

Long Covid ed interessamento cardiovascolare

written by Pasquale Perrone Filardi | 23 Giugno 2022

Pasquale Perrone Filardi e Christian Basile

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II

La malattia da [SARS-CoV-2](#) ha avuto senza dubbio un grande impatto in termini economici, di salute globale e di assistenza sanitaria. Sebbene ormai siano molti milioni le persone che hanno superato l'infezione acuta (1) in molti casi, anche a mesi di distanza, non presentano una piena guarigione con persistenza di sintomi come dispnea, dolore toracico, astenia, cefalea, cardiopalmo e fatigue. Sono state proposte diverse strategie di gestione di queste sequele, nonostante le evidenze siano ancora poche e risulti necessario rimanere vigili circa il loro impatto a lungo termine.

Epidemiologia del Long Covid

L'incompleta guarigione con persistenza dei sintomi viene comunemente indicata come "[Long COVID](#)", nonostante tale dicitura non abbia una definizione univoca. Altri termini utilizzati sono "sequele post acute" (2), "sindrome post acuta da COVID 19" (3) e "stato post COVID" (4). A dicembre 2020 l'UK National Institute for Healthcare and Guidelines ha proposto di definire come Long COVID la persistenza dei sintomi oltre le 4 settimane dall'infezione da SARS-CoV-2. La prevalenza del Long COVID è molto variabile sia all'interno dello stesso paese che tra i vari paesi e questa differenza potrebbe essere legata alla eterogeneità delle popolazioni studiate e al differente timing di valutazione dato che la persistenza dei sintomi, come evidenziato da vari studi, sembra ridursi all'aumentare del tempo trascorso dal contagio (5)-(7). Gli studi che hanno valutato i pazienti ospedalizzati hanno riportato una prevalenza maggiore (8),(9) e questo sembra sottolineare il nesso tra la severità dell'infezione acuta, l'influenza delle comorbidità e la persistenza dei sintomi (Figura 1). Al contrario i fattori di rischio per lo sviluppo del Long COVID sono piuttosto omogenei. È già noto da tempo il ruolo svolto dall'obesità e dagli altri disordini metabolici nell'infiammazione e nella disfunzione endoteliale e vari studi prospettici e di popolazione hanno documentato un nesso tra obesità e long COVID (10)-(12). A questi si aggiungono il genere femminile, l'età avanzata, i disordini psicologici e l'immobilità, favorita - tra le altre cose - dal lockdown e dal lavoro da remoto (10)-(16).

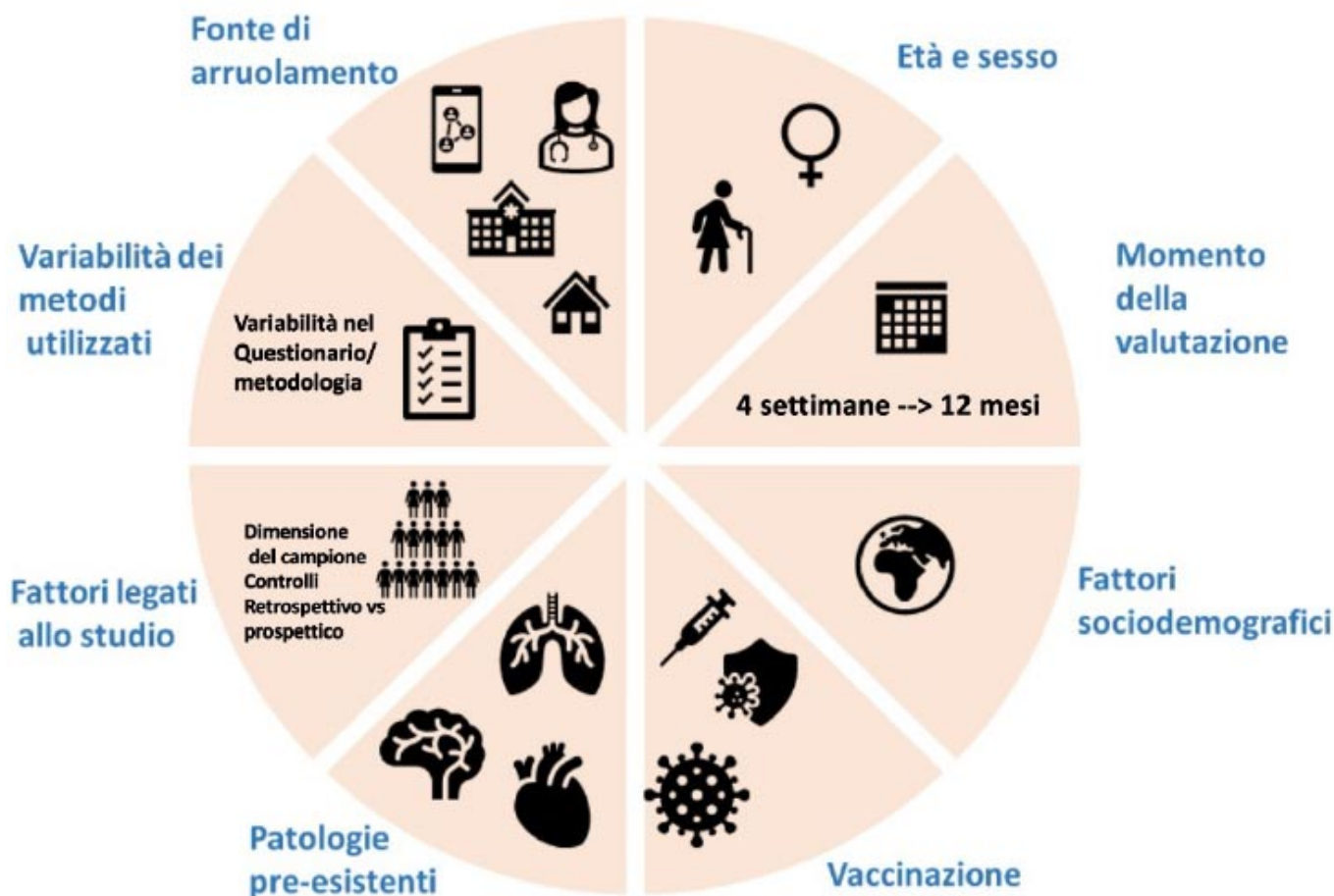


Figura 1: fattori che contribuiscono alla variabilità della prevalenza del long COVID. Questi includono alcune caratteristiche come l'età, il sesso, il timing della valutazione, fattori sociodemografici, vaccini, varianti, patologie pre-esistenti, dimensioni del campione, disegno di studio, variabilità degli strumenti diagnostici e terapeutici impiegati.

Coinvolgimento cardiovascolare e possibili meccanismi patogenetici

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi per spiegare la persistenza dei sintomi cardiovascolari nei pazienti affetti da long COVID. Un possibile meccanismo sembra essere una risposta autoimmune verso antigeni cardiaci per un meccanismo di mimetismo molecolare (17). È stata anche ipotizzata la possibilità che si sviluppi una risposta infiammatoria cronica a causa della persistenza di un reservoir virale a livello miocardico (18). Questo meccanismo potrebbe essere amplificato dal contributo proinfiammatorio svolto dal tessuto adiposo perivascolare mediante il rilascio di adipochine il che correla bene con l'evidenza della maggiore prevalenza di incompleta guarigione che si osserva nei pazienti obesi affetti da patologia cardiometabolica. Studi recenti hanno anche evidenziato una maggiore espressione di fattori protrombotici il che potrebbe spiegare le complicanze emboliche anche a distanza di tempo dalla fase acuta. La stessa elevata prevalenza di trombosi polmonare, stimata tra il 5 e il 30% (19), (20), potrebbe incrementare il rischio di sviluppare ipertensione polmonare (21).

Dato che il danno miocardico durante la fase acuta della malattia da COVID19 correla con una prognosi sfavorevole (22-26) numerosi studi sia retrospettivi che prospettici hanno cercato di definire meglio gli effetti cardiovascolari dell'infezione da SARS-CoV-2.

Studi retrospettivi

Numerosi studi retrospettivi hanno evidenziato un aumento di nuove diagnosi di patologie cardiovascolari e metaboliche sia nei pazienti non ospedalizzati (27) sia nei pazienti ospedalizzati (28). Lo studio condotto da Tazare et al. ha messo in evidenza come il rischio dei pazienti ospedalizzati per COVID19 di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori nella fase post acuta era simile a quello dei pazienti ricoverati per polmonite mentre il rischio di sviluppare Diabete Mellito di tipo 2 dopo infezione da SARS-CoV2 è risultato maggiore (29).

Studi prospettici

Gli strumenti diagnostici utilizzati per evidenziare il coinvolgimento cardiaco nella fase successiva alla guarigione dall'infezione sono stati prevalentemente l'elettrocardiogramma (ECG), l'ecocolordoppler cardiaco transtoracico, la risonanza magnetica nucleare e il test cardiopolmonare. Le registrazioni elettrocardiografiche durante la fase acuta hanno mostrato frequentemente alterazioni della ripolarizzazione ed aritmie con tendenza alla risoluzione entro 6 mesi dall'infezione (30,31). Il problema dei numerosi studi che hanno cercato di stimare il ruolo delle registrazioni elettrocardiografiche come metodica di screening dopo la fase acuta dell'infezione è rappresentato principalmente dalla frequente mancanza di ECG pre-infezione. Per quanto riguarda le anomalie strutturali - indagate tradizionalmente mediante l'ecografia cardiaca e la risonanza magnetica nucleare - sono state evidenziate principalmente mio-pericarditi, alterazioni ischemiche e disfunzione ventricolare destra. La disfunzione ventricolare sinistra sembra invece essere meno frequente (32), (33). Lo studio di follow-up PHOSP-COVID ha infatti evidenziato come i livelli di NT-proBNP fossero elevati solo nel 7% dei pazienti a distanza di 5 mesi dalla dimissione (34). In diversi studi i pazienti sono stati sottoposti a test cardiopolmonare. Questi studi hanno evidenziato una riduzione del consumo di ossigeno nella fase successiva alla guarigione dall'infezione riconoscendo come meccanismo principale l'inefficienza muscolare nell'estrazione di ossigeno (35). Anche le alterazioni del sistema autonomico sono state frequentemente riscontrate. In uno studio che ha arruolato 20 pazienti con problematiche di tipo autonomico, la più frequente è stata la sindrome della tachicardia posturale ortostatica seguita dalla sincope vasovagale e dall'ipotensione ortostatica (36).

Numero del trial	Titolo	Outcome cardiovascolare	Età	Campione	Tipo di studio
NCT04358029	Cardiac arrhythmias in patients with coronavirus disease (COVID-19)	Aritmie cardiache, causa del decesso, numero di parossismi di aritmie atriali	Bambini, giovani adulti, adulti	10.000	Osservazionale
NCT04465552	Arrhythmic manifestations and management in hospitalized COVID-19 patients	Manifestazioni aritmiche, strategie di trattamento e outcome a lungo termine nei pazienti COVID19 ospedalizzati	A partire dai 18 anni	666	Osservazionale
NCT04508712	Long-term outcomes in patients with COVID-19	Funzione cardiaca	A partire dai 18 anni	900	Osservazionale

NCT04624503	Prognostic and clinical impact of cardiovascular involvement in patients With COVID-19 (CARDIO-COVID)	Mortalità cardiovascolare, mortalità per tutte le cause, eventi cardiovascolari maggiori, classe NYHA, funzione sistolica (risonanza magnetica, ecocardiografia)	18-85 anni	500	Osservazionale
NCT04359927	Long-term effects of coronavirus disease 2019 on the cardiovascular system: CV COVID-19 Registry (CV-COVID-19)	Mortalità cardiovascolare, infezione miocardica acuta, stroke	A partire dai 18 anni	10.000	Osservazionale
NCT04724707	Russian Cardiovascular Registry of COVID-19	Morte, ospedalizzazione per causa cardiaca, supporto meccanico o trapianto cardiaco, ICD, CRT, aritmie	A partire dai 18 anni	900	Osservazionale
NCT04384029	The Geneva COVID-19 CVD Study	Outcome clinici correlati a fattori di rischio cardiovascolari pre-esistenti al ricovero, patologie cardiovascolari di nuova insorgenza causate da COVID19	A partire dai 18 anni	1927	Osservazionale
NCT04375748	Hospital registry of acute myocarditis: evolution of the proportion of positive SARS-CoV-2 (COVID-19) cases (MYOCOVID)	Prognosi della miocardite acuta, parametri di risonanza magnetica cardiaca	Bambini, giovani adulti e adulti.	400	Osservazionale

Tabella 1: Esempi di grandi studi ($n > 400$) prospettici osservazionali che hanno valutato gli outcome cardiovascolari associati al COVID19 a breve e lungo termine. COVID19, malattia da Sars-CoV-2; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ICD, defibrillatore impiantabile; NYHA, New Yourk Heart Association; VTE, venous thrombo-embolism.

Proposte di diagnosi e gestione delle sequele cardiovascolari del Long Covid

Data la diffusione delle sequele cardiovascolari si avverte l'esigenza di strategie di screening per identificare i pazienti coinvolti. Un possibile algoritmo prevede di identificare i pazienti ad alto rischio mediante screening basati sulla raccolta dei dati anamnestici, l'esame obiettivo, esami del sangue rivolti principalmente ad indagare gli indici infiammatori e di miocardioneccrosi, l'assetto metabolico e l'NTproBNP, la registrazione di un tracciato elettrocardiografico e l'ecocolordoppler cardiaco transtoracico dopo almeno 8-12 settimane dall'infezione. Nei pazienti con anomalie rilevanti saranno necessari ulteriori approfondimenti partendo dai test non invasivi (risonanza magnetica, Holter ECG,

coronarografica) fino a giungere a quelli invasivi come l'angiografia coronarica e la biopsia endomiocardica (37) (Figura 2).

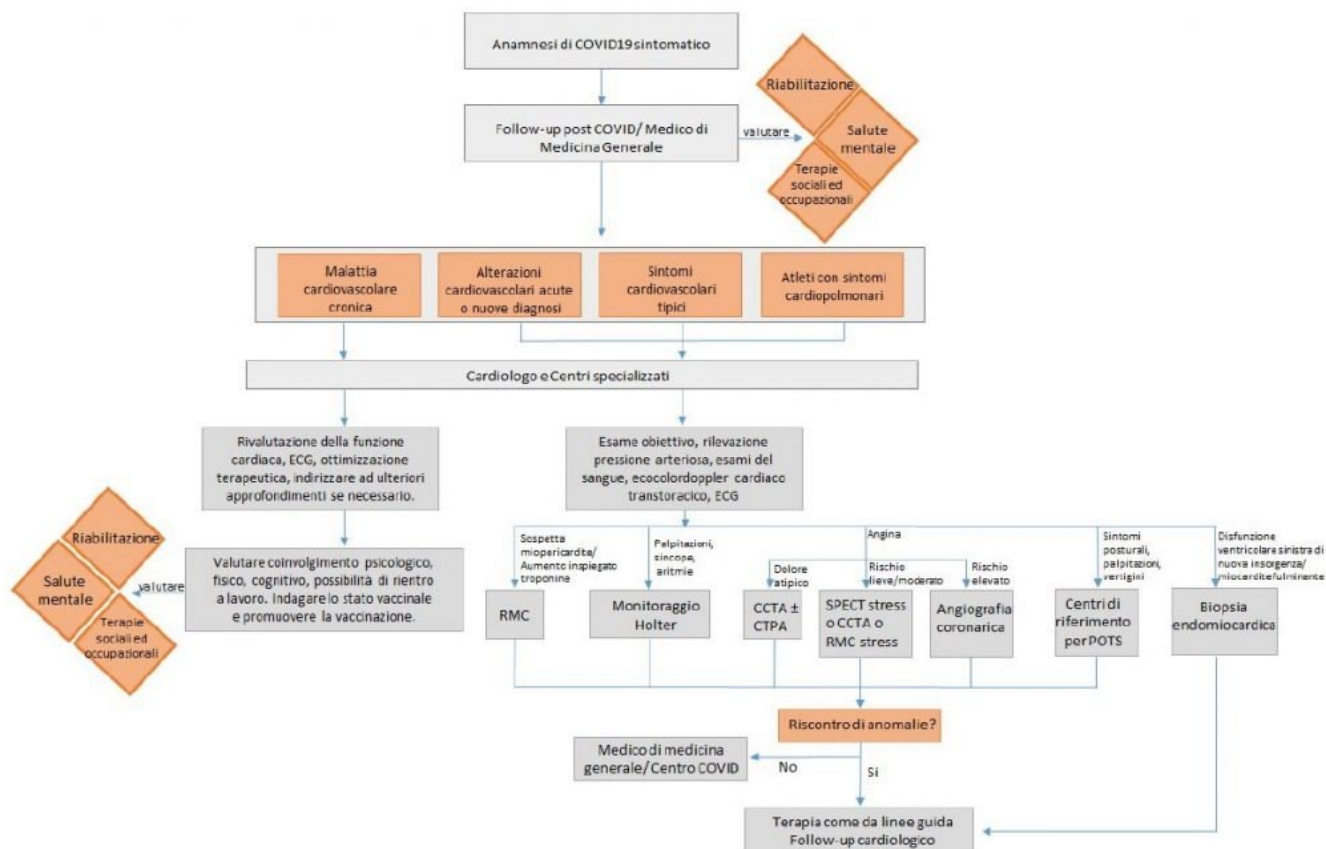


Figura 2: Possibile algoritmo per il follow-up e la gestione delle sequele cardiovascolari post-acute da COVID19. BNP, peptide natriuretico tipo B; CCTA, angioTC coronarica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; CTPA, angioTC polmonare; POTS, sindrome della tachicardia posturale ortostatica.

Conclusioni

Il Long COVID si sta affermando come un importante problema di sanità pubblica verso il quale le evidenze in termini di fisiopatologia, strategie diagnostiche e terapeutiche sono ancora piuttosto limitate. Risulta prioritario definire la prevalenza e i meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base, ma soprattutto sviluppare algoritmi diagnostici e terapeutici specifici per le complicanze cardiovascolari correlate al COVID19.

Bibliografia

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;20:533-534.
2. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021;594:259-264
3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-615
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-615
5. Hossain MA, Hossain KMA, Saunders K, Uddin Z, Walton LM, Raigangar V, et al. Prevalence of long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective inception cohort study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health* 2021;6:e006838.
6. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month

respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Resp Med* 2021;9:747–754.

7. Cassar MP, Tunnicliffe EM, Petousi N, Lewandowski AJ, Xie C, Mahmud M, et al. Symptom persistence despite improvement in cardiopulmonary health—insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. *EClinicalMedicine* 2021;41:101159
8. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397:220–232
9. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;9:1275–1287.
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021;27:626–631.
11. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;9:1275–1287
12. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. medRxiv. doi: 10.1101/2021.06.24.21259277
13. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021> (1 April 2021)
14. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. medRxiv 2021. doi: 10.1101/2021.06.28.21259452
15. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/4june2021> (4 June 2021)
16. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 11 July 2021. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1july2021> (15 August 2021).
17. Blagova O, Varionchik N, Zaidenov V, Savina P, Sarkisova N. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur J Immunol* 2021;51: 893–902
18. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:670–680.
19. Vechi HT, Maia LR, MdM A. Late acute pulmonary embolism after mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a case series. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2020;62:e63
20. Riyahi S, Dev H, Behzadi A, Kim J, Attari H, Raza SI, et al. Pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter study. *Radiology* 2021;301: E426–E433
21. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Shults NV, Gychka SG. COVID-19 patients may become predisposed to pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses* 2021; 147:110483
22. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069
23. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in

- hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-810.
24. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-546.
 25. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol* 2020;5:1274-1280.
 26. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* 2020;41:2070-2079.
 27. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021;594:259-264.
 28. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:n693
 29. Tazare J, Walker AJ, Tomlinson L, Hickman G, Rentsch CT, Williamson EJ, et al. Rates of serious clinical outcomes in survivors of hospitalisation with COVID-19: a descriptive cohort study within the OpenSAFELY platform. *MedRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.01.22.21250304
 30. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrieff T, Singh M, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;41: 96-103.
 31. Desai AD, Boursiquot BC, Melki L, Wan EY. Management of arrhythmias associated with COVID-19. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:2.
 32. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalesvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2021;42:1866-1878
 33. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Lalla SS, Khan-Kheil AM, et al. Persisting adverse ventricular remodeling in COVID-19 survivors: a longitudinal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:562-566.
 34. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021;57:2003481.
 35. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 2021. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
 36. Gavriilaki E, Eftychidis I, Papassotiriou I. Update on endothelial dysfunction in COVID-19: severe disease, long COVID-19 and pediatric characteristics. *J Lab Med* 2021;45:293-302.
 37. Betty R, David A., Thomas F. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European Heart Journal* 2022; 00: 1-22