⁹ /L)	274	Decesso	156 (118,8-219,3)	198 (160,0-256,0)	*
Zhou et al. (23)	Piastrine (x10 ⁹ /L)	191	Decesso	165,5 (107-229)	220,0 (168-271)	<0,0001
Shi et al. (24)	Piastrine (x10 ⁹ /L)	416	Interessamento cardiaco	172 (111-215)	216 (165-273)	<0,001
Ruan et al. (37)	Piastrine (x10 ⁹ /L)	150	Decesso	173,6 (67,7)	222,1 (78,0)	<0,001
Liang et al. (97)	Piastrine (x10 ⁹ /L)	1590	Severità del quadro clinico	173,4±73,7	180,1±70,4	*
Tang et al. (50)	Fibrinogeno (g/L)	183	Decesso	5,16 (3,74-5,69)	4,51 (3,65-5,09)	0,149 (NS)
Wang et al. (98) Training cohort	Fibrinogeno (g/L)	296	Decesso	4,2±1,5	3,9±1,0	0,099 (NS)

NS, non statisticamente significativo

* confronto statistico non riportato

I dati sono riportati come media±1 deviazione standard o mediana (intervallo interquartile)

Il lavoro di Ruan et al. (37) riporta l'ampiezza dell'intervallo range interquartile, e non i suoi limiti.

È possibile che il numero di eventi tromboembolici sia sottostimato in modo importante per la limitazione delle procedure diagnostiche imposte dalla fase iniziale dell'epidemia. Tuttavia, le segnalazioni sono già abbastanza frequenti da suggerire l'opportunità di una profilassi antitrombotica nei pazienti COVID-19; la terapia antitrombotica è suggerita (55) per pazienti con insufficienza respiratoria, con comorbidità, allettati o in cure intensive. Pur con scarsi supporti scientifici, una Consensus cinese ha raccomandato l'anticoagulazione parenterale a dosi terapeutiche come terapia routinaria in pazienti COVID-19 (56), nel presupposto che possa prevenire la trombosi microvascolare. In uno studio cinese su 449 pazienti con una forma severa di COVID-19, 99 pazienti venivano trattati, su base non randomizzata, con eparina a dosaggio terapeutico (57). La mortalità a 28 giorni non differiva tra trattati e non

trattati (30,3% versus 29,7%; p=0,91, NS). Quando però i pazienti venivano stratificati secondo il punteggio "sepsis induced coagulopathy" (SIC), proposto dalla ISTH (58), nei pazienti con punteggio SIC ≥4, la mortalità risultava significativamente più bassa nei non trattati (40% versus 64,2%; p=0,029). Il punteggio SIC è costituito da prolungamento del PT-INR, da riduzione della conta piastrinica, e da SOFA score. Sarebbe quindi che nei pazienti più gravi possa esserci un ruolo per la terapia anticoagulante, pur in presenza di parametri di laboratorio che potrebbero far temere il rischio emorragico, ma ovviamente servono studi mirati e randomizzati per stabilirlo.

Tuttavia, anche questi risultati possono confermare un ruolo della coagulopatia nel quadro clinico di COVID-19; rimane da chiarire se si tratti di una situazione comune a gravi infezioni virali, o se esista una specificità di azione del SARS-CoV-2.

Il ruolo dell'ACE2

Un'altra ipotesi che mira a spiegare l'interessamento miocardico in corso di COVID-19 chiama in causa l'ACE2. ACE2 è l'enzima che degrada l'angiotensina II in angiotensina 1-7; mentre l'angiotensina II è un vasocostrittore, ad attività proinfiammatoria e profibrotica, l'angiotensina 1-7 è un moderato vasodilatatore, con proprietà antiproliferative e antiapoptotiche. Inoltre l'angiotensina 1-7 limita nel soggetto sano la sintesi di citochine proinfiammatorie. La produzione di angiotensina 1-7 ad opera dell'ACE2 viene interpretata come un meccanismo di attenuazione dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Nei modelli animali, l'ACE2 è un regolatore della funzione miocardica, ed i topi "knockout" per ACE2 presentano una severa disfunzione ventricolare (59). È stato dimostrato che il legame con il recettore dell'ACE2, ampiamente espresso a livello cardiaco e polmonare, viene utilizzato dai Coronavirus per entrare nelle cellule bersaglio (60). Il SARS-CoV-2 effettua una "downregulation" dell'ACE2, con conseguente riduzione dei livelli di angiotensina 1-7. Questa variazione può amplificare la "tempesta" di citochine, e la conseguente risposta infiammatoria (61). È stato anche segnalato che i livelli di angiotensina II sono significativamente aumentati nei pazienti COVID-19, con una relazione lineare con il carico virale (62). Anche la conseguente ulteriore attivazione del RAAS può causare disfunzione endoteliale e danno a carico di numerosi organi, innanzitutto cuore, rene e polmone.

L'ACE2 è scarsamente espresso nei miociti (63) mentre è intensamente espresso nei periciti, cellule murali perivascolari. I periciti sono localizzati prevalentemente all'esterno dell'endotelio dei capillari e di parte delle venule; per l'alta espressione di ACE2 potrebbero costituire un bersaglio del virus, contribuendo alla disfunzione microvascolare. Il gene per l'ACE2 è localizzato sul cromosoma X, e questa osservazione potrebbe rendere ragione della minor incidenza di COVID-19 nelle donne.

L'ACE2 può svolgere due ruoli contrapposti nei pazienti con COVID-19: da un lato protezione nei confronti di ipertensione arteriosa, ipertrofia miocardica, aterosclerosi, ritenzione idro-salina, dall'altra possibilità agire come porta d'ingresso dell'infezione, favorendo il manifestarsi delle forme più gravi della patologia. Il significato clinico di questi opposti meccanismi nei confronti delle complicanze di COVID-19 resta ancora ampiamente da chiarire.

Gli ACE-inibitori e gli inibitori recettoriali dell'angiotensina (ARB), farmaci estensivamente usati nella terapia dell'ipertensione arteriosa, dello scompenso cardiaco, del post-infarto, possono potenziare l'ACE2 (64,65), anche se con gli ACE-inibitori non risulta aumentata l'attività dell'ACE2 miocardica (64). Le osservazioni sul meccanismo dell'ACE2 hanno portato alcuni Autori a sollevare dubbi sulla sicurezza dell'uso di questi farmaci in corso di pandemia da COVID-19 (66).

Recenti studi hanno tuttavia smentito l'ipotesi di un peggior andamento nei pazienti in terapia con ACE-inibitori o ARB. Nella casistica di 362 pazienti con ipertensione arteriosa e diagnosi confermata di COVID-19 pubblicata da Li et al. (67), non si riscontravano differenze nella severità del quadro e nella mortalità tra pazienti trattati con ACE-inibitori o ARB e il rimanente della casistica. In una ampia casistica di pazienti ipertesi con diagnosi confermata di COVID 19, pubblicata da Zhang et al. (68), dopo aggiustamento della casistica con "propensity score", la mortalità risultava significativamente più bassa nei pazienti trattati con ACE-inibitori o ARB (3,7% *versus* 9,8%; $p=0,01$).

Anche nella casistica internazionale di 8910 pazienti pubblicata da Mehra et al. (69), il rischio di morte intraospedaliera non risultava aumentato con l'uso di ACE-inibitori (2,1% *versus* 6,1%; odds ratio 0,33; 95%IC 0,20-0,54) né con l'uso di ARB (6,8% *versus* 5,7%; odds ratio 1,23; 95%IC 0,87-1,74). Nella ampia casistica italiana di Mancina et al. (70) i pazienti in terapia con ACE-inibitori o ARB non presentavano incidenza aumentata di COVID-19 all'analisi multivariata, rispetto ai pazienti che non li assumevano (rispettivamente odds ratio 0,96; 95%IC 0,86-1,05 e odds ratio 0,96; 95%IC 0,87-1,07), né decorso severo o fatale della patologia (rispettivamente odds ratio 0,91; 95%IC 0,69-1,21 e odds ratio 0,83; 95%IC 0,63-1,10). In un'ampia casistica cinese di pazienti con COVID-19 ed ipertensione arteriosa (68) l'uso di ACE-inibitori o ARB risultava associato ad un rischio ridotto di morte (hazard ratio aggiustato per età, sesso e comorbidità 0,37; 95%IC 0,15-0,89; $p=0,03$). Gli studi sugli effetti di ACE-inibitori e ARB in COVID-19 sembrano quindi addirittura suggerire un potenziale meccanismo protettivo. Va tuttavia puntualizzato che si tratta di studi non randomizzati, ma su *clinicaltrials.gov*, il database americano degli studi clinici, risultano al momento attuale 31 studi in corso sull'argomento, e 4 su *clinicaltrialsregister.eu*, il database europeo. Al momento le informazioni disponibili appaiono sufficienti per confermare la prosecuzione della terapia per i pazienti che la stanno già assumendo, come già le Società Scientifiche avevano raccomandato (71), ma l'esito di questi studi potrebbe attribuire anche un ruolo più diretto a questi farmaci nel trattamento di COVID-19.

Effetto dell'infezione respiratoria sul cuore

Vi sono osservazioni che orientano all'interpretazione del coinvolgimento cardiaco in corso di COVID-19, non come un problema diretto, ma come secondario alla grave infezione respiratoria e alla ARDS: è possibile che i segni di interessamento cardiaco in una significativa percentuale di pazienti con COVID-19 siano prevalentemente la risultante di una infezione polmonare grave, con aumento della domanda miocardica di ossigeno e contemporanea riduzione della sua disponibilità. È stato infatti stimato che le infezioni virali possano aumentare il lavoro cardiaco da 4 a 8 volte (72). Il problema era noto anche prima della pandemia da

SARS-CoV-2: in un'ampia serie di pazienti con polmonite batterica acquisita in comunità ricoverati in cure intensive (73), di cui il 23,3% con cardiopatia preesistente, il 4,8% si complicava con infarto miocardico, il 7,8% con sindrome coronarica acuta, l'8,6% con scompenso congestizio e l'11,8% con arresto cardiaco. Nei pazienti con sindrome di tipo influenzale, per ogni aumento del 5% dell'incidenza mensile, il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco aumenta del 24% (74). Anche il rischio di morte per infarto del miocardio, confermato all'autopsia, aumenta con un odds ratio di 1,30 in presenza di malattia respiratoria in corso di epidemia influenzale (75).

Lo squilibrio tra domanda ed apporto di ossigeno può portare ad una sindrome coronarica di tipo 2 (76), una condizione che prevale nelle infezioni acute, specie quelle che interessano i polmoni, e che presenta una mortalità più elevata di quella dell'infarto classico (sindrome coronarica di tipo 1).

Nella maggior parte degli studi sulla COVID-19, la definizione di interessamento cardiaco è basata sul rilievo di innalzamento dei valori di troponine cardiache. Tuttavia, in uno studio (77) che focalizzava l'attenzione su pazienti con forma polmonare severa, individuando poi come molto severe le forme che richiedevano ventilazione meccanica o presentavano un quadro di shock o di deficit multiorgano, i casi molto gravi presentavano valori significativamente più elevati di troponina I (46,8 ng/L; IQR 34,2-299,8 *versus* 4,8; IQR 2,5-8,4; $p < 0,001$) e tendenzialmente più elevati di CK-MB (13 U/L; IQR 10-25 *versus* 10; IQR 17-13). Questa osservazione sembrerebbe collegare il movimento dei biomarcatori cardiaci più alla gravità del quadro respiratorio critico che ad un problema primitivamente cardiologico. È tuttavia difficile interpretarlo come unico meccanismo di danno cardiaco; è più probabile che l'interessamento cardiaco nel quadro di COVID-19 sia la risultante della somma e dell'interazione di diversi meccanismi di aggressione.

I meccanismi sono gli stessi in pazienti con cardiopatia preesistente?

La larga maggioranza delle casistiche di pazienti con COVID-19 considerate, segnala una frequenza significativamente più elevata di cardiopatia tra i pazienti ad evoluzione più grave o sfavorevole (Tabella 4). I dati relativi alle comorbidità pubblicati risentono però in genere del mancato aggiustamento per covariate importanti come età, sesso, obesità, diabete o abitudine al fumo.

Gli studi pubblicati sono poi tutti condotti su pazienti ospedalizzati, con una quota rilevante di pazienti in terapia intensiva, rappresentando un estremo dello spettro di COVID-19, che potrebbe non essere rappresentativo della distribuzione nei casi meno gravi, tali da non richiedere ricovero ospedaliero.

Inoltre, nei dati cinesi, che sono i più numerosi, il rischio di sottostima di patologie croniche (78) e del dato anamnestico è consistente. Si veda ad esempio il fumo:

nei dati di Chen et al (5) i fumatori sono il 7%, mentre la prevalenza nei cinesi di sesso maschile è documentata essere oltre il 60% (79).

Solo più di recente sono state pubblicate casistiche raccolte in altro ambito territoriale. Uno studio condotto in un ospedale del Midwest degli USA (80) definiva come variabile di risposta l'insieme di necessità di ventilazione meccanica o di supporto inotropo, ricovero in cure intensive o morte. Considerando la limitata numerosità della casistica, la maggior prevalenza, tra quelli ad evoluzione sfavorevole, di pazienti con cardiopatia ischemica (25% *versus* 13%) o scompenso congestizio (38% *versus* 13%) non raggiungeva la significatività statistica. Una casistica di 333 casi raccolti a Shanghai (81) confermavano l'influenza della cardiopatia preesistente (Tabella 4). I dati di Myers et al. (82) non confermano la prognosi peggiore nei pazienti con cardiopatia, ma presentano i dati relativi allo scompenso cardiaco come unica variabile di risposta. La stima ponderata del rischio relativo di evoluzione sfavorevole per i pazienti con cardiopatia preesistente, ottenuta con la routine METAN di Stata (19) è 2,833 ($p < 0,001$ - modello a effetti random per significativa eterogeneità - $I^2 = 87,3\%$). Nonostante la grande variabilità dei dati dei singoli studi, emerge un rischio quasi triplicato per i pazienti cardiopatici che contraggano una forma grave di COVID-19. Data l'alta incidenza di casi di COVID-19 paucisintomatici o asintomatici nella popolazione, che non consente di stimare in modo affidabile il numero dei contagiati, non è possibile stimare se la cardiopatia preesistente aumenti il rischio di infezione in generale, o se individui una popolazione a rischio di forme gravi della malattia.

La proporzione di pazienti con cardiopatia, stimata dagli studi precedentemente citati e da altri che riportano la frequenza a prescindere dalla gravità del quadro (70,83-86), usando la procedura METAPROP di Stata 14 (19), è 11%, stimata con modello ad effetti random, per la grande eterogeneità della casistica ($p < 0,01$ - $I^2 = 98,98\%$): le proporzioni variano infatti dal 2% al 44%. Le frequenze riportate devono essere interpretate con cautela; spesso sono relative ai pazienti con cardiopatia ischemica, ma non ai pazienti con altri tipi di cardiopatia, solo pochi studi riportano la frequenza di scompenso cardiaco, solo Mehra et al. (69) includono la frequenza di patologia aritmica. In ogni caso, la frequenza non è troppo diversa dai dati di popolazione cinesi (87) ed americani (88), il che orienterebbe a ritenere che la preesistenza di cardiopatia non condizioni la probabilità di una forma di COVID-19 tale da richiedere ricovero, ma possa poi influire sulla prognosi, almeno considerandola indipendentemente da altri potenziali fattori di rischio.

Tabella 4
Patologie concomitanti

Autore (riferimento)	Patologia	Criterio gravità	Casi gravi	Casi meno gravi	P
Huang et al. (3)	Malattie cardiovascolari	Ricovero in cure intensive	3 (23%)	3 (11%)	0,32 (NS)
Wang et al. (4)	Malattie cardiovascolari	Ricovero in cure intensive	9 (25%)	11 (10,8%)	0,04
Chen et al. (5)	Malattie cardiovascolari	Decesso	16 (14%)	7 (4%)	*
Ruan et al. (37)	Malattie cardiovascolari	Decesso	13 (19%)	0 (0%)	<0,001
Qin et al. (38)	Malattie cardiovascolari	Ricovero in cure intensive	24 (8,4%)	3 (1,8%)	0,004
Yu et al. (81)	Malattie cardiovascolari	Severità del quadro clinico	8 (30,8)	16 (5,2%)	<0,001
Liang et al. (97)	Malattie cardiovascolari	Severità del quadro clinico	13 (9,9)	46 (3,2)	*
Zhou et al. (23)	Coronaropatia	Decesso	13 (24%)	2 (1,0%)	<0,0001
Shi et al. (24)	Coronaropatia	Interessamento cardiaco	24 (29,3%)	20 (6,0%)	<0,001
Guo et al. (25)	Coronaropatia	Interessamento cardiaco	17 (32,7%)	4 (3,0)	<0,001
Deng et al. (31)	Coronaropatia	Severità del quadro clinico	11 (16,4%)	4 (8,9%)	0,25 (NS)
Mehra et al. (69)	Coronaropatia	Decesso	103 (20%)	907 (10,8%)	*
Aggarwal et al. (80)	Coronaropatia	Ricovero in cure intensive o decesso	2 (25%)	1 (13%)	1,0 (NS)
Wei et al. (94)	Coronaropatia	Interessamento cardiaco	3 (18,8%)	2 (2,4%)	0,006
Wang et al. (98) Training cohort	Coronaropatia	Decesso	5 (26,3%)	5 (1,8%)	<0,001
Wang et al. (98) Validation cohort	Coronaropatia	Decesso	3 (21,4%)	0	0,009
Guan et al. (99)	Coronaropatia	Severità del quadro clinico	10 (5,8%)	17 (1,8%)	*
Chen et al. (5)	Scopenso cardiaco	Decesso	1 (1%)	0 (0%)	*
Shi et al. (24)	Scopenso cardiaco	Interessamento cardiaco	12 (14,6%)	5 (1,5%)	<0,001
Mehra et al. (69)	Scopenso cardiaco	Decesso	29 (5,6%)	160 (1,9%)	*
Aggarwal et al. (80)	Scopenso cardiaco	Ricovero in cure intensive o decesso	3 (38%)	1 (13%)	0,56 (NS)
Myers et al. (82)	Scopenso cardiaco	Ricovero in cure intensive	4 (3,5%)	18 (6,8%)	*
Mehra et al. (69)	Aritmie	Decesso	35 (6,8%)	269 (3,2)	*
Wang et al. (4)	Malattie cerebrovascolari	Ricovero in cure intensive	6 (16,7%)	1 (1,0%)	0,001
Chen et al. (5)	Malattie cerebrovascolari	Decesso	4 (4%)	0 (0%)	*
Qin et al. (8)	Malattie cerebrovascolari	Ricovero in cure intensive	8 (2,8%)	3 (1,8%)	0,753 (NS)
Aggarwal et al. (80)	Malattie cerebrovascolari	Ricovero in cure intensive o decesso	1 (13%)	1 (13%)	1,0 (NS)
Wei et al. (94)	Malattie cerebrovascolari	Interessamento cardiaco	3 (18,8%)	3 (3,5%)	0,018
Liang et al. (97)	Malattie cerebrovascolari	Severità del quadro clinico	10 (7,6%)	20 (1,4%)	*
Wang et al. (98) Training cohort	Malattie cerebrovascolari	Decesso	3 (15,8%)	4 (1,4%)	<0,001
Wang et al. (98) Validation cohort	Malattie cerebrovascolari	Decesso	1 (7,1%)	1 (3,3%)	0,57 (NS)
Guan et al. (99)	Malattie cerebrovascolari	Severità del quadro clinico	11 (1,2%)	15 (1,4%)	*

NS, non statisticamente significativo

* confronto statistico non riportato

I dati sono riportati come frequenza assoluta (frequenza percentuale)

Un elemento meritevole di attenzione è il rilievo nello studio di Guo et al. (25) che la mortalità intraospedaliera nei pazienti con cardiopatia preesistente e rialzo dei valori di TnT sopra il 99° percentile era pari al 69,4%, ma quando la cardiopatia non era accompagnata da un aumento di TnT, la mortalità era del 13,3%, di poco superiore a quella dei pazienti senza anamnesi di cardiopatia e senza incremento di TnT (7,6%). Se ne può dedurre che l'interessamento cardiaco in corso di COVID-19 influenzi la prognosi più della presenza anamnestica di cardiopatia.

Il rischio significativamente aumentato di maggiore gravità del COVID-19 nei pazienti con cardiopatia preesistente, potrebbe essere semplicemente interpretato come una destabilizzazione della cardiopatia esistente ad opera di una grave infezione che determina uno sbilanciamento tra l'aumento della domanda metabolica indotta dall'infezione e la ridotta riserva cardiaca. Pazienti con cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco possono risultare particolarmente a rischio per la possibilità di rottura di placca per la flogosi sistemica (89,90). La reazione infiammatoria nella sede primaria di infezione, il polmone, produce citochine (interleuchine-1 e -6, e TNF), mediatori che entrano in circolo, e possono stimolare i macrofagi nella placca aterosclerotica a produrre a loro volta citochine localmente, rendendo la lesione più trombogena (91).

L'esperienza con altre forme virali, con il virus dell'influenza ed altri Coronavirus, ha dimostrato che le infezioni virali possono scatenare sindromi coronariche (92). Gli effetti procoagulanti dell'infiammazione possono poi contribuire al rischio di trombosi di stent. Nella casistica di Guo et al. (25), inoltre, la frequenza di aritmie maggiori (tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare) era significativamente più elevata nei pazienti con interessamento miocardico [9 (17,3%) *versus* 2 (1,5%); $p < 0,001$], un altro elemento clinico che potrebbe contribuire all'aumentata mortalità.

In sintesi, quello che è possibile dedurre da queste eterogenee casistiche è che la presenza di cardiopatia anamnestica si associa ad una peggiore evoluzione prognostica di COVID-19, e tale tendenza non appare essere giustificata soltanto dall'età più avanzata dei pazienti con cardiopatia, anche se sono pochi gli studi che supportano tale interpretazione.

Le implicazioni pratiche di questa osservazione sono una cautela estrema nella prevenzione del rischio di infezione nei cardiopatici, soprattutto quando si associ l'età avanzata, fattore di rischio comune a tutte le casistiche.

Il ruolo dell'ipertensione arteriosa

In numerosi studi emergeva con costanza un rilievo che riceverà molta attenzione da parte della stampa divulgativa: nei pazienti con quadri più gravi di COVID 19, la mortalità più alta, e l'interessamento miocardico, erano più frequenti nei pazienti con ipertensione arteriosa (Tabella 5). Le casistiche con più alta frequenza di ipertensione sono caratterizzate anche da

una età significativamente più elevata, da una frequenza più elevata di cardiopatia preesistente e diabete, per cui resta da chiarire se l'ipertensione arteriosa sia un fattore di rischio per sé, o non costituisca un fattore di confondimento.

Analizzando gli studi che riportano la prevalenza di ipertensione arteriosa in relazione all'evoluzione prognostica (Tabella 5), il rischio relativo stimato di evoluzione sfavorevole per i pazienti con ipertensione arteriosa è risultato 1,957 ($p < 0,001$ – modello a effetti random per significativa eterogeneità - $I^2 = 86,1\%$). Il valore risulta molto più alto nella popolazione cinese, pari a 2,27, valore ottenuto escludendo gli ultimi studi, che includono popolazioni di altre etnie (80, 82, 83).

La prevalenza di ipertesi tra i pazienti degli studi considerati è stimata con METAPROP pari al 28% ($p < 0,001$ – $I^2 = 98,93$) con valori individuali che variano dal 9% al 56%. Considerando solo gli studi condotti in Cina, eliminando dal conteggio gli altri (69,80, 82,83) si ottiene una prevalenza di pazienti ipertesi del 24%, non molto dissimile da quella riportata dal Center for Disease Control cinese, pari al 23,2% (93). Non è chiara la motivazione di una apparente maggior rilevanza dell'ipertensione come comorbidità favorente un'evoluzione più grave nei pazienti cinesi; una differenza che colpisce è il riscontro che in uno studio (62) solo 16,7% dei pazienti ipertesi risultava in terapia con ACE-inibitori o ARB. Un trattamento meno cardioprotettivo potrebbe aver aumentato la vulnerabilità di questi pazienti.

Nella casistica di Wei et al. (94) la presenza di ipertensione arteriosa rappresentava uno dei predittori indipendenti, all'analisi logistica univariata, della progressione a forma severa, insieme all'età, alla disfunzione renale e ai marcatori di interessamento miocardico. L'assenza di una analisi multivariata non consente però di affermare con certezza l'indipendenza dell'ipertensione arteriosa da altre covariate, quali ad esempio età e diabete. Lo studio di Grasselli et al (95) riporta la prevalenza di ipertensione arteriosa secondo le classi di età in 1591 pazienti con COVID-19 ricoverati in reparti di cure intensive; l'età mediana dei pazienti ipertesi era significativamente più alta di quella dei pazienti normotesi (66 anni; – IQR 60-72 *versus* 62; IQR 54-68; $p < 0,001$). La Figura 2 evidenzia come vi sia una progressione marcata della frequenza di ipertensione arteriosa al crescere dell'età. In effetti, nei dati dell'Istituto Superiore di Sanità (96) l'età mediana dei pazienti italiani deceduti per COVID-19 (81 anni; IQR 74-87) era notevolmente più alta che nelle casistiche cinesi. Occorre quindi distinguere il ruolo relativo di età ed ipertensione nell'influenzare l'andamento clinico. Nella recente casistica di Inciardi et al. (52) vi era una differenza significativa nella prevalenza di ipertensione tra pazienti cardiopatici e non, a significare come non sia semplice discriminare l'effetto della singola variabile.

Tabella 5
Ipertensione arteriosa

Autore (riferimento)	Casistica totale	Criterio gravità	Casi gravi	Casi meno gravi	P
Huang et al. (3)	6 (15%)	Ricovero in cure intensive	2 (15%)	4 (14%)	0,93 (NS)
Wang et al. (4)	43 (31,2%)	Ricovero in cure intensive	21 (58,3%)	22 (21,6%)	<0,001
Chen et al. (5)	93 (34%)	Decesso	54 (48%)	39 (24%)	*
Zhou et al. (23)	58 (30%)	Decesso	26 (48%)	32 (23%)	0,0008
Shi et al. (24)	127 (30,5%)	Interessamento cardiaco	49 (59,8%)	78 (23,4%)	<0,001
Guo et al. (25)	61 (32,6%)	Interessamento cardiaco	33 (63,5%)	28 (20,7%)	<0,001
Deng et al. (31)	36 (32,1%)	Severità del quadro clinico	24 (35,8%)	12 (26,7%)	0,31 (NS)
Ruan et al. (37)	52 (34,7%)	Decesso	29 (43%)	23 (28%)	0,07 (NS)
Qin et al. (38)	135 (29,5%)	Ricovero in cure intensive	105 (36,7%)	30 (18,1%)	<0,001
Mehra et al. (69)	2346 (26,3%)	Decesso	130 (25,2%)	2216 (26,4%)	*
Aggarwal et al. (80)	9 (57%)	Ricovero in cure intensive o decesso	3 (38%)	6 (75%)	0,31 (NS)
Yu et al. (81)	64 (19,2%)	Severità del quadro clinico	9 (34,6%)	55 (17,9%)	0,069 (NS)
Myers et al. (82)	164 (43,5%)	Ricovero in cure intensive	58 (51,3%)	106 (40,2)	*
Wei et al. (94)	21 (21%)	Interessamento cardiaco	9 (56,3%)	12 (14,3%)	<0,001
Liang et al. (97)	269 (16,9%)	Severità quadro clinico	53 (40,5%)	216 (14,8%)	*
Wang et al. (98) Training cohort	42 (14,2%)	Decesso	9 (47,4%)	33 (11,9%)	<0,001
Wang et al. (98) Validation cohort	11 (25%)	Decesso	4 (28,6%)	7 (23,3%)	0,71 (NS)
Guan et al. (99)	165 (15%)	Severità del quadro clinico	41 (23,7%)	124 (13,4%)	*

NS, non statisticamente significativo

* confronto statistico non riportato

I dati sono riportati come frequenza assoluta (frequenza percentuale)

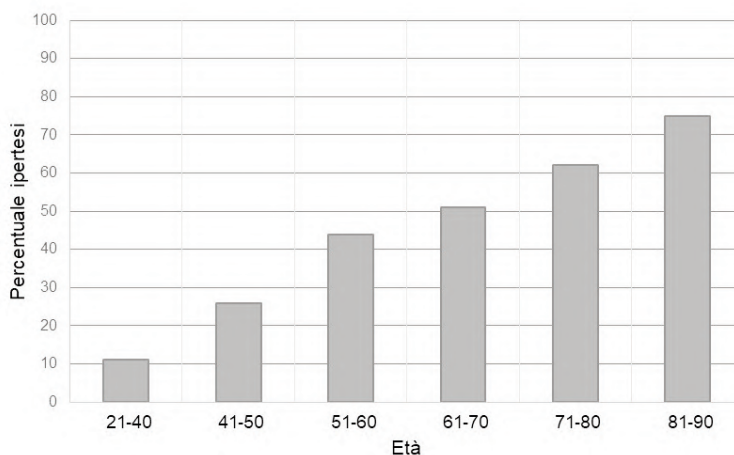


Figura 2

Prevalenza di ipertensione all'aumentare dell'età (da rif 95)

La non indipendenza delle variabili è confermata dall'analisi multivariata del rischio di gravità nello studio di Yu et al. (81): benché ad un confronto diretto i casi ad evoluzione più grave presentassero una prevalenza tendenzialmente superiore di ipertensione (34,6% versus 17,9%; $p=0,069$, NS), considerando simultaneamente i regressori, la classe di età ed il sesso risultavano i principali determinanti, mentre l'anamnesi di ipertensione non risultava significativa.

Anche nel recente lavoro di Liang et al. (97), nella analisi logistica multivariata sui dati di 1590 pazienti, utilizzata per costruire un punteggio di rischio per la progressione di COVID 19 verso una condizione di gravità, la presenza di ipertensione non risultava un predittore indipendente, mentre l'età rimaneva tra le variabili del modello. Ma anche in questa casistica il confronto delle frequenze di ipertensione arteriosa tra casi critici e casi non critici (40,5% versus 14,8%; $p<0,0001$) era statisticamente significativo, ad indicare che il confronto che non tenga conto della relazione con le altre covariate può risultare fuorviante.

L'impressione che questi dati forniscono è che l'ipertensione arteriosa possa essere un fattore di confondimento che sottende l'effetto di covariate più rilevanti, in primo luogo l'età.

CONCLUSIONI

Questa prima fase della pandemia da COVID-19 lascia la classe medica disarmata rispetto alla totale novità del quadro clinico. La problematica cardiologica è emersa come un dato frequente e clinicamente rilevante, ma occorrerà ricerca ed esperienza per chiarirne i meccanismi, le implicazioni prognostiche e le possibilità terapeutiche. I dati di questa rassegna sono aggiornati ai primi giorni del maggio 2020, ma la ricerca è in continua e tumultuosa evoluzione, con la necessità di aggiornare in continuo le proprie conoscenze.

Non è facile tenere il passo con l'evoluzione rapidissima della letteratura medica. Un numero rilevante di studi proviene direttamente dalla Cina, primo focolaio di COVID-19, e molti sono condotti nella città di Wuhan (2,3,4,5,23-25,36,38,77,84): non è chiaro se vi siano sovrapposizioni tra le casistiche riportate dai singoli lavori o se effettivamente si tratti di osservazioni indipendenti.

Siamo di fronte ad una pandemia i cui numeri sono difficili da valutare: abbiamo grandi incertezze sui numeratori, visto che la quasi totalità dei dati disponibili sono stati raccolti solo su pazienti ricoverati, ma i denominatori a livello della popolazione sono non noti e, presumibilmente, non conoscibili. I numeri, i tassi, le prevalenze su cui ragioniamo sono quindi asimmetrici, perché la popolazione su cui sono generati non è ben rappresentativa, e vanno interpretati con prudenza ed umiltà.

Sulla base di queste considerazioni, il messaggio di questa rassegna è quindi che al momento non è possibile né chiarire appieno il ruolo del coinvolgimento cardiaco nella evoluzione clinica di COVID-19, né

comprendere quali meccanismi siano più coinvolti nel determinare il danno. La questione si presenta alquanto complessa e probabilmente sarà necessario attendere la pubblicazione di una maggiore quantità di dati, auspicabilmente meglio strutturati di quelli prodotti nella fase acuta della pandemia, per una comprensione più solida.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Liu SL. New virus in China requires international control effort. *Nature* 2020;577:472.
2. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
5. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BrMed J* 2020;368:m1091.
6. Bonetti G, Manelli F, Patroni A, et al. Laboratory predictors of deaths from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica (Italy). *Clin Chem Lab Med* 2020 doi: 10.1515/cclm-202-0459.
7. Metkus TS, Guallar E, Sokoll L, et al. Prevalence and prognostic association of circulating troponin in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2017; 45:1709-17.
8. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
9. Kim IC, Kim JY, Kim HA, et al. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J* 2020 doi:10.1093/eurheartj/ehaa288.
10. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020 doi:10.1007/s15010-020-01424-5.
11. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* 2020 doi:10.1093/eurheartj/ehaa253.
12. Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, et al. Cardiac tamponade secondary to COVID-19. *JACC Case Rep* 2020 doi:10.1016/j.jaccas.2020.04.009.
13. Dong N, Cai J, Zhou Y, et al. End-stage Heart Failure with COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail* 2020 doi:10.1016/j.jchf.2020.04.001.
14. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, et al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 2020 doi:10.1016/S0140-6736(20)30912-0.
15. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020 doi:10.1002/ejhf.1828.
16. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random

- association? *Eur Heart J* 2020 doi:10.1093/eurheartj/ehaa254.
17. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure. *JACC Case Rep* doi:10.1016/j.jaccas.2020.04.008.
 18. Azarkish M, Laleh Far V, Eslami M, et al. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J* 2020 doi:10.1093/eurheartj/ehaa307.
 19. Stata/IC 14.0 – StataCorp LP – 4905 Lakeway Drive – College Station, TX 77845.
 20. Plebani M. Il valore della medicina di laboratorio nella pandemia da SARS-CoV-2. *Biochim Clin* 2020 doi:10.19186/BC_2020.053.
 21. Ceriotti F, Panteghini M. Armonizzazione in medicina di laboratorio. *Biochim Clin* 2015;39:546-7.
 22. Sciacovelli L, Aita A, Padoan A et al. Gli indicatori di qualità nel processo di armonizzazione in medicina di laboratorio. *Biochim Clin* 2015;39:601-8.
 23. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054–62.
 24. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
 25. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
 26. Li JW, Han TW, Woodward M, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A systemic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 doi:10.1016/j.pcad.2020.04.008.
 27. Wan X, Wang W, Liu J et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135.
 28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
 29. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009; 39:618–25.
 30. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78–80.
 31. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol* 2020 doi://10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
 32. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. American Heart Association Heart, C. Transplantation committee of the council on clinical, recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141: e69-e92.
 33. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
 34. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020 doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.
 35. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020 doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
 36. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
 37. Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846–8.
 38. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 doi:10.1093/cid/ciaa248.
 39. National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.htm> (ultimo accesso giugno 2020).
 40. Galliera E, Massacesi L, de Vecchi E, et al. Applicazioni cliniche della presepsina come biomarcatore diagnostico di infezione: rassegna e aggiornamenti. Traduzione italiana a cura di Onorato D di *Clin Chem Lab Med* 2020;58;11-7. *Biochim Clin* 2020;44:21-7.
 41. Bragato G, Mion MM, Padoan A, et al. Determinazione della presepsina: non solo diagnosi di sepsi. *Biochim Clin* 2020;44:68-72.
 42. Zaninotto M, Mion MM, Cosma C, et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin Chim Acta* 2020 doi:10.1016/j.cca.2020.04.020.
 43. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* 2020 doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
 44. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:1060-81.
 45. Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med* 2020 doi:10.1515/cclm-2020-0573.
 46. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023-6.
 47. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
 48. Jiang SQ, Huang QF, Xie WM, et al. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol* 2020 doi:10.1111/bjh.16817.
 49. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 doi:10.1111/jth.14848.
 50. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
 51. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 doi:10.1111/jth.14830.
 52. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* 2020 doi:10.1093/eurheartj/ehaa388.
 53. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.

54. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020 doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
55. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
56. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for COVID-19. Comprehensive treatment and management of coronavirus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai (in cinese). *Chin J Infect Dis* 2020 doi.org/10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0016.
57. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
58. Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7:e017046.
59. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822-8.
60. Hoffmann M, Kleine-Wever H, Kruger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry in target cells. *Cell* 2020;181:1-10.
61. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *J Card Fail* 2020 doi:10.1016/j.cardfail.2020.04.009.
62. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-34.
63. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100.
64. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
65. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28:15-21.
66. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 doi:10.1016/S2213 2600(20)30116-8.
67. Li J, Wang X, Chen J, et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.
68. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020 doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
69. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020 doi:10.1056/NEJMoa2007621.
70. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020 doi:10.1056/NEJMoa2006923.
71. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
72. Adão R, Guzik TJ. Inside the heart of COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020;116(6):e59-e61.
73. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:103-11.
74. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, et al. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol* 2019; 4:363-9.
75. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007; 28:1205-10.
76. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018;137:1236-45.
77. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. The clinical characteristics of myocardial injury in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus. *J Infect* 2020 doi:10.1016/j.jinf.2020.03.021.
78. Li D, Lv J, Liu F, et al. Hypertension burden and control in mainland China: Analysis of nationwide data 2003-2012. *Int J Cardiol* 2015;184:637-44.
79. Liu S, Zhang M, Yang L, et al. Prevalence and patterns of tobacco smoking among Chinese adult men and women: findings of the 2010 national smoking survey. *J Epidemiol Community Health* 2017;71:154-61.
80. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, et al. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl)* 2020;7:91-6.
81. Yu X, Sun X, Cui P, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 333 Confirmed Cases with Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China. *Transbound Emerg Dis* 2020 doi:10.1111/tbed.13604.
82. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, et al. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020 doi:10.1001/jama.2020.7202.
83. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020 doi:10.1001/jama.2020.6775.
84. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025-31.
85. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 doi:10.1111/all.14238.
86. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 doi:10.1001/jama.2020.4326.
87. Shen C, Ge J. Epidemic of cardiovascular disease in China: current perspective and prospects for the future. *Circulation* 2018;138:342-4.
88. National Center for Health Statistics: Summary Health Statistics Tables for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2018 <https://www.cdc.gov/nchs/nhis/shs/tables.htm> (ultimo accesso: giugno 2020).
89. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes.

- Tex Heart Inst J 2007;34:11-8.
90. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83-92.
 91. Libby P. The heart in COVID19: primary target or secondary bystander? *JACC Basic Transl Sci*. 2020 doi:10.1016/j.jacbts.2020.04.001.
 92. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007;28:1205-10.
 93. Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart* 2020 doi:10.1136/heartjnl-2020-317056.
 94. Wei JF, Huang FY, Xiong TY, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart* 2020 doi:10.1136/heartjnl-2020-317007.
 95. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020 doi:10.1001/jama.2020.5394.
 96. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia#1> (aggiornamento del 7 maggio 2020).
 97. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020 doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
 98. Wang K, Zuo P, Liu Y, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 doi:10.1093/cid/ciaa538.
 99. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020 doi:10.1183/13993003.00547-2020.