

L'INCIDENZA DELL'OSPEDALIZZAZIONE NEI PAZIENTI COVID19 CARDIOPATICI

Dr.ssa Sara Cocetta
Medico Medicina Generale
ASUGI - Servizio Continuità Assistenziale, sede di Gorizia



AGENDA



Dati epidemiologici italiani su pazienti cardiopatici ed epidemia COVID

Aspetti fisiopatologici di correlazione COVID e sistema cardiovascolare

Caratteristiche pazienti ospedalizzati COVID

Una proposta di studio

Dati italiani ISS

Dal rapporto ISS del 22 settembre 2021:

Dall'inizio dell'epidemia sono stati riportati 4.645.894 casi confermati di COVID-19 e 129.909 decessi

Fonte:

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_22-settembre-2021.pdf

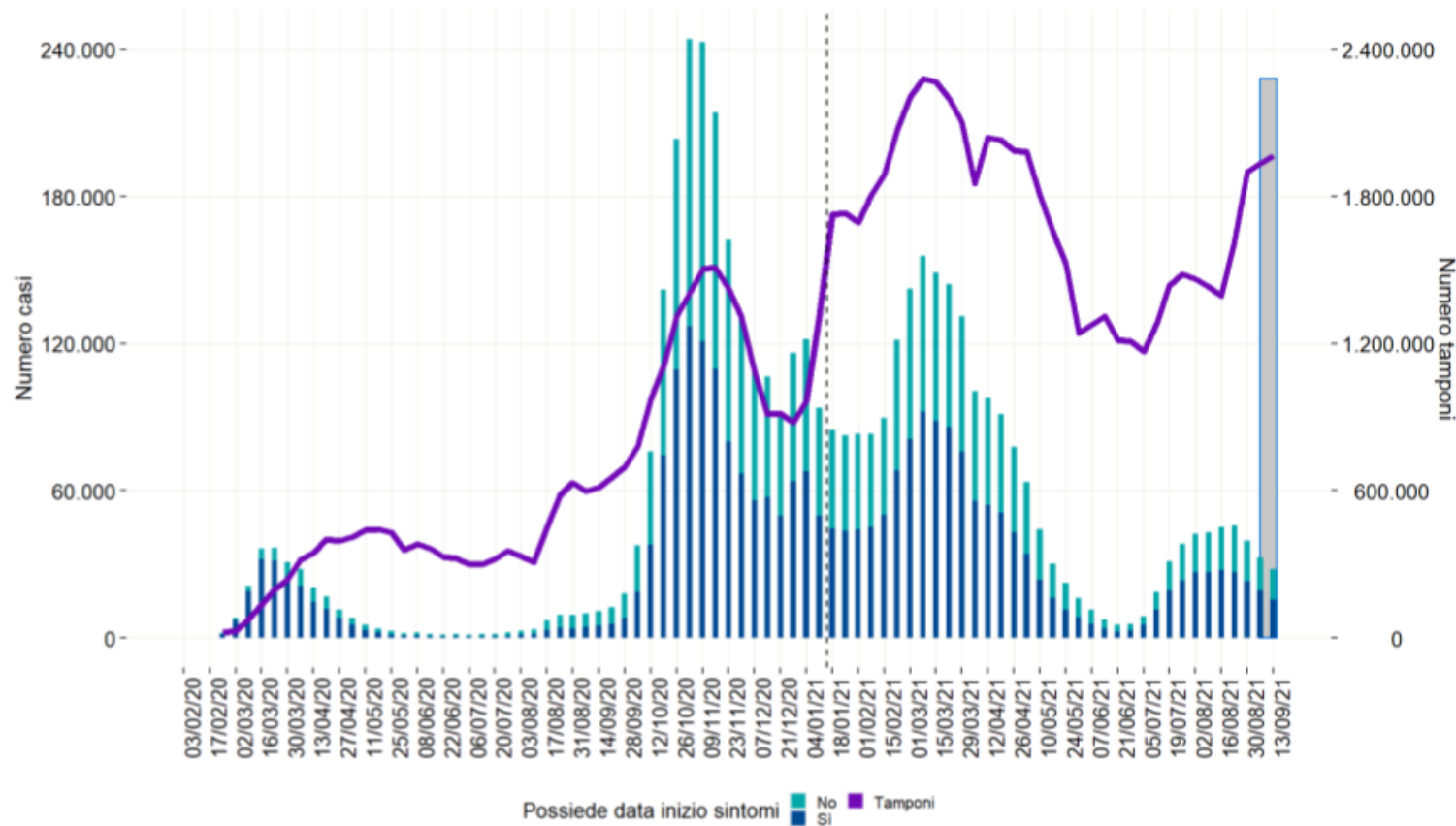
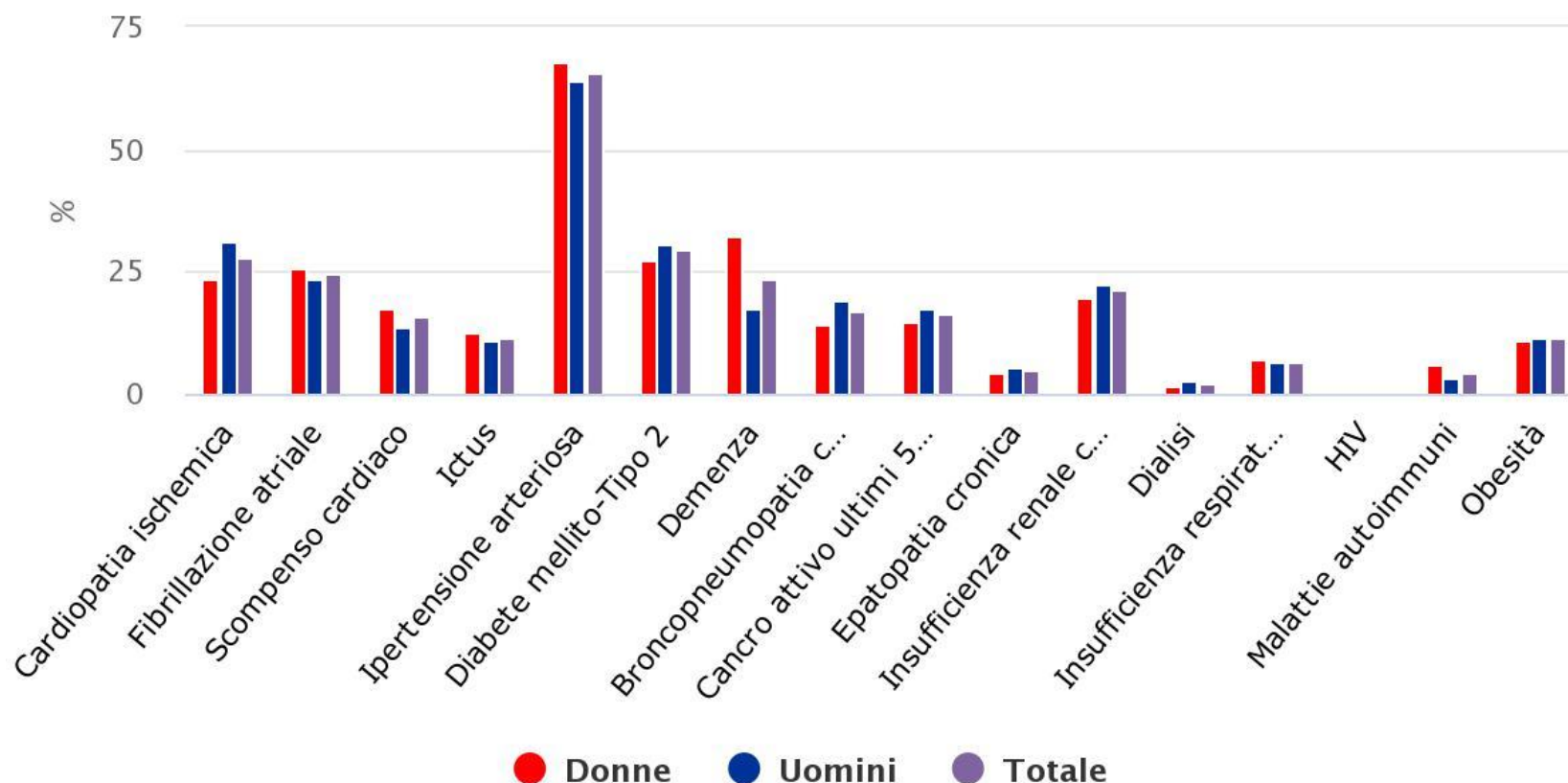


FIGURA 2 – CASI SETTIMANALI DI COVID-19 DIAGNOSTICATI IN ITALIA PER DATA PRELIEVO/DIAGNOSI (A SINISTRA) (N=4.645.894) E NUMERO DI TAMPONI EFFETTUATI (A DESTRA)

PATOLOGIE PREESISTENTI NEI PAZIENTI DECEDUTI PER COVID19

Patologie preesistenti osservate più frequentemente per sesso

pazienti deceduti e positivi all'infezione da SARS-CoV-2



Il numero medio di patologie osservate in questa popolazione è di 3,7 (mediana 3, Deviazione Standard 2,1).

- 2,9% presentavano 0 patologie
- 11,5% presentavano 1 patologia
- 18,1% presentavano 2 patologie
- 67,4% presentavano 3 o più patologie.

% totale

Ipertensione arteriosa 65.8%

Cardiopatia ischemica 28.1%

FA 24.5%

Scompenso cardiaco 15.7%

Ictus 11.5%

...

DM tipo 2 29.3%

Fonte:

<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia#3>

Patologie e complicanze più comuni osservate nei pazienti deceduti SARS-COV-2 positivi per fascia di età

Fasce di età	16-59		60-69		70-79		80+		Totale	
	(n=551)		(n=761)		(n=1848)		(n=4515)		(n=7675)	
<i>Patologie preesistenti</i>	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Cardiopatía ischemica</i>	36	6,5	154	20,2	538	29,1	1.429	31,7	2.157	28,1
<i>Fibrillazione atriale</i>	13	2,4	79	10,4	355	19,2	1437	31,8	1.884	24,5
<i>Scompenso cardiaco</i>	26	4,7	70	9,2	241	13,0	871	19,3	1.208	15,7
<i>Ictus</i>	17	3,1	64	8,4	190	10,3	612	13,6	883	11,5
<i>Ipertensione arteriosa</i>	207	37,6	453	59,5	1.245	67,4	3.146	69,7	5.051	65,8
<i>Diabete mellito-Tipo 2</i>	135	24,5	255	33,5	669	36,2	1.194	26,4	2.253	29,4
<i>Demenza</i>	15	2,7	45	5,9	215	11,6	1.535	34,0	1.810	23,6

FISIOPATOLOGIA DELLA RELAZIONE SARS-COV-2 E SISTEMA CARDIOVASCOLARE

SARS-CoV-2 è un Coronavirus. Si caratterizza per genoma a RNA a singolo filamento

Gruppo BETA Coronavirus (SARS-CoV e MERS-CoV)

Il rivestimento è formato da proteine strutturali (S, E, M e N). La Spike protein, presente sul rivestimento, si aggancia ai recettori presenti sulle cellule (ACE2 e CD147).

La **superficie del virus SARS-CoV-2** è coperta da un gran numero di **proteine “spike”**, **essenziali affinché il virus entri nelle cellule ospiti**.

Ogni proteina “spike” è costituita da due subunità, S1 e S2. La subunità S1 in corrispondenza della punta dello “spike” contiene il dominio di legame del recettore (receptor-binding domain, RBD) che si lega all’enzima di conversione dell’angiotensina 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), il recettore della cellula ospite, mentre la subunità S2, situata sullo stelo dello “spike”, media la fusione della membrana della cellula ospite virale necessaria per l’ingresso virale.

Affinché si verifichi la fusione della membrana, le subunità S1 e S2 devono essere trafitte dalla serina proteasi transmembrana 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2—1).

RUOLO RECETTORE ACE2

ACE2 è un enzima legato alla superficie delle cellule ospiti ed è il punto di ingresso per SARS-CoV-2. ACE2 è ampiamente distribuito in tutto l'organismo ed è **espresso in modo abbondante sulle cellule epiteliali nasali, sulle cellule epiteliali alveolari polmonari e sugli enterociti dell'intestino tenue.**

ACE2 è espresso anche nell'endotelio dei letti vascolari negli organi di tutto il corpo e nelle cellule muscolari arteriose lisce in molti organi studiati. Nei reni, ACE2 è espresso nei bordi spazzola apicali dei tubuli prossimali, nonché nei podociti glomerulari; ma non nelle cellule endoteliali. **L'ampia distribuzione dei recettori ACE2 in tutto l'organismo probabilmente spiega gli effetti multiorgano nel COVID-19.**

ACE2 regola il sistema renina-angiotensina catalizzando l'idrolisi dell'octapeptide angiotensina II (Ang II, un vasocostrittore) all'eptapeptide angiotensina 1-7 (Ang1-7, un vasodilatatore). Ang1-7 si oppone anche alla stimolazione di Ang II della produzione di citochine proinfiammatorie, come IL-6. È stato dimostrato che ACE2 ha una funzione protettiva nei polmoni, nel sistema cardiovascolare e in altri organi ed è stato valutato in sperimentazioni cliniche per il trattamento della sindrome da distress respiratorio acuto. La conseguente deplezione di ACE2 in seguito a infezione della cellula ospite lascia intatta la stimolazione pro-infiammatoria di Ang II e la conseguente lesione al polmone e ad altri organi.

L'infezione virale dell'endotelio provoca una lesione delle cellule endoteliali, scatenando il rilascio di citochine proinfiammatorie e una disfunzione microcircolatoria nei polmoni, nel cuore e nel fegato.

Si ritiene che una conseguenza sia uno stato di ipercoagulabilità che provoca trombosi microvascolare. Quando si verifica nei polmoni, la trombosi microvascolare può compromettere lo scambio di ossigeno; quando si verifica nelle vene, può portare a trombosi venosa profonda ed embolia polmonare e nelle arterie, ictus ischemico, ischemia degli arti e infarto miocardico.

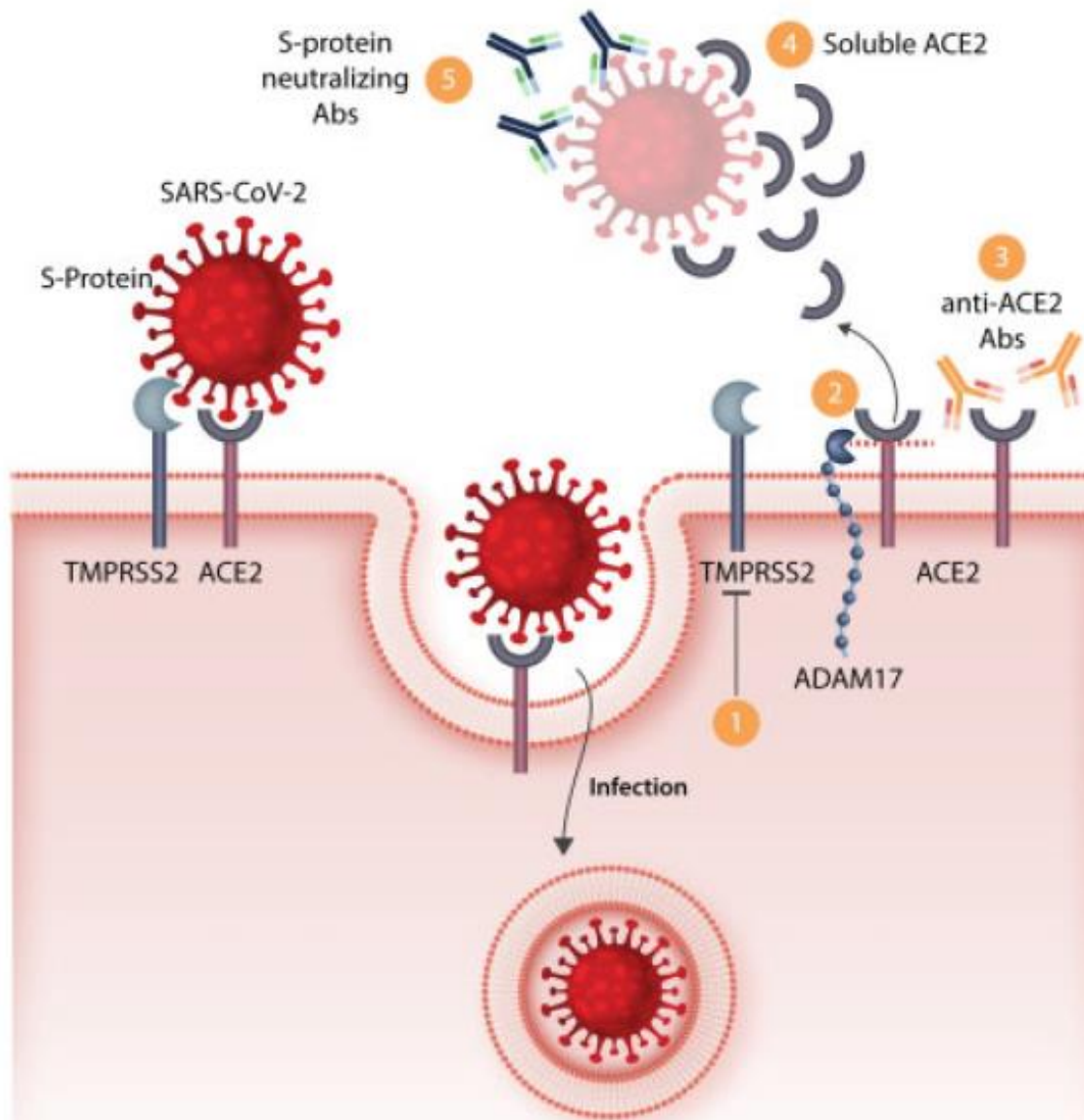


Figure 2 Basic pathobiology of SARS-CoV-2 infection and possible treatment strategies. Upon the viral spike protein priming by the trans-membrane protease serine 2 (TMPRSS2), SARS-CoV-2 uses the host angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) to enter and infect the cell. Inhibiting TMPRSS2 activity (by camostat mesylate) could be used to prevent proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and protect the cell against virus–cell fusion (1). Another approach could be neutralizing the virus from entering cells and keeping it in solution by activation of a disintegrin and metalloprotease 17 (ADMA17) which leads to shedding of the membrane-bound ACE2 and release of the soluble extracellular domain of ACE2 (2); with treatment with anti-ACE2 antibodies leading to blockage of the interaction between virus and receptors (3) or administration of soluble recombinant human ACE2 protein acting as a competitive interceptor for SARS-CoV-2 (4). Alternatively, purified polyclonal antibodies targeting/neutralizing the viral spike protein may offer some protection against SARS-CoV-2 (5). Interestingly, angiotensin receptor blockers (ARBs) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), frequently used to treat hypertension, could alter ACE2 expression and intensify the SARS-CoV-2 infection.

Fonte: ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic.

<https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>

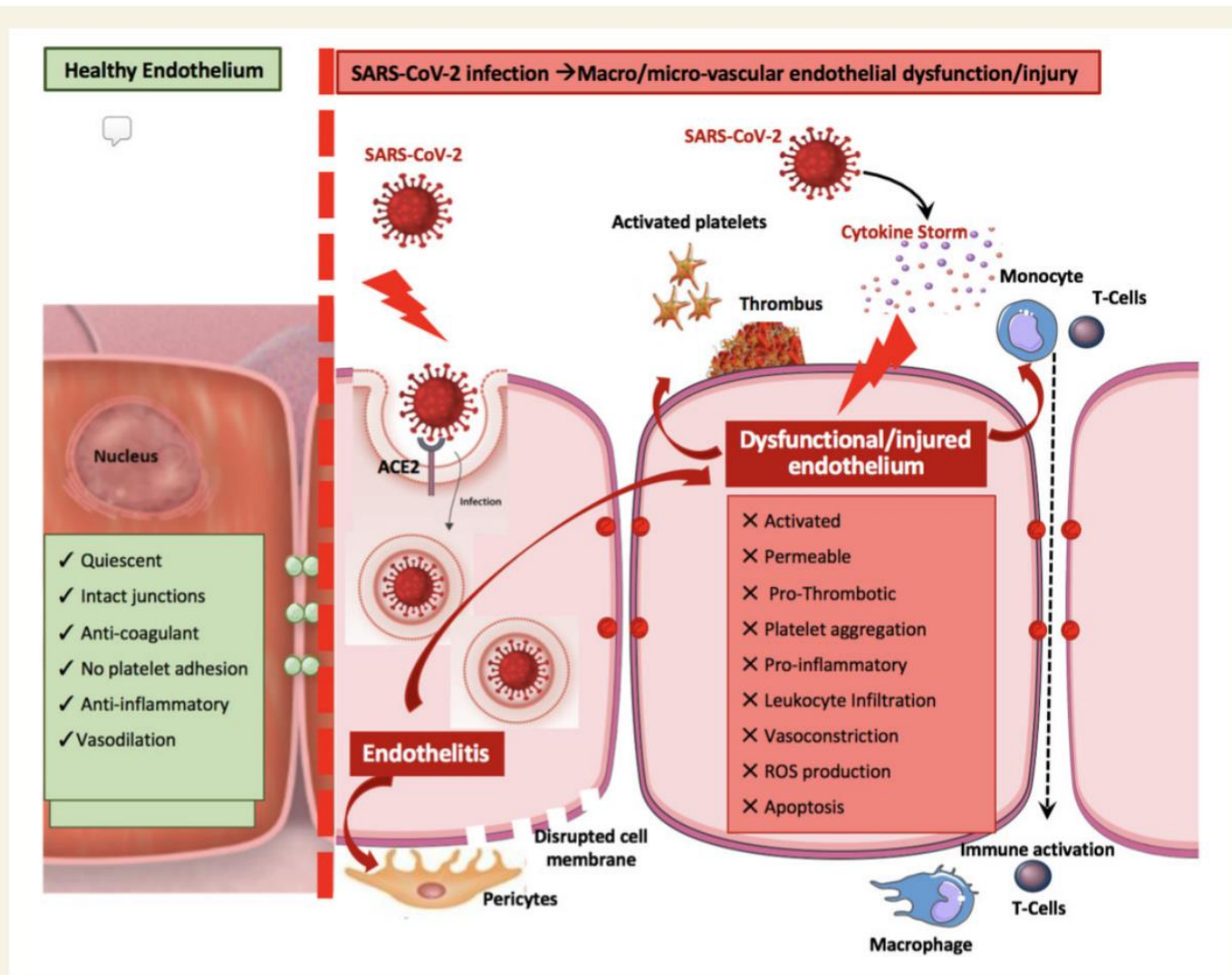


Figure 1 Endothelial dysregulation by SARS-CoV-2. Healthy endothelium (left) is characterized by quiescence, intact junctions, anticoagulant anti-inflammatory phenotype, and an intact vasodilation phenotype. The cell in the centre (endothelitis) is infected with SARS-CoV-2, whereas the cells to the right have been activated as a result of cytokine release and activation of prothrombotic pathways. Infection with SARS-CoV-2 is via ACE2 which is subsequently endocytosed, potentially reducing ACE2-mediated regulation of vascular tone. SARS-CoV-2 infection causes endothelial dysfunction at multiple levels including inflammatory activation, cytokine storm, leukocyte infiltration, increased permeability, thrombosis, platelet aggregation, vasoconstriction, production of reactive oxygen species (ROS), and apoptosis.

Fonte: Evans PC, Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovascular Research (2020) 116, 2177–2184

**ESC**European Society
of CardiologyCardiovascular Research (2020) **116**, 2177–2184

doi:10.1093/cvr/cvaa230

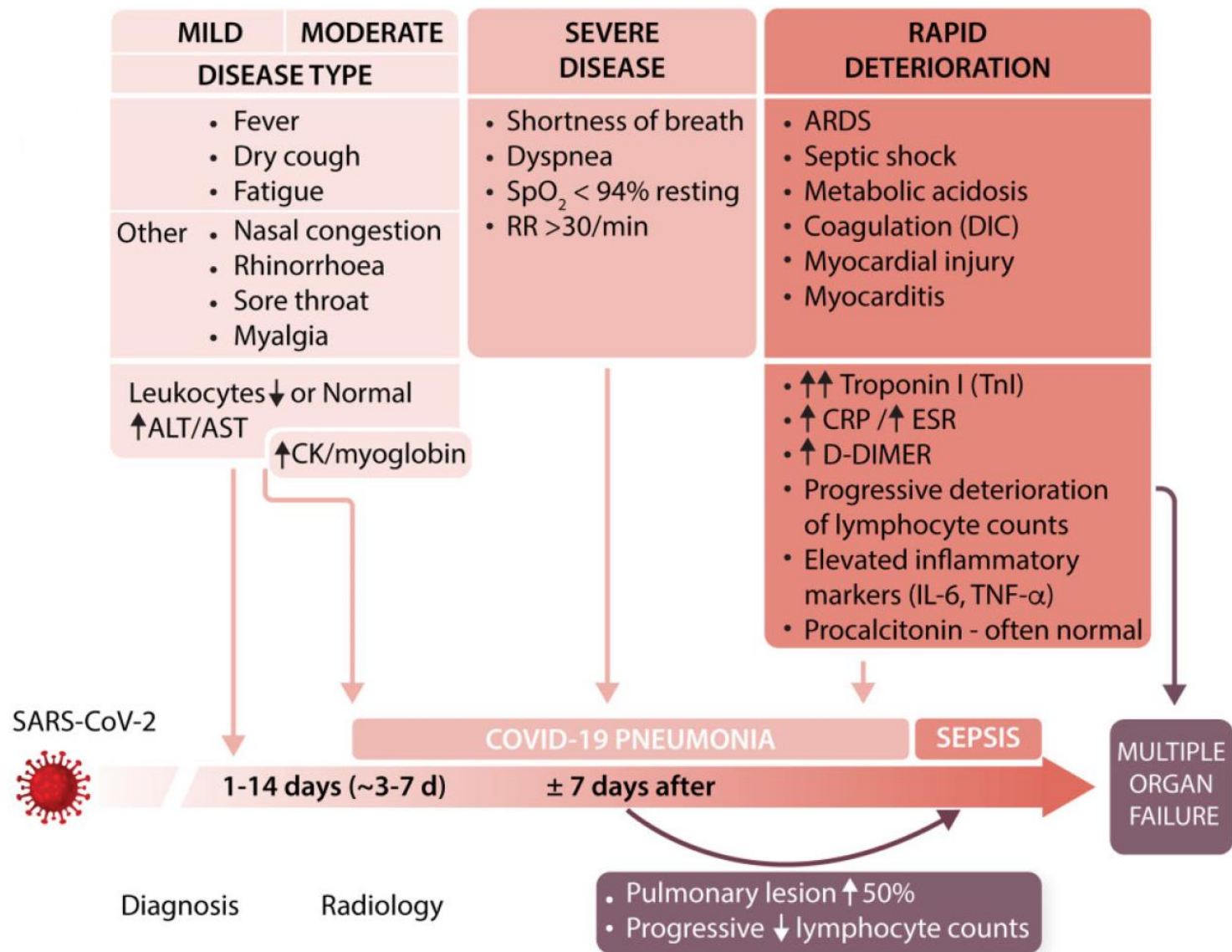
REVIEW

Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science

Paul C. Evans ^{1*}, G. Ed Rainger², Justin C. Mason ³, Tomasz J. Guzik ⁴,
Elena Osto ⁵, Zania Stamataki ⁶, Desley Neil², Imo E. Hoefer ⁷,
Maria Fragiadaki ¹, Johannes Waltenberger ⁸, Christian Weber ⁹,
Marie-Luce Bochaton-Piallat ¹⁰, and Magnus Bäck^{11*}

In addition, underlying cardiovascular disease may aggravate the clinical course of disease in COVID-19. Meta-analysis of data from Chinese cohorts revealed that fatality rates in hospitalized patients with COVID-19 were elevated in those with cardiovascular disease (10.5%), diabetes (7.3%), or hypertension (6%) compared with patients without comorbidities (0.9%).¹⁰ Cohorts of patients from Italy and the USA¹¹ also show that hypertension, diabetes, and obesity are common comorbidities.

FASI DELLA MALATTIA



ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic

Last updated on 10 June 2020

3. Pathophysiology - Mechanism of Disease in Relation with the Cardiovascular System

Key points

- The pathobiology of coronavirus infection involves [SARS-CoV-2](#) binding to the host receptor angiotensin-converting enzyme 2 ([ACE2](#)) to mediate entry into cells;
- [ACE2](#), which is expressed in the lungs, heart and vessels, is a key member of the renin angiotensin system ([RAS](#)) important in the pathophysiology of [CVD](#);
- [CVD](#) associated with [COVID-19](#), likely involves dysregulation of the [RAS/ACE2](#) system due to [SARS-CoV-2](#) infection and due to comorbidities, such as hypertension;
- [CVD](#) may be a primary phenomenon in [COVID-19](#), but may be secondary to acute lung injury, which leads to increased cardiac workload, potentially problematic in patients with pre existing [HF](#);
- Cytokine release storm, originating from imbalance of T cell activation with dysregulated release of interleukin ([IL](#))-6, [IL-17](#) and other cytokines, may contribute to [CVD](#) in [COVID-19](#). [IL-6](#) targeting is being tested therapeutically;
- Immune system activation along with immunometabolism alterations may result in plaque instability, contributing to development of acute coronary events.

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI E OUTCOME COVID-19

ETA' → Influenza anche ruolo altre comorbidità

SESSO MASCHILE (50 – 82% pz ospedalizzati sono maschi)

Mortalità pz con storia di malattia CV 10.7%

... Ipertensione: dati mostrano prevalenza di ipertensione 15-40% nei pazienti ospedalizzati per COVID19 (popolazione generale circa 30%)

Alcuni studi riportano OR per decesso 3.05 se presenza ipertensione

Fattore confondente: prevalenza di ipertensione aumenta con età e l'età «pesa» molto per outcome sfavorevole....

THERE IS NO CLEAR EVIDENCE THAT ARBs and ACEi LEAD TO UP-REGULATION OF ACE2 IN TISSUES →

NO JUSTIFICATION TO STOP THIS DRUGS

NB: POOR CONTROL OF BLOOD PRESSURE MAY LEAD TO DYSREGULATION OF IMMUNE SYSTEM

Study	Region	All patients	Severity qualification	Lower severity	High severity	P-value
Cardiovascular disease/coronary heart disease (estimated 20% WHO); <i>n</i> (%)						
Huang <i>et al.</i>	Jin Yin-Tan	41 (15%)	Non-ICU/ICU	28 (11%)	13 (23%)	0.32
Wang <i>et al.</i>	Zongnan	138 (15%)	Non-ICU/ICU	102 (11%)	36 (25%)	0.04
Zhou <i>et al.</i>	JY-T and Wuhan	191 (8%)	Survive/dead	137 (1%)	54 (24%)	<0.0001
Ruan <i>et al.</i>	Tongji	150	Survive/dead	82	68	–
Liu <i>et al.</i>	Tongji + three others	78	Stable/deteriorate	66	11	–
Guan <i>et al.</i>	31 provinces/provincial municipalities	1099 (3%)	Non-severe/severe	926 (2%)	173 (6%)	–
Guan <i>et al.</i>	31 provinces/provincial municipalities	1099 (3%)	Stable/endpoint	1032 (2%)	67 (9%)	–

Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review

Ariel Izcovich^{1*}, Martín Alberto Ragusa², Fernando Tortosa³, María Andrea Lavena Marzio¹, Camila Agnoletti¹, Agustín Bengolea¹, Agustina Ceirano¹, Federico Espinosa¹, Ezequiel Saavedra¹, Verónica Sanguine⁴, Alfredo Tassara¹, Candelaria Cid¹, Hugo Norberto Catalano¹, Arnav Agarwal⁵, Farid Foroutan⁶, Gabriel Rada^{7,8,9}

Prognostic factor	Mortality					Severe COVID-19 disease				
	Number of patients (studies)	Odds ratio (95%CI)	Risk without prognostic factor	Risk with prognostic factor	Certainty of the evidence	Number of patients (studies)	Odds ratio (95%CI)	Risk without prognostic factor	Risk with prognostic factor	Certainty of the evidence
Cardiovascular disease Definition: Coronary heart disease or congestive heart failure	37156 (51)	2.12 (1.77–2.56)	8.1%	15.5%	⊕⊕⊕○ MODERATE ^d	16679 (73)	3.34 (2.71–4.1)	12.2%	31.3%	⊕⊕⊕○ MODERATE ^d
			7.5% increase in mortality. Between 5.4% more and 9.7% more					19.1% increase in severe COVID-19 disease. Between 15.1% more and 23.1% more		
Cardiac arrhythmia	12729 (6)	2.13 (1.72–2.65)	7%	13.6%	⊕⊕⊕⊕ HIGH	747 (4)	16.51 (6.69–40.77)	6.5%	35.5%	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,e}
			6.5% increase in mortality. Between 4.7% more and 8.4% more					29% increase in severe COVID-19 disease. Between 22.6% more and 32.3% more		

Overall the risk of severe COVID-19 disease or death resulted higher in older patients and those with previous medical conditions including COPD and cardiovascular disease as some of the most relevant predictors.

https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/Documents/Patient%20Q_A-a4-Italian-HD.pdf



ESC

European Society
of Cardiology

Published on 1 April 2020 - Last update on 10 July 2020
Traduzione in Italiano a cura di: Stefania Angela Di Fusco,
Filippo Zilio e Marco Flori, a nome dell'Area Giovani ANMCO.



● **COVID-19 e pazienti cardiopatici (FAQ)**

In considerazione delle molteplici domande riguardanti il COVID-19 pervenute al Forum messo a disposizione dei pazienti dalla Società Europea di Cardiologia (The ESC Patient Forum), è stato realizzato questo documento che racchiude utili raccomandazioni delle autorità internazionali e delle associazioni scientifiche. Le domande riguardanti la tua terapia devono essere rivolte al tuo medico.

PINK FLOYD



THE DARK SIDE OF THE MOON

OK, ma quindi?

E' attendibile la prevalenza di cardiopatia (...quale...??) da studi condotti su pazienti ospedalizzati?

NO.

Ci sono cardiopatici che sono sopravvissuti al COVID19 senza necessità di ospedalizzazione?

Sì.

PREVALENZA

- probabilità di avere una malattia

- il numeratore comprende tutti i casi

- rilevabile con una sola indagine

- dipende dalla durata della malattia

- utile per valutare l'impatto di una malattia (di solito di lunga durata) in una popolazione

INCIDENZA

- probabilità di sviluppare una malattia

- il numeratore comprende solo i nuovi casi

- richiede almeno due indagini distanziate nel tempo (*follow up*)

- non dipende dalla durata della malattia

- utile per valutare l'estendersi di una malattia o per studiarne i determinanti

UNA PROPOSTA DI STUDIO

Studio osservazionale di coorte retrospettivo

Coinvolgimento MMG – USCA – PS di riferimento

Obiettivi:

1. Individuare prevalenza anamnesi di patologia cardiovascolare nei pazienti COVID (comprendendo i diversi setting MMG, USCA, PS)
2. Individuare outcome pazienti cardiopatici che hanno contratto COVID (follow-up a domicilio, accessi in PS, ospedalizzazione e durata della degenza, decesso)

Collaborazione Ospedale – Territorio

“Rendi cosciente l’inconscio, altrimenti sarà lui a guidare la tua vita e lo chiamerai destino” –
C.G. Jung

Grazie per
l’attenzione

