



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

PATTERN ELETTROCARDIOGRAFICI
ASSOCIABILI ALLA MORTALITÀ DA COVID-19

ELETTROCARDIOGRAPHIC PATTERNS
ASSOCIATED WITH COVID-19

Relatore:

Prof. Laura Burattini

Correlatrice:

Dott. Agnese Sbröllini

Rapporto Finale di:

Chiara Campofredano

Anno Accademico 2021/2022

ABSTRACT

Il Coronavirus SARS-CoV-2 è un virus che appartiene alla grande famiglia dei coronavirus (CoV). Tale virus è emerso in una città cinese Wuhan e si è diffuso molto rapidamente in tutto il mondo. Questa malattia, oltre a generare un grave infezione respiratoria, provoca anche delle aritmie cardiache. Dunque, risulta essere molto importante monitorare gli elettrocardiogrammi di soggetti affetti da COVID-19. Lo scopo di questa tesi è confrontare quali variabili del tracciato elettrocardiografico dei soggetti affetti da COVID-19 cambiano significativamente rispetto a valori normali. Il sistema cardiovascolare è un sistema costituito da vasi sanguigni in cui circola il sangue grazie all'azione di pompaggio del cuore. Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio e funziona come una pompa. L'azione ritmica del cuore è controllata da un segnale elettrico che ha origine nel nodo senoatriale. La contrazione cardiaca avviene in due fasi: sistolica e diastolica. La fase sistolica corrisponde alla contrazione del miocardio in modo che esso possa spingere il sangue verso tutto il corpo; la fase diastolica è la fase di riposo durante la quale il sangue passa rapidamente dalle vene agli atri verso i ventricoli. L'apparato cardiovascolare è suddiviso in due circoli: circolo sistemico e circolo polmonare. Nel primo il sangue è ricco di ossigeno e raggiunge tutti gli organi; nel secondo il sangue è ricco di anidride carbonica torna dagli organi al cuore e da qui ai polmoni. L'apparato respiratorio è un insieme di organi che servono per fornire ossigeno al sangue ed eliminare anidride carbonica da esso. L'elettrocardiogramma serve a riprodurre graficamente l'attività elettrica del cuore. L'onda elettrocardiografica è periodica; essa è costituita da tre onde principali: P, QRS e T. Ognuna di esse corrisponde ad un determinato periodo del battito cardiaco. Per la misurazione dei biopotenziali è necessario utilizzare degli elettrodi per trasdurre la corrente ionica prodotta dal corpo in elettrica in modo da trasferirla allo strumento di misura. A seconda della posizione degli elettrodi si ha una visualizzazione dell'attività cardiaca da punti di vista differenti. L'ECG è costituito da 12 derivazioni. I sintomi più comuni legati al COVID-19 sono febbre, affaticamento e tosse secca. Il test più affidabile per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 è il test molecolare che viene eseguito su un campione delle vie respiratorie prelevato attraverso il cosiddetto tampone. L'Agenzia Italiana del farmaco ha approvato una serie di farmaci per la cura da COVID-19 e l'Agenzia Europea del Farmaco nel 2022 ha approvato il primo farmaco orale contro l'infezione da COVID-19. Tuttavia, la vaccinazione è il metodo più efficace per la prevenzione del COVID-19. I soggetti con comorbidità pregresse hanno un maggior rischio di contrarre il virus. Il coronavirus può avere un impatto sul cuore e generare anomalie elettrocardiografiche come: tachicardie, fibrillazioni, blocco atrio-ventricolare, blocco di branca e sindrome di Brugada di tipo 1.

Nella parte sperimentale di questa tesi sono stati utilizzati una serie di dati acquisiti da pazienti con COVID-19 e successivamente analizzati effettuando un test statistico. Dunque, è stato preso in esame un database contenente i segnali fisiologici acquisiti da soggetti affetti da COVID-19. Successivamente, sono stati considerati gli intervalli corrispondenti ad ogni derivazione dei pazienti sopravvissuti e non sopravvissuti e mediante il test T Student è stata determinata la significatività statistica.

INDICE

INTRODUZIONE	I
---------------------------	---

CAPITOLO 1: SISTEMA CARDIO-RESPIRATORIO

1.1 Sistema Cardiovascolare	1
1.1.1 L'anatomia del cuore	1
1.1.2 La fisiologia elettrica del cuore	3
1.1.3 La fisiologia meccanica del cuore	4
1.1.4 Cenni di circolazione	8
1.2 Cenni di sistema respiratorio	10

CAPITOLO 2: ELETTROCARDIOGRAMMA

2.1 Genesi del segnale elettrocardiografico	12
2.2 Le onde elettrocardiografiche	12
2.3 Registrazione dell'Elettrocardiogramma	14
2.4 Derivazioni elettrocardiografiche	15

CAPITOLO 3: IL CORONAVIRUS

3.1 Definizione	19
3.2 Sintomatologia	20
3.3 Diagnosi	20
3.4 Terapia	21
3.5 Principali comorbidity	22

CAPITOLO 4: ANOMALIE CARDIACHE ASSOCIATE AL COVID

4.1 Introduzione	27
4.2 Tachicardie	27
4.2.1 Tachicardia sopraventricolare	27
4.2.2 Flutter atriale	28
4.2.3 Tachicardia ventricolare	29
4.3 Fibrillazioni	30
4.3.1 Fibrillazione atriale e ventricolare	30
4.4 Blocco atrioventricolare	31
4.5 Blocco di branca	33

4.6	Sindrome di Brugada di tipo 1	37
CAPITOLO 5: PATTERN ELETTROCARDIOGRAFICI ASSOCIABILI ALLA MORTALITÀ DA COVID-19: PARTE SPERIMENTALE		
5.1	Descrizione del Database	38
5.2	Metodologia d'analisi	39
5.3	Risultati	41
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....		II
BIBLIOGRAFIA		III

INTRODUZIONE

La sindrome respiratoria acuta grave SARS-CoV-2 è il nome dato al nuovo coronavirus del 2019. SARS-CoV-2 è un nuovo ceppo di coronavirus che non è stato precedentemente identificato nell'uomo. I coronavirus sono dei virus che circolano tra gli animali e alcuni di essi infettano anche l'uomo. I pipistrelli sono considerati ospiti naturali di tali virus, ma anche molte altre specie di animali sono considerate fonti. Dal momento della sua comparsa l'infezione da SARS-CoV-2 si è diffusa rapidamente in tutto il mondo. Ad oggi, dall'inizio della pandemia sono confermati 550.218.992 casi di COVID-19 e 6.343.783 morti nel mondo. In particolare, in Italia dall'inizio della pandemia ad oggi sono stati confermati 19.157.174 casi e 168.864 deceduti. L'infezione da SARS-CoV-2 provoca gravi malattie respiratorie, ma sembra interessare anche il miocardio. Il coinvolgimento cardiaco nei pazienti con COVID-19 può essere associato ad aritmie potenzialmente letali, come tachicardie, fibrillazioni, blocco atrioventricolare, e altro. Dunque, tale malattia può avere un impatto sul sistema cardiovascolare e portare a reperti elettrocardiografici anormali. Quindi è opportuno monitorare gli ECG di pazienti affetti da COVID-19. Scopo di questa tesi è confrontare come gli intervalli del tracciato elettrocardiografico dei soggetti affetti da COVID-19 cambiano significativamente tra vivi e morti.

1. SISTEMA CARDIO-RESPIRATORIO

1.1 Sistema cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è un sistema chiuso di vasi in cui il sangue circola sotto la spinta del cuore, il quale assume la funzione di una pompa. Tale apparato permette di distribuire l'ossigeno e i nutrienti a tutti gli organi, i tessuti, le cellule, e di eliminare l'anidride carbonica. ^[1]

1.1.1 L'anatomia del cuore

Il cuore è costituito principalmente da tessuto muscolare striato, il quale è a sua volta composto da singole fibrocellule che sono collegate tra loro per mezzo delle giunzioni intercellulari, chiamate dischi intercalari, dove sono presenti desmosomi e giunzioni comunicanti. In realtà, si presenta come un ibrido del tessuto muscolare striato e liscio. Fondendo le caratteristiche di entrambi i tessuti, il cuore può avere migliori prestazioni per ciò che concerne le sue funzioni. Infatti, come tessuto striato, il cuore si comporta come un insieme di fibre in grado di assicurare un'azione rapida del muscolo cardiaco; invece, come tessuto liscio, non dipende dalla volontà dell'uomo e si contrae come un'unica fibra quando viene stimolato elettricamente. Il cuore è circondato da una sacca, esternamente fibrosa ed internamente sierosa, che prende il nome di pericardio. Sotto al pericardio si trovano:

- Epicardio: che è costituito da pericardio sieroso;
- Miocardio: tessuto muscolare robusto responsabile della contrazione del cuore;
- Endocardio: tessuto che costituisce le pareti interne del cuore; ^[1]

Il cuore, in qualità di muscolo, ha la funzione principale di spingere il sangue verso tutto il corpo. Agisce, infatti, come una pompa, che fornisce al sangue l'energia necessaria per muoversi. Dal punto di vista anatomico, esso si trova all'interno della cavità toracica, più precisamente nel mediastino, che si trova tra i polmoni, dietro lo sterno. Inoltre, l'asse maggiore del cuore è rivolto verso sinistra, in modo che circa i due terzi del cuore siano localizzati alla sinistra del piano mediano. Nell'uomo, il cuore è formato da quattro camere, due a destra (atrio destro e ventricolo destro) e due a sinistra (atrio sinistro e ventricolo sinistro). Le camere superiori, gli atri, mostrano delle pareti sottili e flaccide in quanto svolgono un lavoro relativamente leggero: la loro funzione è quella di pompare il sangue all'interno dei ventricoli, che corrispondono alle camere sottostanti. I ventricoli, a loro volta, sono le pompe che spingono il sangue all'interno delle arterie e, perciò, presentano una parete più spessa. ^[2]

Per pompare in modo efficace il sangue e per assicurare un flusso unidirezionale, il cuore necessita di valvole. Esiste una valvola tra ogni atrio e il corrispondente ventricolo, e un'altra nel punto in cui da ogni ventricolo prende origine l'arteria di grosso calibro di competenza. Tra atrio destro e ventricolo destro è presente la valvola tricuspide, mentre tra atrio sinistro e ventricolo sinistro è presente la valvola mitrale. Le corde tendinee filiformi connettono le cuspidi valvolari a muscoli papillari che si trovano sul pavimento del ventricolo. I muscoli papillari si contraggono insieme al miocardio ventricolare provocando una trazione delle corde tendinee; ciò evita che le valvole sporgano eccessivamente negli atri. Gli orifizi che mettono in comunicazione le cavità cardiache con i vasi efferenti sono: la valvola polmonare, che collega il ventricolo destro con l'arteria polmonare, e la valvola aortica, che collega il ventricolo sinistro con l'aorta (Figura 1). Inoltre, le quattro cavità sono delimitate da tre solchi: il solco coronario che si trova tra gli atri e i ventricoli; il solco interventricolare anteriore ed il solco interventricolare posteriore, che si estendono in modo obliquo verso il basso, dal solco coronario all'apice del cuore. Il solco coronario e i due solchi interventricolari albergano le diramazioni più importanti dei vasi coronarici. [2]

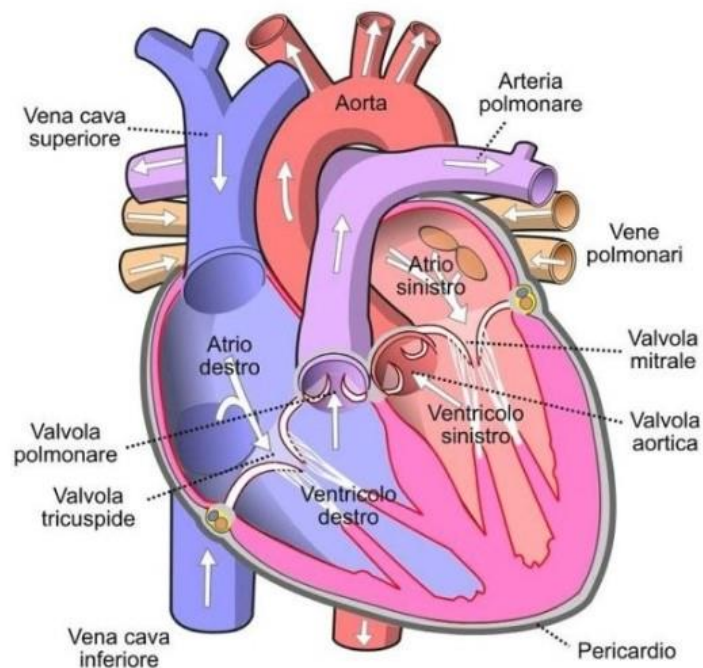


Figura 1: Anatomia del cuore

1.1.2 La fisiologia elettrica del cuore

Si dice che il cuore sia un sincizio funzionale perché i citoplasmi delle cellule comunicano tra di loro tramite giunzioni gap, oltre che desmosomi. Le giunzioni gap sono costituite da grossi tubuli proteici denominati connessioni che hanno la caratteristica di essere zone a bassissima resistenza. Attraverso queste strutture, che troviamo anche nel muscolo liscio, un evento elettrico che insorge in qualsiasi parte del cuore può propagarsi in maniera rapida a tutta la restante massa delle cellule cardiache. Altra caratteristica che avvicina la cellula cardiaca al muscolo liscio è la presenza di zone che vengono dette pacemaker. Queste zone (localizzate infatti all'interno della struttura muscolare sia cardiaca che liscia) sono in grado di produrre in maniera autonoma, cioè senza l'aiuto del sistema nervoso, dei potenziali di azione detti potenziale di azione pacemaker, che tendono a propagarsi rapidamente a tutta la massa cardiaca.^[3] Poiché l'attività di queste zone pacemaker è completamente indipendentemente dalla attività nervosa estrinseca, se togliessimo il cuore dalla sua sede e lo mettessimo in una soluzione fisiologica, esso continuerebbe a battere. Affinché le cellule muscolari possano entrare in contrazione è, comunque, sempre necessario che l'attività contrattile sia preceduta dal potenziale di azione: l'evento elettrico, infatti, precede sempre l'evento meccanico.

La prima tra le zone pacemaker presenti nel cuore è il nodo seno-atriale. Il nodo seno-atriale si trova allo sbocco della vena cava nella parte posteriore dell'atrio destro ed è la struttura da dove partono tutti i potenziali di azione pacemaker. Dal nodo seno atriale si diramano poi una serie di fibre che mettono in comunicazione l'atrio destro con l'atrio sinistro, e l'atrio destro con un altro nodo, detto nodo atrioventricolare, che si trova vicino lo sbocco del seno coronario. A livello del nodo atrioventricolare vi è un rallentamento della conduzione dell'impulso elettrico che consente all'atrio di contrarsi 0.04 s prima dell'inizio della contrazione del ventricolo. Dal nodo atrioventricolare parte un fascio, detto fascio di His, che si addentra nel setto interventricolare e lo percorre per un certo tratto. Dal fascio di His nascono, poi, due sistemi fibrosi, che prendono il nome di branca destra e branca sinistra del fascio di His. Queste due ramificazioni arrivano fino all'apice del cuore e poi risalgono verso la base del cuore nello spessore della parete del cuore. Lungo il loro percorso nella parete cardiaca, le branche destra e sinistra del Fascio di His si diramano ulteriormente, costituendo il sistema delle fibre del Purkinje (Figura 2).

Il ritmo cardiaco generato dall'attività del nodo seno-atriale prende il nome di ritmo sinusale, cioè ritmo fisiologico del cuore. Tutte le restanti parti del sistema di conduzione del cuore (nodo atrioventricolare e il sistema di fibre), possono essere in grado di produrre potenziali di azione, ma con una frequenza di gran lunga inferiore rispetto a quella dettata dal nodo seno-atriale.^[3]

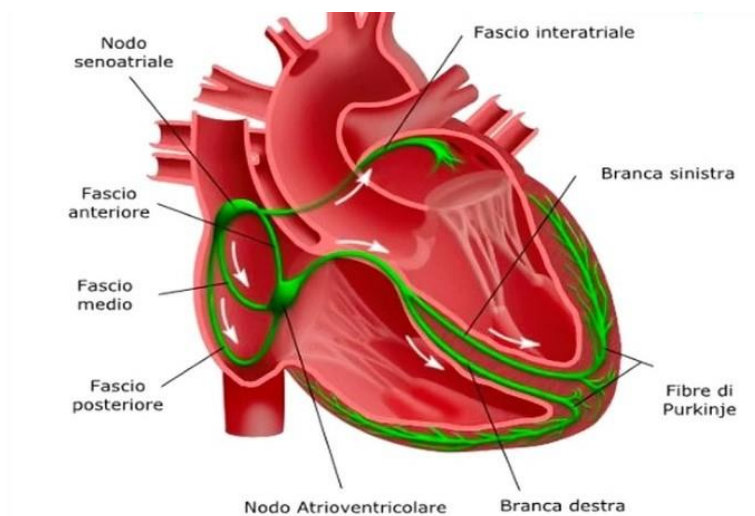


Figura 2: Sistema di conduzione elettrico del cuore

1.1.3 La fisiologia meccanica del cuore

Il cuore è costituito da due pompe in serie. La necessità di due pompe è giustificata dalla presenza di due circolazioni: la circolazione sistemica (grande circolazione) e la circolazione polmonare (piccola circolazione). Queste due pompe sono integrate nello stesso organo, in quanto la loro contrazione è contemporanea. Con un unico impulso, infatti, si genera la contrazione di tutto il cuore, e quindi di entrambe le pompe. L'attività meccanica del cuore, comunque, non è costituita solo da contrazione. Viene, infatti, divisa in due momenti:

- sistole: momento di contrazione per l'eiezione del sangue;
- diastole: momento di rilassamento per consentire al sangue di arrivare al cuore.

Abbiamo, quindi, una fase di diastole che vede il cuore in un periodo di rilassamento in cui il sangue affluisce al cuore stesso e una fase di sistole in cui il sangue viene espulso sia a livello dell'aorta che a livello dell'arteria polmonare, attraverso la produzione di pressioni sufficientemente elevate per vincere le chiusure delle valvole e per dare al sangue una energia sufficientemente elevata da poterlo eiettare in tutti i distretti del corpo. La sistole ha una durata di circa 380 ms, mentre la diastole ha una durata che è più del doppio della sistole, circa 500 ms. Insieme, sistole e diastole costituiscono un ciclo cardiaco, la cui durata è, conseguentemente, di circa 800 ms. In condizioni normali, abbiamo dai 70 ai 90 bpm.

Il diagramma seguente (Figura 3) fornisce tutte le informazioni riguardanti quello che succede a livello del cuore. In particolare, il diagramma pressione-tempo del cuore indica le variazioni della pressione nel tempo in relazione al ciclo cardiaco. [4]

La linea a campana (in blu) rappresenta la pressione ventricolare sinistra. Quella sottoindicata con le lettere **a**, **c** e **v** è la pressione atriale sinistra. La linea in grigio in alto rappresenta la pressione aortica. La massima pressione fisiologica riscontrabile all'interno del ventricolo sinistro è di 120 mmHg e prende il nome di pressione sistolica, osservabile sia a livello del ventricolo sinistro sia a livello dell'aorta. La pressione minima riscontrabile a livello dell'aorta (pressione diastolica) oscilla tra i 70 e gli 80 mmHg.

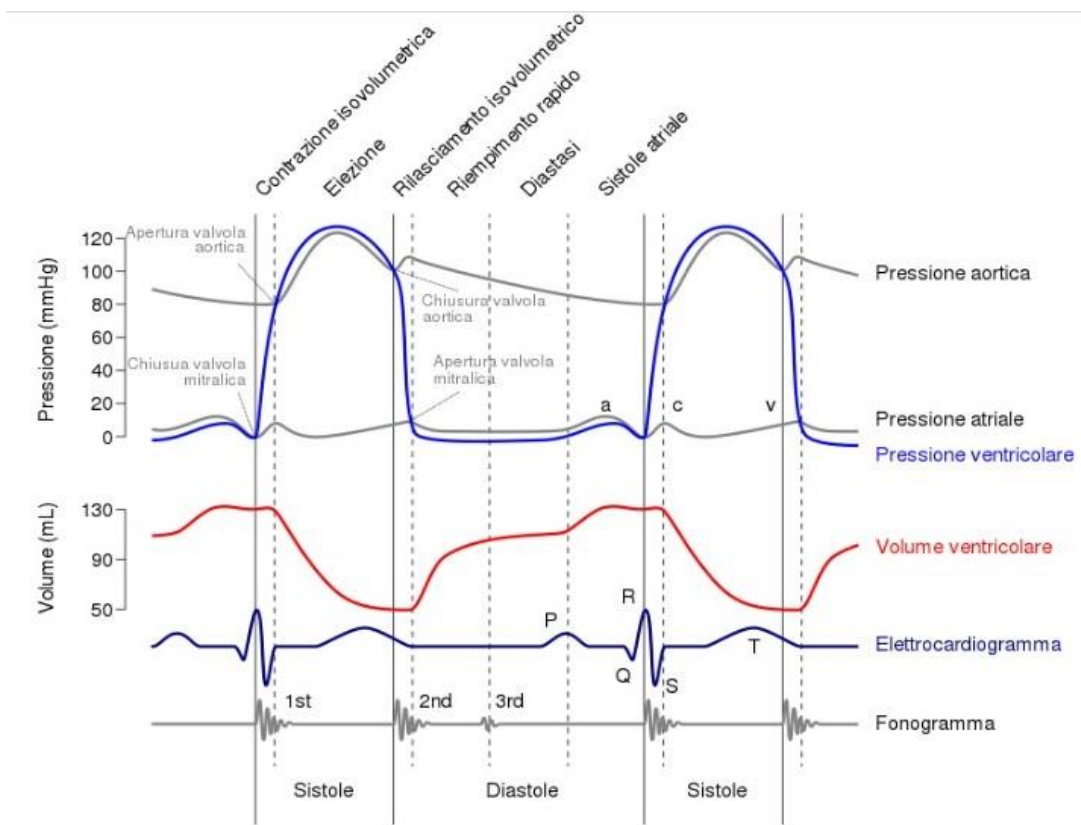


Figura 3: Diagramma pressione-tempo del ciclo cardiaco.

Gli eventi che portano alla genesi di queste pressioni sono i seguenti:

- Nella fase finale della diastole, quindi quando il cuore è rilassato, le valvole atrioventricolari sono aperte, e il sangue passa dall'atrio al ventricolo. Quando poi le valvole atrioventricolari si chiudono, ha inizio la fase di sistole ventricolare, la cui contrazione in un primo momento viene detta isovolumetrica, perché le fibrocellule muscolari si contraggono senza accorciarsi. In un secondo momento la contrazione muscolare diventa di tipo isotonica ed è il momento in cui si aprono le valvole semilunari ed il sangue viene espulso dai ventricoli.
- Finita la fase di sistole ventricolare, quindi di eiezione, ha nuovamente inizio la fase di diastole ventricolare, quindi di rilassamento e riempimento ventricolare. Il riempimento ventricolare avviene con due modalità diverse: la prima, mediante il gradiente pressorio esistente tra atrio e ventricolo; la seconda mediante una sistole atriale. In condizioni di riposo, il riempimento ventricolare è dato dal gradiente di pressione che c'è tra l'atrio e il ventricolo. Infatti, nel ventricolo la pressione è molto bassa, tra 0 e 1 mmHg, mentre nell'atrio vi è una pressione leggermente superiore, di 2/3 mmHg, e questa pressione, data dal fatto che il sangue proveniente dalla periferia del corpo ha riempito l'atrio, consente al sangue di passare dall'atrio al ventricolo. Successivamente vi è una sistole atriale, quindi un'ulteriore quantità di sangue viene trasferita dall'atrio al ventricolo per contrazione. ^[4]

In particolar modo, a livello delle differenti camere che compongono il cuore e dei grandi vasi ad esso collegati, accade quanto descritto di seguito:

- *Ventricolo:* Per quanto riguarda la pressione atriale, l'onda **a** indica un aumento di pressione nell'atrio dovuto alla contrazione atriale. Tra l'onda **a** e l'onda **c** le due pressioni atriale e ventricolare si intersecano tra loro e, poiché la pressione ventricolare sta aumentando, la valvola atrioventricolare si chiude. In questa fase il ventricolo è una camera completamente chiusa che contiene un certo volume di sangue, un liquido incompressibile. Al momento della sistole ventricolare, poiché il sangue è incompressibile, le fibre muscolari si contraggono ma non si accorciano (fase isovolumetrica - isometrica), con un aumento di pressione rapidissimo finché la pressione stessa non raggiunge gli 80 mmHg, quando cioè si apre la valvola semilunare e ha inizio la fase isotonica. Le valvole semilunari si aprono perché la pressione nel ventricolo supera di poco la pressione diastolica presente nell'aorta (70/80 mmHg). La pressione che il ventricolo genera ha quindi una duplice funzione: la prima è quella di aprire la valvola semilunare, e l'altra è quella di spingere sangue all'interno dell'aorta. La prima fase, che vede l'ascesa del valore della pressione da 80 a 120 mmHg, viene chiamata fase di

eiezione rapida. In questa fase il sangue viene espulso in maniera molto forte all'interno dell'aorta e la contrazione passa da isometrica a isotonica: le fibrocellule muscolari iniziano ad accorciarsi spingendo fuori il sangue, e a questo accorciamento delle fibre muscolari corrisponde una diminuzione del volume ventricolare. Nella seconda fase (eiezione lenta) si passa da 120 mmHg fino ad arrivare alla chiusura della valvola aortica, e la pressione diminuisce sia all'interno del ventricolo che all'interno dell'aorta. All'interno del ventricolo, la pressione diminuisce poiché la forza di contrazione delle fibrocellule muscolari va progressivamente diminuendo; all'interno dell'aorta invece la pressione diminuisce perché la quantità di sangue che entra nell'aorta è inferiore alla quantità di sangue che scorre verso la periferia. Intorno a circa 80 mmHg, la valvola semilunare aortica si chiude. Chiusa la valvola semilunare aortica, la pressione ventricolare decresce. Questa fase, dove le fibrocellule muscolari si rilassano, si chiama rilassamento isovolumetrico: qui, infatti, il rilassamento avviene a volume costante, in quanto la valvola semilunare aortica è chiusa e la valvola atrioventricolare non si è ancora aperta. La pressione ventricolare dopo la fase di rilassamento isovolumetrico scende fino al di sotto della quantità di pressione presente nell'atrio e ciò causa l'apertura della valvola atrioventricolare perché il gradiente di pressione è diretto dagli atri ai ventricoli. Il sangue comincia quindi a rifluire dall'atrio al ventricolo. ^[4]

- *Aorta*: La pressione all'interno dell'aorta oscilla sempre tra 80 e 120 mmHg. Quando viene raggiunto il punto di apertura della valvola aortica, notiamo una diminuzione della pressione, come conseguenza del ciclo precedente. La valvola semilunare aortica si chiude a 100 mmHg e la pressione all'interno dell'aorta sale fino a 120 mmHg, picco di pressione dovuto al fatto che, nel momento stesso in cui si chiudono le valvole semilunari, il sangue viene spinto indietro per un attimo. Il sangue riprende poi ad avanzare e da questo punto in avanti la pressione aortica tende a scendere fino a circa 80 mmHg, per poi risalire nel ciclo successivo. La pressione minima (diastolica) raggiunta nell'aorta è, quindi, di 80 mmHg e la massima (sistolica) è di 120 mmHg. Dopo la fine della sistole, quindi alla fine dell'eiezione lenta (100 mmHg), all'interno dell'aorta non c'è più alcun tipo di spinta da parte del cuore, che entra in diastole. Il sangue, nonostante ciò, continua ad avanzare perché in condizioni fisiologiche l'aorta (così come le arterie in generale) è un vaso elastico. Grazie all'elasticità dei vasi arteriosi e all'alto contenuto energetico che il sangue presenta al momento della sua espulsione nell'aorta, il flusso di sangue è un flusso continuo. Infatti, anche durante la fase di diastole, quando non vi è nessuna propulsione dal cuore, il sangue continua a scorrere in avanti all'interno dell'aorta, poiché tutta l'energia accumulata da questa durante la fase di sistole viene restituita.

- *Atrio*: L'atrio subisce una serie di modificazioni pressorie che sono da mettere in relazione con quello che succede all'interno del ventricolo. Dopo la sistole atriale, nel momento in cui si chiude la valvola atrioventricolare, all'interno dell'atrio si verifica un aumento di pressione derivante dalla sistole isometrica del ventricolo: durante la contrazione isovolumetrica del ventricolo, cioè, vi è un aumento di pressione nell'atrio. La pressione che si crea nel ventricolo durante la contrazione isovolumetrica non fa altro che spingere il setto atrioventricolare verso l'alto. Le valvole atrioventricolari rimangono sempre chiuse grazie alle corde tendinee e ai muscoli papillari durante la sistole. Poiché il setto viene spinto verso l'alto, il volume dell'atrio diminuisce e la pressione dell'atrio sale. In seguito, però, la pressione atriale decresce e, anche in questo caso, l'evento è da mettere in relazione alla fase di eiezione rapida. Se durante la fase di eiezione rapida la sistole ventricolare passa da isovolumetrica a isotonica e il ventricolo si riduce, vi è anche un abbassamento del setto atrioventricolare, ed in questo modo otteniamo un aumento del volume atriale e, quindi, una diminuzione della pressione al suo interno. Questo aumento del volume atriale con conseguente diminuzione della pressione atriale è un fattore molto importante per ciò che concerne il ritorno venoso al cuore. Con il ritorno venoso, durante il quale il sangue dalla periferia ritorna all'atrio e l'atrio si gonfia di sangue, la pressione dentro l'atrio ricomincia ad aumentare. Contemporaneamente, la pressione del ventricolo decresce. Nel momento in cui si apre la valvola atrioventricolare, la pressione atriale è superiore a quella del ventricolo e tutto il sangue accumulato all'interno dell'atrio può scendere all'interno del ventricolo.^[4]

1.1.4 Cenni di circolazione

L'apparato cardiovascolare, come precedentemente indicato, ha due suddivisioni principali: un circolo polmonare, responsabile del trasporto del sangue ai polmoni per lo scambio dei gas e adibito a riportarlo al cuore, e un circolo sistemico, che fornisce il sangue ad ogni organo dell'organismo. I circoli polmonare e sistemico sono formati da arterie, capillari e vene.^[2]

Le arterie sono tubi dalla parete spessa, costituita da tessuto elastico e fibre muscolari, che ricevono il sangue dal cuore. Le arterie si ramificano poi in vasi sanguigni sempre più sottili, fino ad arrivare ad arteriole attraverso le quali il sangue passa all'interno di capillari, che sono dei piccoli tubi con parete sottile e permeabile che consentono lo scambio di nutrienti, gas e prodotti di scarto. I capillari convogliano quindi il sangue verso piccoli vasi, le venule, che convergono a formare le vene, le quali riportano il sangue verso il cuore.^[5]

La parte destra del cuore fornisce il sangue al circolo polmonare: riceve, infatti, il sangue che ha circolato per tutto il corpo e lo pompa in una grossa arteria, l'arteria polmonare. Da questa, il sangue povero di ossigeno si distribuisce ai polmoni, dove si libera dell'anidride carbonica e si carica di ossigeno. Poi ritorna alla parte sinistra del cuore attraverso le vene polmonari. La metà sinistra del cuore rifornisce il circolo sistemico: pompa il sangue attraverso la più grande delle arterie del corpo, l'aorta, che con le sue diramazioni porta l'ossigeno a tutti gli organi del corpo. Dopo avere assunto anidride carbonica e scorie a livello dei tessuti, il sangue ritorna al cuore attraverso le due più grandi vene dell'organismo: la vena cava superiore, che drena la parte superiore del corpo, e la vena cava inferiore, che riceve il sangue dalla parte del corpo che è sotto il diaframma. Il tronco dell'arteria polmonare, l'aorta e le due vene cave sono chiamati grandi vasi (le grandi arterie e le grandi vene) per i loro considerevoli diametri (Figura 4). [2]

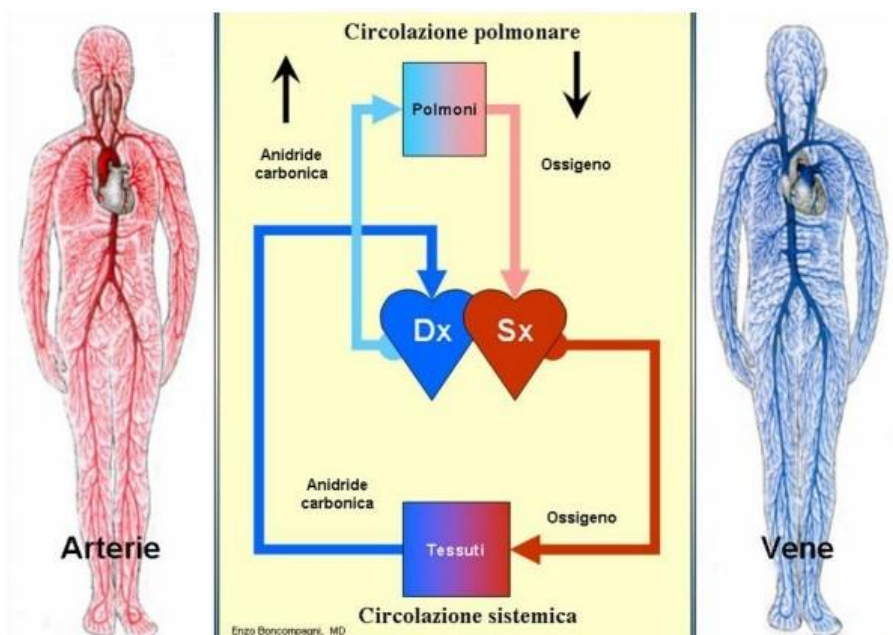


Figura 4: Circolazione del sangue. La parte destra del cuore rifornisce la circolazione polmonare e la parte sinistra del cuore rifornisce il circolo sistemico

1.2 Cenni di sistema respiratorio

L'apparato respiratorio è un insieme di organi specializzati per fornire ossigeno al sangue e per rimuovere anidride carbonica dal sangue. Ha più funzioni di quanto si supponga: oltre allo scambio di gas, permette la comunicazione (parlare, ridere, piangere), provvede al senso dell'olfatto, al bilancio acido-base (eliminando CO₂, contribuisce a controllare il pH del sangue), alla regolazione della pressione sanguigna (i polmoni svolgono un ruolo importante nella sintesi dell'angiotensina II, un importante vasocostrittore), al flusso sanguigno e linfatico (l'atto del respiro crea un gradiente tra la gabbia toracica e l'addome che favorisce il flusso linfatico ed il ritorno venoso) e all'espulsione del contenuto addominale (facendo un'inspirazione profonda e trattenendo il respiro contraendo i muscoli addominali si aiuta l'espulsione del contenuto addominale durante la defecazione, la minzione ed il parto).^[2]

Gli organi principali dell'apparato respiratorio sono il naso, la faringe, la laringe, la trachea, i bronchi ed i polmoni. Nei polmoni, il flusso d'aria segue un percorso costituito da bronchi, bronchioli e alveoli. Durante l'inspirazione, l'aria che entra si ferma negli alveoli e scambia i gas con il sangue che circola attraverso la parete alveolare. Durante l'espirazione, invece, l'aria viene eliminata tramite i polmoni.^[6]

La porzione di conduzione dell'apparato respiratorio è costituita da quei canali che consentono il passaggio del flusso d'aria dalle narici fino ai bronchioli. In questi passaggi non ci sono scambi gassosi con il sangue perché le loro pareti sono troppo spesse. Invece, la porzione respiratoria è costituita dagli alveoli e da altre regioni in cui avvengono gli scambi di gas.

Si distinguono, inoltre, due tipi di vie aeree, superiori e inferiori. Quelle superiori vanno dal naso fino alla laringe; quelle inferiori dalla trachea fino ai polmoni. (Figura 5)

Gli apparati respiratorio e cardiovascolare vengono spesso considerati insieme prendendo il nome di apparato cardiopolmonare in quanto hanno un rapporto, a livello funzionale, talmente stretto che una malattia dei polmoni può spesso avere dei danni diretti sul cuore.^[2]

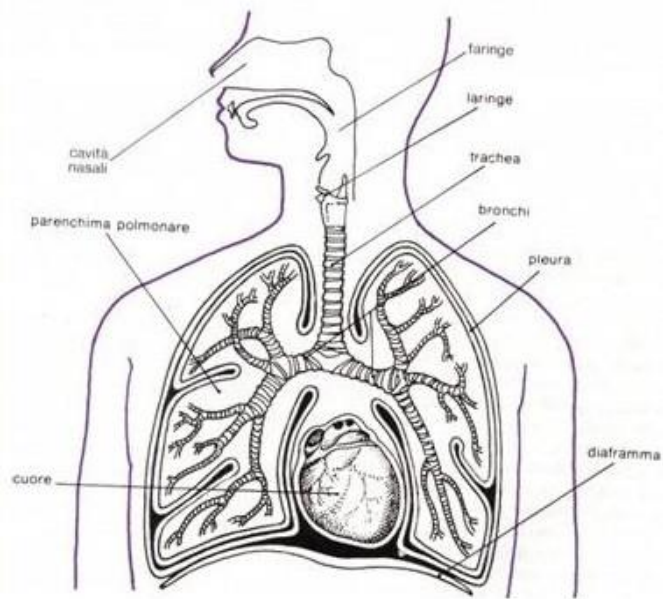


Figura 5: Apparato respiratorio

2. ELETTROCARDIOGRAMMA

2.1 Genesi del segnale elettrocardiografico

L'elettrocardiogramma (ECG), utilizzato da tantissimi anni, costituisce un segnale che viene continuamente generato. In particolare, rappresenta un'integrazione spatio-temporale dell'attività elettrica delle cellule cardiache, fondamentale nella diagnostica delle patologie per la sua semplicità.

Generalmente, l'ECG viene acquisito per mezzo dell'elettrocardiografo, uno strumento diagnostico che consente di registrare e riprodurre graficamente l'attività elettrica del cuore. Proposto per la prima volta nel 1887, l'elettrocardiografo viene utilizzato posizionando degli elettrodi sulla superficie corporea. È molto utilizzato perché non invasivo, economico e in grado di fornire tantissime informazioni sull'attività elettrica del cuore.

In genere l'ECG, in ciascun ciclo cardiaco, ha un'ampiezza compresa tra 1-10 mV e uno spettro di frequenze tra 0.05 e 100 Hz. La frequenza cardiaca (FC) in un uomo a riposo è compresa tra i 60-100 bpm. Nel caso in cui la FC è superiore ai 100 bpm, il soggetto si definisce tachicardico; se è inferiore ai 60 Hz, allora si dice bradicardico. [7]

2.2 Le onde elettrocardiografiche

L'ECG, in condizioni normali, assume una forma caratteristica, riportata in figura 6:

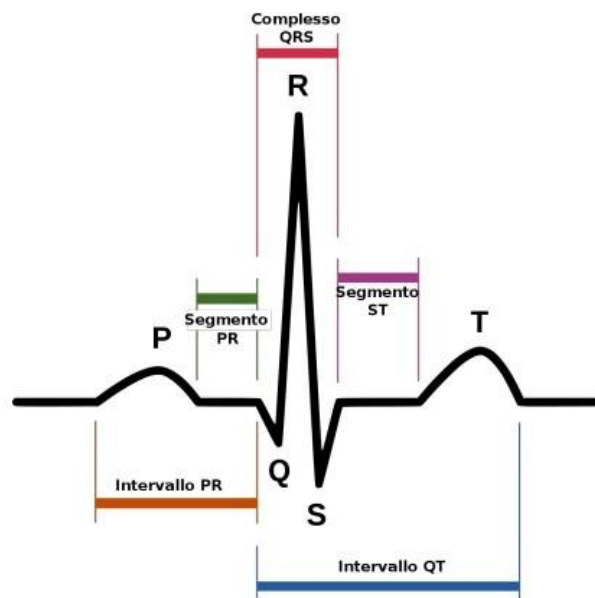


Figura 6: Tracciato ECG normale

L'ECG è, quindi, composto da tre onde principali: onda P, complesso QRS e onda T.

Le contrazioni degli atri provocano, nell'ECG, la formazione dell'onda P, una deflessione arrotondata di piccola ampiezza che precede il complesso QRS e ha una durata compresa tra 0.06-0.10 secondi.

Quando i ventricoli si contraggono si produce una deflessione di ampiezza maggiore rispetto a quella dell'onda P e si ottiene il complesso QRS. La durata del complesso QRS indica il tempo necessario affinché l'onda si propaghi nei ventricoli e, in condizioni normali, è di 0.12 secondi o poco meno. Ogni anomalia nella conduzione rallenta i tempi e allarga il complesso QRS. Nel dettaglio, il complesso QRS è costituito da tre onde:

- onda Q, che rappresenta una prima deflessione verso il basso e indica la depolarizzazione del setto interventricolare;
- onda R, che è costituita da una deflessione verso l'alto e che corrisponde alla depolarizzazione del ventricolo;
- onda S, che è data da una seconda deflessione verso il basso e che corrisponde alla depolarizzazione della regione basale e posteriore del ventricolo.

Poiché il complesso QRS ha un'ampiezza maggiore rispetto alle altre onde elettrocardiografiche, viene solitamente preso come riferimento per l'analisi di un tracciato ECG. Viene anche chiamato complesso ad alte frequenze, perché le derivate sono molto alte e ciò significa che i cambiamenti d'ampiezza avvengono velocemente, cioè in tempi brevi.^[8]

Infine, l'onda T è generata dal ritorno della massa ventricolare allo stato elettrico di riposo (ripolarizzazione). L'onda T è la seconda onda per ampiezza, dopo il complesso QRS, e per questo risulta tra le onde più studiate dell'ECG. Nei soggetti sani l'onda T è positiva; nei maschi ha un'ampiezza media di 0.6 mV, nelle femmine è in genere inferiore e ha un'ampiezza media di 0.3-0.4 mV. Malformazioni e prolungamenti dell'onda T sono segni di rischio cardiaco.

Sempre dal tracciato ECG, è poi possibile misurare:

- L'intervallo PR (calcolato dall'inizio dell'onda P all'inizio del complesso QRS), che corrisponde al tempo di conduzione atrio-ventricolare, cioè il tempo che intercorre tra la contrazione atriale e quella ventricolare. L'intervallo PR normale è di 0.12-0.2 s. Se è molto corto, vuol dire che la depolarizzazione atriale è cominciata vicino al nodo atrioventricolare o che esistono anomalie nella conduzione tra gli atri e i ventricoli.

- Il segmento ST, che congiunge il complesso QRS all'onda T esprime il termine della depolarizzazione ventricolare. In condizioni normali è un segmento piatto. Un sopraslivellamento o una depressione di esso di più di 0.1 mV è, quindi, indice di anomalia.
- L'intervallo QT, che comprende sia il complesso QRS che l'onda T esprime il tempo totale di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. È in realtà possibile separare il complesso QRS e l'onda T, ma spesso l'intervallo viene studiato nel suo complesso in quanto variazioni nella sua durata possono indicare la presenza di patologie: un allungamento dell'intervallo QT, ad esempio, può essere causato dall'insorgere di tachicardia ventricolare, la quale può degenerare in fibrillazione ventricolare e morte improvvisa. L'intervallo QT varia in base alla FC, pertanto è espresso più correttamente come QT_c , cioè QT corretto per la FC. Lo si calcola mediante la formula di Bazett (1):

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{(R-R)_i}} \quad (1)$$

dove QT_c è la durata dell'intervallo QT corretta per la frequenza cardiaca, QT è la distanza temporale espressa in secondi tra l'onda Q e l'onda T, mentre $(R - R)_i$ è l'intervallo temporale tra due picchi R consecutivi espresso in secondi. ^[8]

Il picco R corrisponde alla sistole ventricolare. L'intervallo RR non sarà altro che la distanza tra due picchi R consecutivi. Conseguentemente, misurare il tempo che trascorre tra due battiti successivi e la variabilità dell'intervallo RR significa misurare la variabilità della FC.

2.3 Registrazione dell'Elettrocardiogramma

Per effettuare un'acquisizione elettrocardiografica è necessario:

- Scoprire il torace, i polsi e le caviglie. A volte, per acquisizioni di lunga durata, viene utilizzata la configurazione di Manson-Likar, dove gli elettrodi vengono posizionati sulle spalle e non sui polsi;
- Rimuovere i peli, perché la peluria non permette una perfetta adesione dell'elettrodo alla pelle, introducendo del rumore a livello del segnale;
- Preparare la cute del paziente, inumidendo la zona interessata per permettere una maggiore conduttività o applicando un gel conduttore;
- Posizionare gli elettrodi, che vengono collegati tutti su una stessa unità tramite dei cavi. Gli elettrodi sono posizionati seguendo una precisa mappatura.

Proprio gli elettrodi costituiscono un'interfaccia tra corpo umano e strumento di misura, necessaria per effettuare la misurazione dei biopotenziali del corpo. Tali elettrodi trasducono la corrente ionica

generata dal corpo in corrente elettrica trasferita allo strumento di misura. Normalmente gli elettrodi sono fatti in metallo. Poiché, però, bisogna evitare il contatto diretto tra i metalli e la pelle, viene utilizzato un gel conduttore. Gli elettrodi possono essere di vario tipo, elettrodi metallici, a suzione, per uso interno (come, ad esempio, l'elettrodo ad ago isolato) e per il monitoraggio fetale (elettrodo di aspirazione o elettrodo elicoidale):

- Gli elettrodi metallici sono quelli maggiormente utilizzati. Sono realizzati con un disco metallico a contatto con la pelle e un gel elettrolitico. In genere sono usa e getta oppure pre-gelled o con adesivo.
- Gli elettrodi a suzione non hanno bisogno di adesivi. Necessitano di gel conduttivo e, seppure riutilizzabili, non possono essere applicati per lunghi periodi. Inoltre, vengono maggiormente utilizzati per il monitoraggio delle derivazioni precordiali.
- Gli elettrodi floating non si muovono rispetto al gel e risolvono il problema dovuto ad artefatti da movimento. ^[9]

Esistono, inoltre, varie tecniche di registrazione:

- ECG di superficie: nella maggior parte dei casi l'ECG viene acquisito ponendo degli elettrodi sulla superficie della pelle. Più mettiamo l'elettrodo vicino alla sorgente (cuore) più l'intensità del segnale sarà alta. Due tipologie di ECG di superficie sono quello a riposo e quello sotto sforzo. Quello a riposo: evidenzia patologie delle coronarie, alterazioni del ritmo cardiaco, variazioni del volume cardiaco e della conduzione dell'impulso elettrico. Quello sotto sforzo: viene effettuato solo all'interno degli ospedali in modo che si è pronti a soccorrere il soggetto, qualora fosse necessario. Viene effettuato principalmente negli atleti, perché l'attività fisica e soprattutto l'innalzamento della frequenza cardiaca può fare da trigger a patologie che non possono essere osservate a riposo. ^[9]
- ECG interno: è invasivo. Viene effettuato solo in casi particolari. Con un elettrodo ad ago si raggiunge una parte del cuore e si effettua una registrazione locale.

2.4 Derivazioni elettrocardiografiche

I segnali elettrici sono raccolti sulla superficie del corpo da 4 elettrodi fissati ad ogni arto e 6 elettrodi fissati sulla faccia anteriore del torace. L'elettrocardiografo confronta i fenomeni elettrici registrati nelle diverse posizioni e li trascrive sul tracciato. A seconda delle differenti posizioni degli elettrodi, quindi, si ottiene una visualizzazione dell'attività cardiaca da punti di vista differenti, che prendono il nome di derivazioni. L'ECG è costituito da 12 derivazioni ed il tracciato, nel suo insieme, non può

essere correttamente interpretato se gli elettrodi non sono posizionati nei punti giusti. Dunque, ci sono due tipi di derivazioni: bipolari (degli arti) e unipolari (degli arti e precordiali).^[9]

Derivazioni bipolari

Per il rilevamento dei potenziali cardiaci sono necessari almeno due elettrodi cutanei applicati al corpo e posti in luoghi non equipotenziali. In particolare, vengono utilizzate tre coppie di elettrodi. Ciascuna coppia presenta un elettrodo positivo e uno negativo in modo da misurare la differenza di potenziale (ddp) tra i due. Le derivazioni bipolari sono 3:

- I derivazione: si ottiene dalla ddp calcolata posizionando un elettrodo sul polso destro e uno sul polso sinistro;
- II derivazione: si ottiene calcolando la ddp tra gli elettrodi posizionati sul polso destro e sulla caviglia sinistra;
- III derivazione: è la ddp calcolata posizionando un elettrodo sul polso sinistro e uno sulla caviglia sinistra.

Collegando graficamente tra loro le posizioni degli elettrodi, le tre derivazioni disegnano il triangolo di Einthoven, al cui centro è idealmente posto il cuore (Figura 7).^[9]

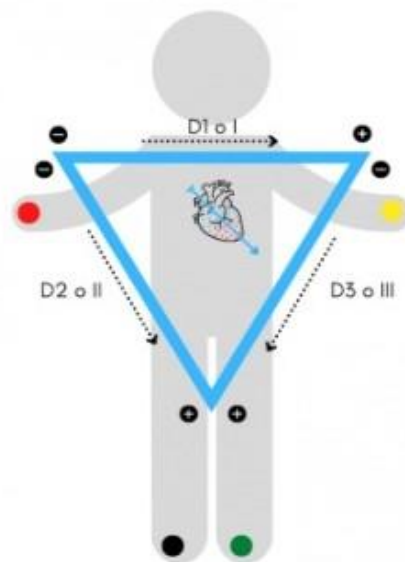


Figura 7: Triangolo di Einthoven

Derivazioni unipolari

Anche nelle derivazioni unipolari vengono utilizzate le coppie di elettrodi sopra descritte, nella stessa disposizione del triangolo di Einthoven. In questo caso però, le derivazioni vengono ricavate a partire da un riferimento elettrico, determinato tenendo in considerazione il potenziale che si realizza tra due resistenze di pochi $k\Omega$, i cui capi sono collegati, ad esempio, al braccio destro e alla gamba sinistra, ed un potenziale di riferimento rappresentato dall'altro capo in comune ad esse. Vi sono tre possibilità di ottenere il potenziale 0 ed è, quindi, possibile individuare tre derivazioni:

- VF: misura il potenziale tra la gamba sinistra e il riferimento ottenuto tra braccio destro e sinistro.
- VR: misura il potenziale tra l'elettrodo posizionato sul braccio destro e l'elettrodo di riferimento (potenziale ottenuto dal braccio sinistro e la gamba sinistra).
- VL: misura il potenziale tra il braccio sinistro e il riferimento ricavato tra braccio sinistro e gamba sinistra.

I potenziali ottenuti vengono poi amplificati in modo da essere confrontabili con quelli ottenuti dalle derivazioni bipolari, ottenendo così aVF, aVR, aVL. Tali derivazioni prendono il nome di aumentate. La denominazione di aumentate deriva dal fatto che la differenza di potenziale che si deriva da ogni arto rispetto al potenziale di riferimento 0 è generalmente maggiore di quella che si otterrebbe per lo stesso arto, ma rispetto ad un altro arto, come nelle derivazioni bipolari (Figura 8).^[9]

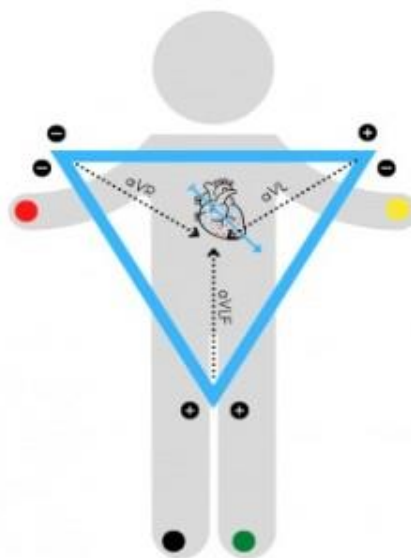


Figura 8: Posizione elettrodi per derivazioni unipolari

Le derivazioni unipolari si possono poi ricavare direttamente da quelle bipolari:

- $aVR = -(I+II) / 2$
- $aVL = (I+III) / 2$
- $aVF = (I+III) / 2$

Derivazioni precordiali

Le deviazioni precordiali fanno riferimento ad un centro a potenziale zero che prende il nome di terminale di Wilson. Con un elettrodo esplorante sono state valutate le differenze di potenziale in diversi siti chiamati V1, V2, V3, V4, V5, V6 (Figura 9).

- V1: l'elettrodo è posizionato nel quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;
- V2: l'elettrodo è posizionato nel quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;
- V3: l'elettrodo è posizionato a metà strada tra V2 e V4;
- V4: l'elettrodo è posizionato nel quinto spazio intercostale;
- V5: l'elettrodo è posizionato sulla linea ascellare anteriore sinistra, allineato con V4 e V6;
- V6: l'elettrodo è allineato esternamente con V4 e V5. ^[9]

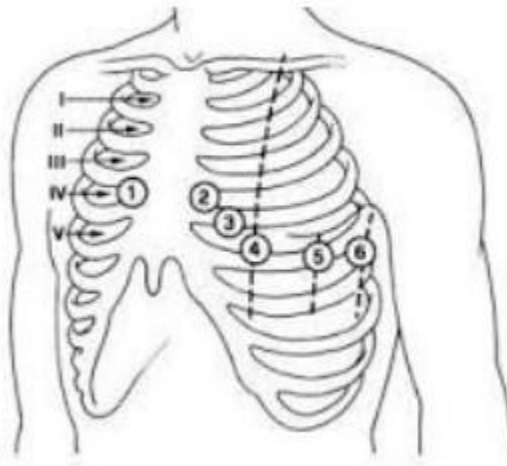


Figura 9: Posizionamento degli elettrodi per le derivazioni precordiali

3. IL CORONAVIRUS

3.1 Definizione

I coronavirus sono un gruppo eterogeneo di virus che possono sia infettare animali sia causare infezioni respiratorie, che possono manifestarsi con sintomi da lievi a gravi negli esseri umani. Nel 2002 e nel 2012, rispettivamente, due coronavirus altamente patogeni con origine animale, il coronavirus da sindrome respiratoria acuta severa (SARS-CoV) e il coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale (MERS-CoV), sono stati individuati nell'uomo e hanno causato malattie respiratorie mortali, rendendo i coronavirus una nuova preoccupazione per la salute pubblica nel ventunesimo secolo. Alla fine del 2019, un nuovo coronavirus designato come SARS-CoV-2 è emerso nella città di Wuhan, in Cina, e ha causato un'insolita polmonite virale. Essendo altamente trasmissibile, questa nuova malattia da coronavirus, nota anche come malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), si è diffusa rapidamente in tutto il mondo. Ha superato in modo schiacciante SARS e MERS sia in termini di numero di persone infette che di estensione spaziale delle aree pandemiche. La pandemia, ancora in corso, dovuta al COVID-19 ha quindi immediatamente rappresentato una minaccia straordinaria per la salute pubblica globale.^[10] La malattia ha, infatti, invaso l'intera Cina e ha superato i confini internazionali in pochissimo tempo, estendendo il conteggio mondiale a 500.186.525^[11] di casi confermati e 6.190.349^[11] di morti, dall'inizio della pandemia ad oggi. I coronavirus (CoV) sono classificati in quattro gruppi: α -CoV, β -CoV, γ -CoV, δ -CoV. Tra questi gruppi, solo α -CoV e β -CoV sono noti per causare malattie nei mammiferi. In particolare, i β -CoV erano già noti, poiché causa di terribili disturbi respiratori potenzialmente letali come la SARS nel 2002 e MERS del 2012. Il SARS-CoV-2 appartiene ai β -CoV ed è un virus avvolto con un genoma RNA sensoriale positivo. Il SARS-CoV-2 viene trasmesso attraverso gli animali o l'interazione umana, per mezzo di goccioline respiratorie (droplets), e si lega, attraverso la proteina Spike situata sulla sua superficie, al recettore dell'enzima 2 convertitore dell'angiotensina (ACE2) per entrare nelle cellule mediante endocitosi mediata dal recettore.^[10] Rispetto al primo SAR-CoV, SARS-CoV-2 mostra un legame più stretto del ligando al recettore ACE2, situato in diversi tessuti, tra cui i polmoni, il cuore, i reni, il tratto gastrointestinale, il sistema vascolare, la pelle, ecc. In particolare, il cuore e i reni mostrano alti livelli di ACE2, rendendoli così dei bersagli favorevoli per SARS-CoV-2. Il ruolo fisiologico di ACE2 nel cuore e nei reni è quello di regolare le funzioni del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), responsabile della conversione dell'angiotensina I in angiotensina II da parte dell'ACE. La carenza di ACE2 o l'internalizzazione dell'ACE2 possono portare a danni cardiaci e renali: la perdita di ACE2 a livello delle cellule endoteliali vascolari provoca uno squilibrio

dell'ossido nitrico (che serve per la vasodilatazione) e dunque a una disfunzione vascolare.^[12] In più, una carenza di ACE2 prodotta dall'infezione da SARS-CoV-2 può avere un impatto negativo anche sul tratto gastrointestinale, esponendolo a sua volta ad un rischio maggiore di infezioni.

3.2 Sintomatologia

Tutte le fasce d'età della popolazione sono suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 e l'età media dei soggetti colpiti dall'infezione è di circa 50 anni. Tuttavia, sono le manifestazioni cliniche a differire con l'età. In generale, i soggetti in età più avanzata (>60 anni) con comorbidità hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie respiratorie gravi che richiedono il ricovero in ospedale o che possono addirittura portare alla morte, mentre la maggior parte dei giovani e dei bambini presenta solo sintomatologia lieve o risulta asintomatica (pur essendo comunque contagiosa). Inoltre, il rischio di malattia non è più alto, rispetto ad un paziente sano, per le donne in gravidanza. Studi fatti su dei pazienti in Cina^[13] mostrano che, in caso d'infezione, i sintomi più comuni sono febbre, affaticamento e tosse secca. Sintomi meno comuni includono produzione di espettorato, mal di testa, emottisi, diarrea, anoressia, mal di gola, dolore toracico, brividi, nausea e vomito. Anche su pazienti affetti da COVID-19 in Italia sono stati segnalati disturbi dell'olfatto e del gusto. Il periodo di incubazione, ovvero il tempo che passa tra il contagio e la manifestazione dei sintomi, si stima oscilli tra 1-4 giorni (il più comune è 5 giorni).

3.3 Diagnosi

La diagnosi è fondamentale per controllare la diffusione del COVID-19. Il rilevamento molecolare dell'acido nucleico del SARS-CoV-2 è il Gold Standard (ovvero l'esame più accurato per confermare un dubbio diagnostico). In commercio sono disponibili molti kit di rilevamento dell'acido nucleico virale. Il tempo di rilevamento può variare da alcuni minuti fino ad ore a seconda della tecnologia impiegata. Inoltre, la rilevazione molecolare può essere influenzata da una serie di fattori (ad esempio: la quantità di reagente o come viene prelevato il campione). SARS-CoV-2 viene rilevato da una serie di fonti, come tampone faringeo, saliva orofaringea posteriore, tamponi nasofaringei, ma anche da espettorato e liquido bronchiale, dove in realtà la carica virale è maggiore rispetto ai campioni provenienti dal tratto respiratorio superiore. L'acido nucleico virale può essere individuato anche dai campioni del tratto intestinale o del sangue, quando i campioni respiratori risultano negativi. Dunque, i falsi negativi possono essere comuni quando si utilizzano tamponi orali, rendendo necessaria l'adozione di diversi metodi di rilevamento per confermare una diagnosi di COVID-19. Uno tra questi è la tomografia computerizzata (TC) del torace, utilizzata come ulteriore tecnica da affiancare ai tamponi. I pazienti con COVID-19 sottoposti a TC hanno mostrato, a livello dei polmoni, dell'opacità

a “vetro smerigliato” con una distribuzione periferica o posteriore, che hanno confermato la diagnosi. Pertanto, è consigliata la scansione TC insieme a dei tamponi ripetuti per individui con alto sospetto clinico di COVID-19, inizialmente risultati negativi allo screening. Ulteriori test che integrano la diagnosi molecolare sono i test sierologici, che rilevano la quantità degli anticorpi prodotti dal corpo contro SARS-CoV-2, in seguito all’insorgenza della malattia. L’entità e la durata delle risposte immunitarie non sono, però, ancora chiare e di conseguenza i test sierologici differiscono nella loro sensibilità e specificità. ^[11]

3.4 Terapia

Ad oggi, i ricercatori, stanno conducendo degli studi clinici su larga scala per valutare ed individuare terapie efficaci contro il COVID-19. Al 2 ottobre 2020 circa 405 farmaci terapeutici erano in fase di sviluppo per il COVID-19 e circa 318 studi clinici sull’uomo (vaccino COVID-19) erano in corso. Le potenziali terapie contro SARS-CoV-2 fino a quel momento erano: inibizione dell’ingresso del virus SARS-CoV-2, inibizione della replicazione del virus. Seguendo queste considerazioni, è stato approvato il farmaco Favilavir per il trattamento del COVID-19. Sono stati, poi, segnalati altri farmaci, il Lopinavir ed il Ritonavir, che hanno un’attività inibitoria contro SARS-CoV e MERS; la loro combinazione, però, ha avuto scarsi benefici terapeutici nei pazienti COVID-19, come osservato in un programma di sperimentazione clinica nazionale nel Regno Unito, tanto da interrompere il trattamento con tali farmaci. In più, è stato osservato che gli agenti immunomodulatori che inibiscono l’eccessiva risposta infiammatoria possono essere una potenziale terapia aggiuntiva contro il COVID-19. ^[11]

Nel 2021, l’Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha approvato quattro farmaci per trattare il COVID-19. Questi farmaci sono l’Anakinra, il Baricitinib, il Tocilizumab e il Sarilumab. In particolare, l’utilizzo di Anakinra è stato consentito esclusivamente per il trattamento di pazienti adulti con polmonite da COVID-19 moderata. Il Baricitinib, invece, alla luce delle attuali conoscenze, può essere utilizzato solo per trattare i pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave, pazienti che necessitano di ventilazione meccanica non invasiva, pazienti in ossigenoterapia oppure pazienti che presentano livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica. Anche il Tocilizumab viene utilizzato per i pazienti COVID-19 gravi e pazienti con indici elevati di infiammazione sistemica, pazienti che necessitano di ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi, oppure pazienti che hanno un fabbisogno di ossigeno in rapido aumento. Il Sarilubam si ritiene che possa essere utilizzato al posto del Tocilizumab nel caso in cui quest’ultimo venga a mancare. Nel 2022 il comitato per i medicinali per uso umano dell’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha ufficialmente

approvato il primo farmaco antivirale orale per il trattamento del COVID-19 nell'Unione Europea. Tale farmaco può essere assunto solo da soggetti che non hanno bisogno di ossigenoterapia supplementare e che sono a rischio di sviluppare una forma più grave dell'infezione, come ad esempio pazienti affetti da malattie cardiovascolari, tumori, diabete, ecc. Il trattamento da effettuare con tale farmaco deve essere il più rapido possibile, entro i 5 giorni dalla presenza di sintomi. Dal 21 aprile 2022 è stato inoltre stabilito che anche i medici di medicina generale possono prescrivere tale farmaco.^[14] Tuttavia, la vaccinazione è, al momento, il metodo più efficace per la prevenzione e il controllo del COVID-19. L'obiettivo della vaccinazione è quello di stimolare il sistema immunitario in modo da produrre una risposta ad un agente esterno. La forma di vaccino più diffusa per il COVID-19 è quella a mRNA ma in realtà ci sono tre tipi di vaccini: vaccini a mRNA, a vettore virale, a subunità proteica.

- Vaccini a mRNA: inducono una risposta che va a bloccare la proteina Spike (in quanto SARS-CoV-2 infetta le persone mediante una proteina di superficie chiamata proprio Spike) e quindi impediscono l'infezione delle cellule. I due vaccini approvati dall'AIFA e dall'EMA sono il Pfizer mRNABNT162b2 e il COVID-19 Vaccine Moderna mRNA-1273.
- Vaccini a vettore virale: si utilizza la replicazione del virus in modo da portare all'interno della cellula il codice genetico che contiene la codifica per la produzione della proteina Spike. Di conseguenza, verranno prodotti anticorpi poiché il sistema immunitario si attiverà contro la proteina. I vaccini a vettore virale approvati dall'AIFA e dall'EMA sono il vaccino Vaxzevria (vaccino Astrazeneca) ed il COVID-19 Vaccine Janssen.^[15]
- Vaccini a subunità proteica: utilizzano dei frammenti proteici del virus, in particolare una porzione di DNA che contiene le informazioni per produrre la proteina Spike viene inserita all'interno di un baculovirus. Tale baculovirus rilascerà poi il materiale genetico per la produzione della proteina stessa. Il vaccino, di questo tipo, approvato dall'AIFA e dall'EMA è il vaccino Nuvaxovd.^[16]

Al 14 aprile 2022 sono state somministrate a livello globale 11.294.502.059^[11] dosi di vaccino.

3.5 Principali comorbidità

Come precedentemente riportato, SARS-CoV-2 infetta persone di tutte le età, ma gli individui di età superiore ai 60 anni, insieme a soggetti con comorbidità pregresse, hanno un rischio maggiore di sviluppare l'infezione da COVID-19. L'analisi dei dati clinici ed epidemiologici suggerisce, infatti, che comorbidità specifiche, tra cui ipertensione, diabete, obesità, broncopneumopatia cronica

ostruttiva (BPCO), asma, malattie cardiovascolari (CVD), malattie del fegato, tumori, virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e malattie renali, aumentano il rischio di infezione con danno polmonare acuto e morte (Figura 10).^[17]

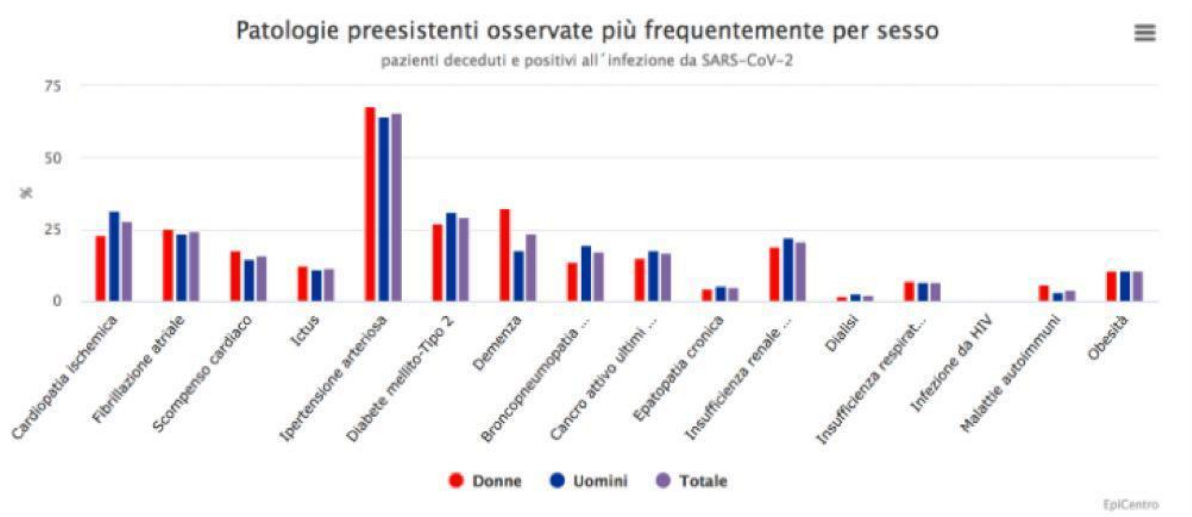


Figura 10: Comorbidità e decessi

Diabete e COVID-19

Le persone con diabete sono inclini a contrarre infezioni a causa della ridotta capacità delle cellule fagocitiche. Il comodo ingresso del virus porta a una situazione pericolosa per la vita dei pazienti diabetici. In particolare, l'elemento chiave è l'aggravamento rapido della funzione respiratoria. I dati emergenti sul COVID-19 suggeriscono che l'11-58% di tutti i pazienti COVID-19 ha il diabete. In più, è stato riportato, nei pazienti diabetici con COVID-19, un tasso di mortalità dell'8%. Il rischio di ricoveri in terapia intensiva per soggetti COVID-19 con comorbilità diabetica è del 14.2% superiore rispetto ai soggetti senza diabete.

Obesità e COVID-19

L'obesità (per indice di massa corporea BMI ≥ 30 kg/m²) è collegata alla ridotta saturazione di ossigeno nel sangue a causa della ventilazione compromessa da parte dei polmoni. Infezioni, assieme all'obesità, possono provocare secrezioni anormali di citochine e adipochine e avere conseguenze sulla produzione dell'interferone da parte del sistema immunitario, il quale risulta compromesso a causa dell'infezione stessa. Inizialmente, l'obesità non costituiva un fattore di rischio nei pazienti affetti da COVID-19, secondo i primi rapporti provenienti da Cina, Italia e Stati Uniti, e per questo è

una delle comorbidità che viene associata meno frequentemente all'infezione da COVID-19. Tuttavia, il 47.6% delle persone obese viene infettato da COVID-19 e, di questi pazienti, il 68.6% riceve ventilazione assistita. Quindi, un alto BMI rappresenta un fattore di rischio che può contribuire ad una maggiore gravità del COVID-19.

BPCO e COVID-19

La malattia da COVID-19 può portare allo sviluppo di ipossiemia nel 15-20% dei pazienti, i quali necessitano, di conseguenza, di ventilazione assistita. Risposte infiammatorie, squilibri del microbioma, sistema immunitario indebolito, produzione continua di muco e danni strutturali, che possono essere prodotte dal COVID-19, sono tra le cause dell'insorgenza della BPCO. Infatti, la BPCO è stata osservata nel 50-52.3% del totale dei casi COVID-19 ammessi in terapia intensiva ed è spesso legata ad un'elevata mortalità. Inoltre, la BPCO e altri disturbi cronici sono stati precedentemente associati anche alle infezioni da SARS (1.4%) e MERS (13%).^[17]

Asma e COVID-19

È noto che le persone asmatiche siano più inclini a sviluppare infezioni virali. Se lasciate incontrollate, queste infezioni virali possono portare allo sviluppo di sintomi gravi. Le persone con asma hanno una risposta immunitaria antivirale ritardata e una ridotta secrezione di IFN-λ (citochina che svolge un ruolo importante nella difesa immunitaria contro i virus), che rende le persone più suscettibili a sviluppare gravi complicanze. L'asma, insieme ad altre malattie croniche polmonari, è stata associata a SARS (1.4%) e MERS (13%) e può costituire un potente fattore di rischio nei soggetti colpiti da COVID-19. Un'analisi comparativa dei pazienti COVID-19 critici e non critici a Wuhan non ha rivelato alcuna associazione significativa tra il SARS-CoV-2 e l'asma o altre allergie auto-riferite, come allergia alimentare, dermatite atopica e rinite allergica. Tuttavia, il rischio di sviluppare una malattia grave nei pazienti affetti da COVID-19 è associato ai fumatori asmatici.

Ipertensione e COVID-19

L'ipertensione è spesso associata all'infezione da COVID-19 e anche a un alto tasso di mortalità. In Cina, il tasso di mortalità sul 23% dei casi di COVID-19 con ipertensione ha raggiunto il 6%.

CVD e COVID-19

Le CVD hanno avuto una forte relazione con SARS (8%) e MERS (30%). Allo stesso modo, si osserva un'elevata prevalenza di CVD nei pazienti COVID-19. Uno studio effettuato a Wuhan ha

rilevato che, su una popolazione di 191 pazienti affetti da COVID-19 e con CVD, il 6.8% non è sopravvissuto, mentre un'altra ricerca, sempre effettuata su soggetti con COVID-19 e CVD, ha osservato come tra questi vi sia stato il 17% dei morti.^[18] Sebbene il meccanismo alla base dell'associazione tra CVD e COVID-19 non sia del tutto conosciuto, né è noto se si tratti di una relazione diretta o indiretta, la maggior parte di questi pazienti con COVID-19 ha mostrato un sistema immunitario compromesso. Inoltre, i pazienti con CVD hanno un rischio maggiore di sviluppare la sindrome coronarica acuta. Questa sindrome aumenta la domanda miocardica, la quale può poi portare a danno miocardico o infarto. Le comorbidità cardiovascolari sono comuni tra i pazienti COVID-19, i quali necessitano di cure immediate per ridurre il rischio di morbilità e mortalità.

Malattie del fegato e COVID-19

Lesioni al fegato e funzionalità epatica anomala sono state osservate nei casi SARS, MERS e ora anche nei casi di infezioni da COVID-19. Ciò implica che esiste una relazione tra le secrezioni anomale degli enzimi epatici e l'infezione da coronavirus. Tra i casi di COVID-19, sono state riscontrate, nel 43.4% dei pazienti, secrezioni anomale di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e lattica deidrogenasi (LDH). Un altro studio ha riportato che il 39.1% dei pazienti COVID-19 mostra livelli elevati di ALT e AST e il 6% ha livelli di bilirubina elevati.^[19] Circa il 29% dei pazienti COVID-19 mostra danno epatico, che si presenta come un aumento temporaneo dei livelli di ALT e AST, senza insufficienza epatica, nella maggior parte dei pazienti, e sviluppa gravi complicazioni successivamente all'infezione. Lo stress psicologico, la risposta infiammatoria sistemica, la tossicità dei farmaci e le precedenti malattie epatiche potrebbero essere i meccanismi alla base del danno epatico nell'infezione da SARS-CoV-2. Attualmente, non è però evidente che il SARS-CoV-2 sia associato a danno epatocellulare.

Tumori e COVID-19

I pazienti che soffrono di qualsiasi neoplasia hanno un rischio maggiore di sviluppare l'infezione da COVID-19 a causa della debole risposta immunitaria. Virus come il SARS-CoV-2 trovano un ambiente di replicazione favorevole in questi individui per avviare processi infettivi. In uno studio, è stato riscontrato che il 58.3% dei pazienti COVID-19 aveva un carcinoma polmonare e il 41.7% di loro stava effettuando immunoterapia, chemioterapia o radioterapia.

HIV e COVID-19

Le persone che soffrono di infezione da HIV hanno un alto rischio di sviluppare la malattia da COVID-19 a causa del proprio sistema immunitario compromesso. Dopo la prima segnalazione di un

paziente, affetto da HIV, positivo al SARS-CoV-2, è stato assunto che l'infezione da HIV fosse una comorbidità associabile all'infezione da COVID-19. Tuttavia, non è stata osservata alcuna correlazione significativa, negli individui sieropositivi, tra HIV e infezione da COVID-19, anche nelle aree più colpite dall'HIV, come la Thailandia. Con l'espansione dell'epidemia, sono stati segnalati pochi altri casi di COVID-19 nei pazienti affetti da HIV: in questi casi, tutti i pazienti presentavano una sintomatologia lieve che non richiedeva il ricovero in terapia intensiva.

Malattie renali e COVID-19

Il SARS-CoV-2 colpisce i reni per danno cellulare diretto. Infatti, in uno studio effettuato a Guangzhou, dove scienziati cinesi sono riusciti ad isolare con successo il SARS-CoV-2 da un campione di urine di un paziente infetto, è stato notato come anche i reni siano un potenziale bersaglio per il SARS-CoV-2. Danni renali a livello acuto sono stati osservati nel 3–9% dei casi di COVID-19, assieme ad un significativo rischio di mortalità (nei pazienti SARS (5%) e MERS (15%) con danni renali, il tasso di mortalità era del 60% – 90%). I pazienti con malattie renali hanno quindi maggiori probabilità di soffrire a causa dell'infezione da COVID-19. ^[17]

4. ANOMALIE CARDIACHE ASSOCIATE AL COVID-19

4.1 Introduzione

Il Coronavirus può avere un impatto sul sistema cardiovascolare e portare ad anomalie elettrocardiografiche: infatti, quasi il 90% di pazienti critici presenta almeno un'anomalia nel proprio ECG di superficie, uno dei principali strumenti per valutare il potenziale coinvolgimento cardiaco nei pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Le aritmie più comuni che sono state documentate sono quelle sopraventricolari seguite da quelle ventricolari. Invece le bradiaritmie hanno avuto un riscontro minore. Altre anomalie che sono state riportate sono: blocco di branca, blocco atrioventricolare, sindrome di Brugada. I cambiamenti del segmento ST sono risultati tra le anomalie dell'ECG più frequenti nei casi COVID-19. Modificazioni del tratto ST dell'ECG possono essere causate da diverse patologie come pericardite, cardiomiopatia takotsubo e sindrome coronarica acuta. Il prolungamento del tratto QT è una manifestazione ECG diffusa nei pazienti con COVID-19, e potrebbe essere in gran parte attribuita ai farmaci che causano una ripolarizzazione ritardata. Inoltre, è associato a malattie più critiche come danno miocardico e mortalità e può a sua volta causare aritmie ventricolari pericolose per la vita. ^[20] L'incidenza delle aritmie cardiache è più alta tra i pazienti malati e i non sopravvissuti rispetto ai non malati.

4.2 Tachicardie

4.2.1 Tachicardia sopraventricolare

La tachicardia sinusale è la tachicardia sopraventricolare (Figura 11) più comune riscontrata nei malati di COVID-19 e deriva da un serie di cause come ipovolemia, ipoperfusione, ipossia, temperatura corporea elevata, dolore e ansia.^[21] Tale aritmia è caratterizzata da ritmo accelerato (frequenza cardiaca di 160 bpm) che non ha origine ventricolare, ma che proviene da diversi substrati: sinusale, come la tachicardia sinusale inappropriata (che è una tachicardia con ritmo sinusale e con frequenza a riposo di 100 bpm non associata a nessuna causa specifica) e la tachicardia da rientro nodale dovuta a fenomeni di rientro; atriale, come la fibrillazione atriale e il flutter. La tachicardia da rientro nodale è stata spesso osservata nei pazienti COVID-19 più giovani e senza disturbi cardiorespiratori critici.

Il nodo atrioventricolare non può condurre delle frequenze atriali superiori a 200 bpm; se la frequenza atriale supera questo livello, quindi, si può produrre un blocco atrioventricolare, il quale farà sì che

non tutte le onde P siano seguite da un complesso QRS. Si potranno osservare, inoltre, onde P sovrapposte alle onde T del battito precedente. I complessi QRS e le onde T mantengono comunque la stessa morfologia dei battiti sinusali.

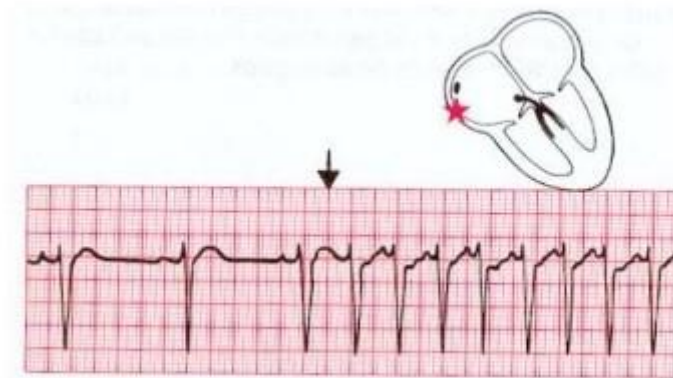


Figura 11: Tachicardia sopraventricolare

4.2.2 Flutter atriale

Il flutter atriale (Figura 12) è stato riscontrato nei pazienti COVID-19 da uno studio condotto a New York ^[22]: è stato in particolar modo osservato nel 14.3% dei pazienti al momento del ricovero e nel 10.1% dei pazienti durante il ricovero. Il flutter atriale è caratterizzato da attività atriale coordinata, con una frequenza però molto accelerata (250-350 bpm) rispetto a quella normale. Dunque, se la frequenza atriale è superiore a 250 bpm, non tutte le onde P vengono trasmesse ai ventricoli: si ha quindi un flutter atriale. Si osservano 4 onde P per complesso QRS e l'attivazione è perfettamente regolare a 75 bpm.

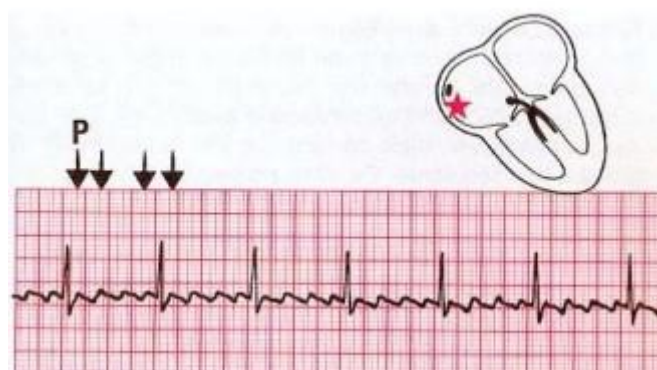


Figura 12: Flutter atriale

4.2.3 *Tachicardia ventricolare*

Se un centro situato nel muscolo ventricolare si depolarizza con una frequenza elevata, si è in presenza di una tachicardia ventricolare. L'eccitazione si propaga per una via anomala nel muscolo ventricolare ed il complesso QRS appare allargato e anomalo. Le onde T sono difficili da identificare. La tachicardia ventricolare (TV) (Figura 13) si verifica nell'1-6% dei pazienti COVID-19. Tale aritmia può essere dovuta a una combinazione di farmaci che prolungano il tratto QT, anomalie metaboliche e infiammazione del miocardio.

È stato dimostrato che nei pazienti COVID-19 con troponina più elevata vi è una maggiore incidenza di TV rispetto a chi ha livelli bassi di troponina. La TV si distingue in monomorfa e polimorfa; quella monomorfa è la forma più frequente nei pazienti COVID-19 e deriva da malattie cardiache strutturali, come la sindrome coronarica acuta. Quella polimorfa, invece, deriva da cardiomiopatie funzionali.

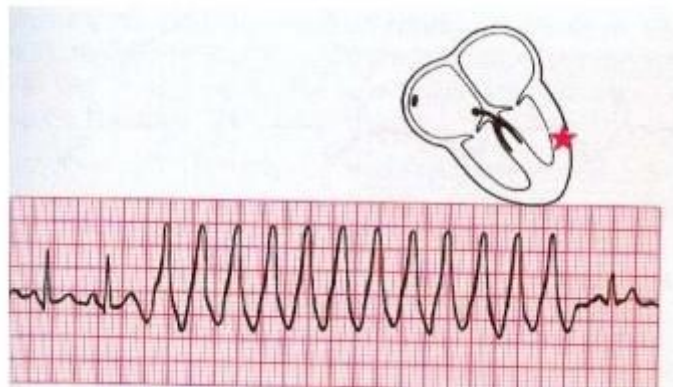


Figura 13: Tachicardia ventricolare

4.3 Fibrillazioni

4.3.1 Fibrillazione atriale e ventricolare

Tutte le aritmie implicano la contrazione sincrona delle fibre muscolari degli atri e dei ventricoli, anche se a velocità anormali. Quando le singole fibre muscolari, però, si contraggono indipendentemente l'una dall'altra, si è in presenza di fibrillazione. La fibrillazione può prodursi nel muscolo atriale così come nel muscolo ventricolare.

- Si ha Fibrillazione atriale (FA) quando le fibre muscolari dell'atrio si contraggono indipendentemente e non ci sono onde P nell' ECG, ma solamente una linea isoelettrica irregolare. Il nodo atrioventricolare è bombardato continuamente da onde di depolarizzazione d'intensità variabile e la depolarizzazione si propaga con intervalli irregolari lungo il fascio di His. Di conseguenza, anche i ventricoli si contraggono con un ritmo irregolare. Poiché, però, la conduzione verso i ventricoli e nei ventricoli avviene seguendo un percorso normale, ogni complesso QRS è di forma normale. In genere, si osserva che, nella derivazione V1, la FA assume un aspetto che assomiglia a quello di un flutter atriale, che è un fenomeno frequente nella FA (Figura 14). Dopo la tachicardia sopraventricolare, la FA è l'aritmia più comunemente osservata nei pazienti COVID-19. La FA nei soggetti con COVID-19 può presentarsi con una serie di modalità, tra cui l'insorgenza recidiva di un'aritmia preesistente e la persistenza di FA con risposta ventricolare rapida. Uno studio condotto a New York^[22] ha riscontrato che la FA era presente nel 14.3% dei pazienti con COVID-19 al momento del ricovero e nel 10.1% dei pazienti durante il ricovero. Un altro studio ha rilevato che la FA è presente nel 22% dei pazienti critici che necessitano di ventilazione meccanica. Inoltre, la fibrillazione atriale è più comune nei pazienti a seguito di un'infezione come cardiomiopatie da COVID-19 e si verifica in più della metà dei pazienti in terapia intensiva.

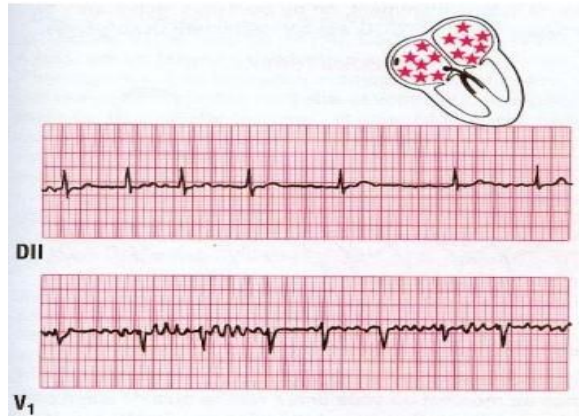


Figura 14: Fibrillazione atriale

- Si ha Fibrillazione ventricolare quando le fibre muscolari dei ventricoli si contraggono indipendentemente, i complessi QRS non sono riconoscibili e l'ECG è completamente disorganizzato (Figura 15). La fibrillazione ventricolare si verifica nell'1-6% dei pazienti COVID-19. Questa aritmia può essere dovuta a una combinazione di farmaci che prolungano il tratto QT, anomalie metaboliche e infiammazione del miocardio.

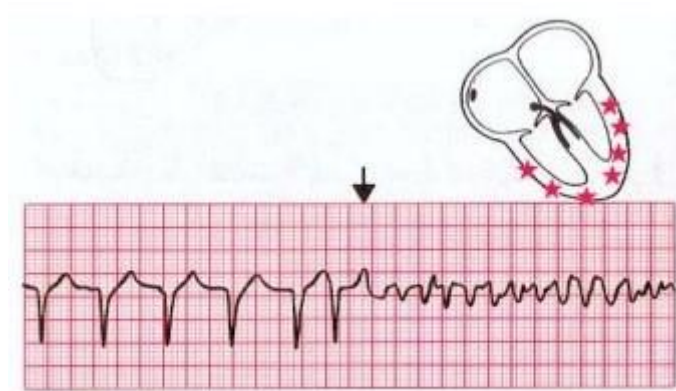


Figura 15: Fibrillazione ventricolare

4.4 Blocco atrio-ventricolare

Il blocco atrioventricolare è meno comune rispetto alle tachiaritmie nei malati di COVID-19. Un case report ^[23] descrive un paziente con COVID-19 che si presenta con un blocco atrioventricolare di

primo grado e durante il ricovero il ritmo passa a un blocco del secondo tipo (MOBITZ tipo II) con un'evoluzione fino a quello di terzo tipo.^[21]

- Blocco atrioventricolare di primo grado: Se ogni onda di depolarizzazione nata nel nodo seno-atriale è condotta verso il ventricolo, in ritardo rispetto al suo tempo fisiologico di percorrenza, l'intervallo PR risulta allungato e questo costituisce un blocco atrioventricolare di primo grado. Un blocco di primo grado può essere espressione di un danno coronarico, di una cardite reumatica, di una intossicazione digitalica o di uno squilibrio elettrolitico (Figura 16).

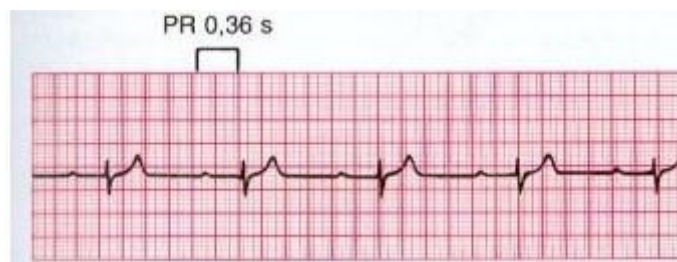


Figura 16: Blocco atrioventricolare di primo tipo: un'onda P per complesso QRS. L'intervallo PR dura 0.36 s.

- Blocco atrioventricolare di secondo grado: alcune volte, l'eccitazione non attraversa affatto il nodo atrioventricolare o il fascio di His. Quando questo si verifica, la depolarizzazione è intermittente: si parla, dunque, di blocco atrioventricolare di secondo grado. In particolare, quando la maggior parte dei battiti sono condotti con un intervallo PR costante, ma è a volte visibile, sull'ECG, una depolarizzazione atriale senza successiva depolarizzazione ventricolare, si è in presenza di un blocco di MOBITZ tipo II (Figura 17).



Figura 17: Blocco di secondo grado MOBITZ tipo II

- Blocco atrioventricolare di terzo grado: si ha quando la depolarizzazione atriale è normale, ma l'impulso elettrico non può essere trasmesso ai ventricoli. La frequenza delle onde P è dettata dal nodo seno-atriale, mentre la frequenza dei complessi QRS deriva dal nodo atrioventricolare, risultando inferiore rispetto alla precedente. Vi è quindi un'assenza di relazioni tra onde P e il complesso QRS e i complessi QRS sono di forma anomala a causa della propagazione irregolare che si genera nel muscolo ventricolare (Figura 18).

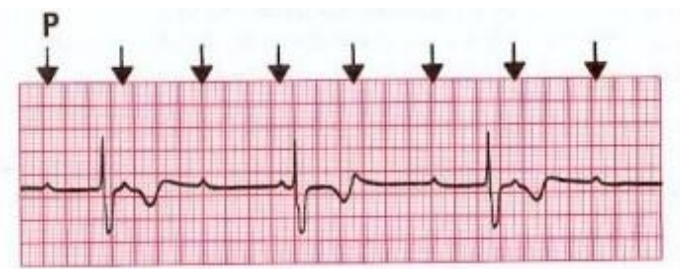


Figura 18: Blocco atrioventricolare di terzo grado

4.5 Blocco di branca

I blocchi di branca hanno un'incidenza piuttosto rilevante nei pazienti COVID-19. ^[21] Se l'onda di depolarizzazione raggiunge normalmente il setto interventricolare, l'intervallo tra l'inizio dell'onda P e la prima deflessione del complesso QRS (intervallo PR) sarà normale. Se c'è una conduzione anomala lungo la branca destra o sinistra (blocco di branca), di conseguenza si avrà un ritardo nella depolarizzazione di una parte del muscolo ventricolare ed il tempo impiegato per la depolarizzazione di tutto il muscolo cardiaco si tradurrà in un allargamento del complesso QRS. Normalmente, il tempo impiegato dall'onda di depolarizzazione per diffondersi dal setto fino alle parti più lontane del ventricolo non supera gli 0.12 s. Se la durata della depolarizzazione risulta, invece, superiore, la conduzione ventricolare ha dovuto seguire una via anomala. Se un complesso QRS largo può indicare un blocco di branca, quando la depolarizzazione ha avuto inizio nel nodo seno-atriale, diversa è la situazione di un allargamento del complesso QRS nel caso in cui la depolarizzazione non sia iniziata a livello dal nodo seno atriale. Il blocco della conduzione a livello delle due branche ha lo stesso effetto di un blocco atrioventricolare di terzo grado. Un blocco di branca destra (BBD) indica spesso l'esistenza di problemi nel cuore destro, mentre un blocco di branca sinistra (BBS) indica sempre una patologia a livello del cuore sinistro.

- Blocco di branca destra (BBD): in questo caso, non c'è conduzione lungo la branca destra e la parete interventricolare si depolarizza a partire dal lato sinistro. Ciò comporta una onda R in derivazione V1 e una piccola onda Q in V6 (Figura 19).

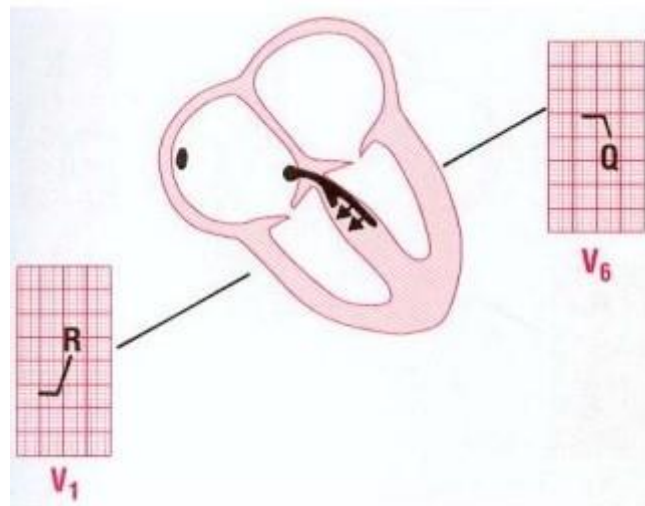


Figura 19: BBD, onda R in V1 e onda Q in V6

Poi, l'onda si propaga al ventricolo sinistro producendo un'onda S in V1 e un'onda R in V6 (Figura 20).

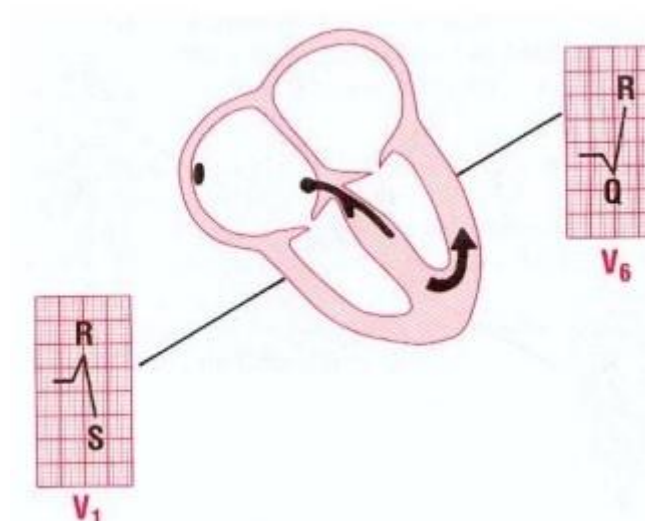


Figura 20: BBD, onda S in V1 e onda R in V6

Affinché l'onda raggiunga il ventricolo destro c'è bisogno di più tempo e di conseguenza il ventricolo destro si depolarizza dopo il sinistro. Dunque, nel tracciato compariranno una seconda onda R e un'onda S larga e profonda (Figura 21).

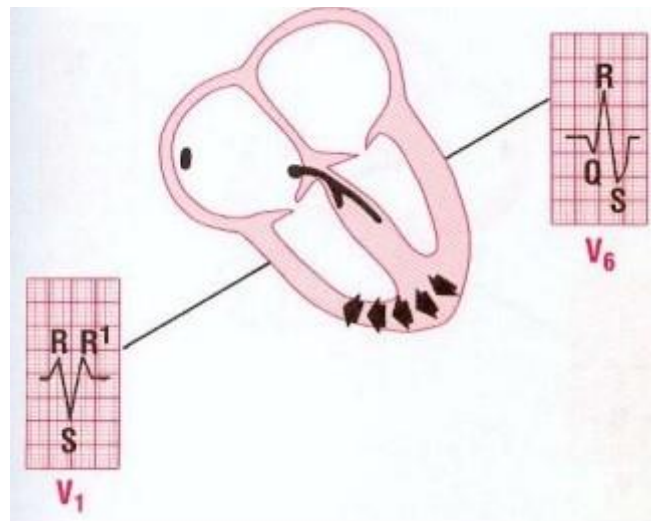


Figura 21: BBD

- Blocco di branca sinistra (BBS): quando la conduzione lungo la branca sinistra è interrotta, il setto interventricolare viene depolarizzato da destra a sinistra, generando una piccola onda Q in V1 e un'onda R in V6 (Figura 22).

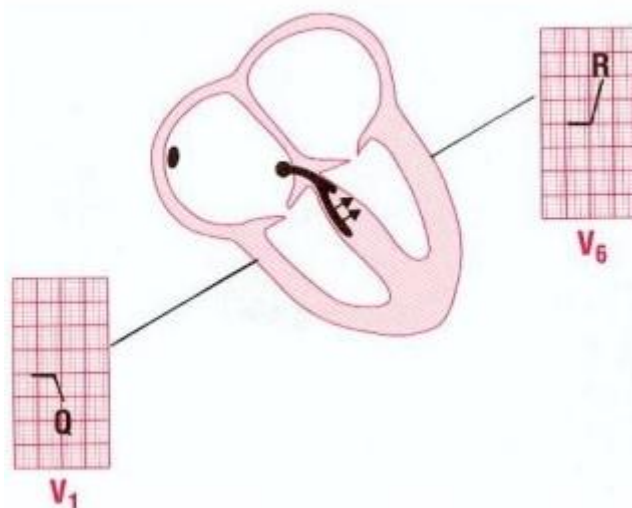


Figura 22: BBS, onda Q in V1 e onda R in V6

Successivamente, il ventricolo destro si depolarizza prima del sinistro e si genera un'onda R in V1 e un'onda S in V6 (Figura 23).

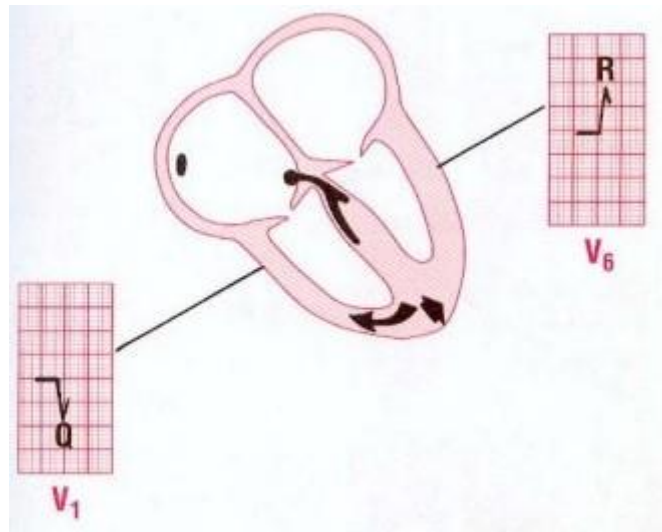


Figura 23: BBS, onda R in V1 e onda S in V6

Infine, si avrà una depolarizzazione ritardata del ventricolo sinistro che provocherà un'onda S in V1 e un'onda R in V6 (Figura 24).^[4]

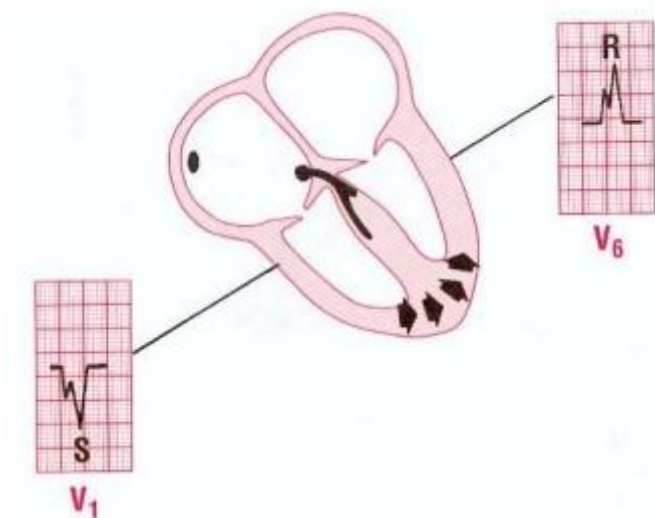


Figura 24: BBS

4.6 Sindrome di Brugada di tipo 1

La sindrome di Brugada di tipo 1 prende anche il nome di sindrome della morte improvvisa notturna di causa sconosciuta. Questa sindrome, come altre aritmie cardiache, è stata osservata in pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19. [22] L'ECG nei soggetti che presentano questa sindrome è caratterizzato da un soprasslivellamento del segmento ST. Il tratto ST tende poi a discendere fino a oltrepassare la linea isoelettrica e a continuare con un'onda T negativa. Nelle derivazioni V1-V3, la sindrome di Brugada si manifesta in maniera simile al BBD. A differenza del BBD, però, l'onda S nelle derivazioni precordiali V1, V2 e V3 è assente. Si osserva inoltre un allungamento del tratto PR (Figura 25).

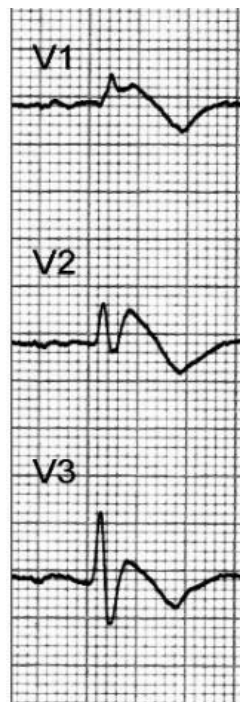


Figura 25: ECG, sindrome di Brugada di tipo 1

5. PATTERN ELETTROCARDIOGRAFICI

ASSOCIABILI ALLA MORTALITÀ DA COVID-19:

PARTE SPERIMENTALE

5.1 Descrizione del Database

Per lo sviluppo di questa tesi sono stati presi in considerazione segnali ECG acquisiti su pazienti con COVID-19. Successivamente i segnali sono stati analizzati e interpretati dai software Bravo e Glasgow. In particolare, le analisi effettuate sono quelle fornite univocamente dal software Bravo.

- *BRAVO*

In questa tesi per l'analisi delle complicanze cardiache nel post COVID-19 sono stati utilizzati 1123 file. Ogni file è associato ad un singolo soggetto. Dunque, sono state effettuate delle acquisizioni di dati su 1123 pazienti con COVID-19 e successivamente, i dati sono stati elaborati dal software Bravo.

Tutti i file sono costituiti da 7 colonne in cui:

- La colonna 1: indica le variabili (ovvero i vari intervalli dell'ECG, come PP, RR, PR, QRS, ecc.);
- La colonna 2: indica il software utilizzato;
- La colonna 3: indica il numero di rilevazioni;
- La colonna 4: indica la derivazione;
- La colonna 5: indica il valore della variabile;
- Le colonne 6 e 7: indicano le posizioni e l'ampiezza dei punti caratteristici dell'ECG.

Per ogni soggetto sono stati rilevati 14 intervalli e ogni intervallo corrisponde ad una derivazione. Oltre alle 3 derivazioni fondamentali (I, II, III), le 3 unipolari (aVR, aVL, aVF) e le 6 precordiali (V1, V2, V3, V4, V5 e V6) è stata utilizzata un'ulteriore derivazione: la derivazione Global.

Inoltre, si osserva che gli intervalli PP, RR, PR, QRS, QT, JT, ST, QTp, TpTe, JTp e Pdur sono espressi in ms, mentre gli intervalli STamp, Tamp e Ramp sono espressi in μV .

- *GLASGOW*

Per effettuare l'analisi elettrocardiografica sono state studiate delle tecniche automatizzate per la prima volta dall'Università di Glasgow (Uni-G) alla fine degli anni 60. Alla fine degli anni 70, Uni-G decise di sviluppare un programma d'analisi ECG a 12 derivazioni in cui tutte le derivazioni sono

registrate contemporaneamente. Il risultato di tale sviluppo è stato quindi un programma di interpretazione che si basa sull'analisi di 8 o 11 derivazioni acquisite simultaneamente in 500 campioni al secondo. La prima fase dell'analisi consiste nell'andare ad applicare un filtro a 50 Hz o un filtro Notch a 60 Hz per rimuovere le interferenze. Successivamente vengono utilizzati dei metodi per il rilevamento di artefatti successivi e se si scopre che i lead (che corrispondono alle derivazioni ECG) hanno una qualità della registrazione inaccettabile, i cinque secondi in cui si osserva che le derivazioni non sono corrette, allora vengono sostituite con un valore continuo. Inoltre, nelle derivazioni contenenti il rumore, si mantiene comunque la derivazione, in quanto il rumore si presenta in intervalli molto corti (1 o 2 secondi). La fase successiva del processo è il rilevamento e l'annotazione dei complessi QRS; dunque, verrà formata una combinazione dei lead disponibili, la quale permetterà di individuare i complessi QRS. Successivamente si utilizza un processo iterativo che viene ripetuto per tutti i complessi QRS e per tutte le derivazioni; ad esempio, il primo complesso QRS nel lead I viene confrontato con il secondo per cercare eventuali differenze.

Il programma ha approcci opzionali per calcolare il ciclo QRS medio che include una media semplice, una media ponderata e una mediana. Per i singoli punti fiduciali QRS e T, vengono derivate tutte le derivazioni e un metodo per selezionare la prima insorgenza del complesso QRS. è determinare un complesso QRS globale. Un approccio simile adatto per la terminazione del complesso QRS e la differenza tra due misurazioni uguali, è prendere la durata complessiva del QRS. Il software è inoltre in grado di utilizzare informazioni quali età, sesso, razza, classificazione clinica e terapie farmacologiche seguite dai soggetti sottoposti ad acquisizione dell'ECG per un'interpretazione accurata. L'approccio alla base dell'interpretazione utilizza criteri basati su regole, e minimizza l'uso di regole rigide tra ECG sani e ECG che presentano anomalie.

Il programma Uni-G ha continuato ad evolversi e si potrebbe dire che è ancora in fase di sviluppo. Resta comunque il fatto che l'ECG a 12 derivazioni è ancora il test diagnostico più utilizzato in ambito clinico in quanto fornisce informazioni uniche e si ottiene in modo semplice e rapido.^[24]

5.2 Metodologia d'analisi

Ai fini dell'analisi dei dati, questi sono stati caricati sull'elaboratore Matlab. In particolare, come già detto in precedenza, gli ECG che sono stati utilizzati sono quelli analizzati dal software Bravo. In ogni file sono contenuti i dati di un singolo soggetto. Le colonne d'interesse per l'analisi effettuata sono la 1, la 4 e la 5. Le acquisizioni salvate formato txt sono state caricate in Matlab. Successivamente sono state create le tabelle contenenti le informazioni dei file. Una volta ottenute le tabelle, l'obiettivo è quello di calcolare il valore medio della variabile di ogni derivazione (incluso il Global). Per far ciò, per prima cosa è stata eliminata l'ultima riga in quanto essa conteneva valori mancanti. In seguito nella colonna 5 in cui è riportato il valore della variabile, era presente anche l'unità di misura; dunque, per poter calcolare la media era necessario separare il valore numerico dall'unità di misura. Inoltre, poiché i valori in Matlab erano delle stringhe è stato necessario convertire i valori in double. Fatto ciò, per ottenere il calcolo del valore medio della variabile di ogni derivazione nel modo più automatico possibile, è stato opportuno andare ad eliminare i duplicati. Successivamente, sono stati implementati 3 cicli for (uno che scorreva tutte le variabili, uno che scorreva tutte le derivazioni e infine quello che scorreva tutti i file) e un ciclo if in modo da selezionare i numeratori e denominatori della tabella iniziale al fine di ottenere la tabella (dove nelle righe sono presenti le variabili e nelle colonne le derivazioni) contenente i valori medi. Infine, le matrici ottenute sono state riportate su Excel.

A seguire è stato implementato un altro codice al fine di calcolare i valori di media e deviazione standard considerando i valori di tutti i soggetti. Anche in questo caso sono stati utilizzati dei cicli for in modo da scorrere tutte le matrici riassuntive e una serie di cicli if e for in modo da effettuare la somma di queste e selezionare i denominatori. Fatto ciò, è stato creato un ciclo per ricavare la media e uno per ricavare la deviazione standard.

Infine, è stata calcolata la media e la deviazione standard dei 1123 soggetti affetti da COVID-19 vivi e morti e con un test statistico, il test T Student, il quale è un test che verifica se il valore medio di una distribuzione si discosta significativamente da un certo valore di riferimento, sono stati confrontate le due tabelle ricavando che gli intervalli che vengono misurati con la derivazione V4 si discostano dai valori di normalità e quindi è detto statisticamente significativo.

5.3 Risultati

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella 1 e nella tabella 2. Con gli asterischi sono indicati i valori statisticamente significativi.

Tabella 1: Valori medi di ogni variabile considerando i valori dei soggetti vivi

	Global	I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
PP (ms)	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	793± 2e+04	792± 2e+04	793± 2e+04	792± 2e+04	793± 2.2e+04	792± 2.e+04	793± 2e+04	792± * 2e+04	792± 2e+04	785± 2.e+04
RR (ms)	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	792± 2e+04	792± * 2e+04	792± 2e+03	786± 2e+04
PR (ms)	148± 4e+03	147± 4e+03	156± 4e+03	153± 4e+03	153± 4e+03	142± 4e+03	158± 4e+03	143± 4e+03	154± 4e+03	159± 4e+03	159± * 4e+03	157± 4e+03	154± 4e+04
QRS (ms)	104± 2e+03	104± 2e+03	104± 2e+03	105± 2e+03	103± 2e+03	104± 2e+03	107± 3e+03	101± 2e+03	99± 2e+03	98± 2e+03	93± * 2e+03	92± 2e+03	93± 2e+03
QT (ms)	378± 1e+04	391± 1e+04	395± 1e+04	394± 1e+04	393± 1e+04	391± 1e+03	399± 1e+03	391± 1e+04	388± 1e+04	390± 1e+04	390± * 1e+04	393± 1e+03	388± 1e+03
JT (ms)	274± 7e+03	289± 8e+03	292± 8e+03	292± 8e+03	291± 8e+03	288± 8e+03	294± 8e+03	290± 8e+03	289± 8e+03	293± 8e+03	298± * 8e+03	302± 8e+03	295± 8e+04
ST (ms)	118± 3e+03	127± 3e+03	127± 3e+03	149± 4e+03	123± 3e+03	140± 3e+03	144± 4e+03	128± 3e+03	108± 3e+03	110± 3e+03	116± * 3e+03	124± 3e+03	123± 3e+03
QTp (ms)	305± 8e+03	311± 8e+03	314± 8e+03	317± 9e+03	312± 8e+03	313± 8e+03	319± 9e+03	311± 8e+03	299± 8e+03	302± 8e+03	303± * 8e+03	308± 8e+03	305± 8e+03
TPTe (ms)	74± 2e+03	81± 2e+03	83± 2e+03	79± 2e+03	83± 2e+03	79± 2e+03	80± 2e+03	82± 2e+03	90± 2e+03	90± 2e+03	88± * 2e+03	86± 2e+03	84± 2e+03
JTp (ms)	201± 5e+03	207± 5e+03	209± 5e+03	212± 6e+03	208± 5e+03	208± 5e+03	212± 6e+03	208± 5e+03	199± 5e+03	204± 5e+03	210± * 5e+03	216± 6e+03	211± 5e+03
Pdur (ms)	108± 3e+03	111± 3e+03	118± 3e+03	109± 3e+03	118± 3e+03	106± 3e+03	115± 3e+03	103± 2e+03	107± 3e+03	111± 3e+03	118± * 3e+03	120± 3e+03	120± 3e+03
STamp (μV)	-3± 85.8	35± 992.6	38± 1e+03	4± 139.5	-34± 981.4	14± 424.1	22± 640.9	8± 250.4	67± 1e+03	79± 2e+03	88± * 2e+03	68± 1e+03	42± 1e+03
Tamp (μV)	129± 3e+03	161± 4e+03	176± 5e+03	16± 457.6	-164± 4e+03	73± 2e+03	96± 2e+03	-26± 761.1	259± 7e+03	288± 8e+03	251± * 7e+03	209± 5e+03	172± 4e+03
Ramp (μV)	782± 2e+04	816± 2e+04	446± 1e+04	-366± 1e+04	-631± 1e+04	565± 1e+04	14± 423.5	-667± 1e+04	-543± 1e+04	-341± 9e+03	613± * 1e+04	831± 2e+04	762± 2e+04

Tabella 2: Valori di deviazione standard di ogni variabile considerando i valori dei soggetti morti

	Global	I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
PP (ms)	679± 1e+04	679± 1e+04	679± 1e+04	676± 1e+04	677± 1e+04	677± 1e+04	675± 1e+04	674± 1e+04	677± 1e+04	675± 1e+04	677± * 1e+04	676± 1e+04	668± 1e+04
RR (ms)	679± 1e+04	679± 1e+04	679± 1e+04	676± 1e+04	676± 1e+04	676± 1e+04	676± 1e+04	676± 1e+04	676± 1e+04	676± 1e+04	676± * 1e+04	676± 1e+04	666± 1e+04
PR (ms)	135± 2e+03	138± 2e+03	144± 2e+03	135± 2e+03	140± 2e+03	134± 2e+03	142± 2e+03	135± 2e+03	139± 2e+03	143± 2e+03	142± * 2e+03	143± 2e+03	139± 2e+03
QRS (ms)	99± 1e+03	102± 1e+03	101± 1e+03	99± 1e+03	100± 1e+03	100± 1e+03	100± 1e+03	99± 1e+03	92± 1e+03	91± 1e+03	88± * 1e+03	89± 1e+03	91± 1e+03
QT (ms)	350± 6e+03	362± 6e+03	358± 6e+03	359± 6e+03	355± 6e+03	358± 6e+03	361± 6e+03	362± 6e+03	358± 6e+03	356± 6e+03	355± * 6e+03	359± 6e+03	350± 6e+03
JT (ms)	251± 4e+03	262± 4e+03	260± 4e+03	264± 4e+03	258± 4e+03	262± 4e+03	264± 4e+03	264± 4e+03	268± 4e+03	267± 4e+03	269± * 4e+03	272± 4e+03	261± 4e+03
ST (ms)	109± 1e+03	125± 2e+03	120± 2e+03	132± 2e+03	116± 2e+03	129± 2e+03	129± 2e+03	121± 2e+03	108± 1e+03	103± 1e+03	108± * 1e+03	118± 2e+03	116± 2e+03
QTp (ms)	278± 4e+03	287± 5e+03	282± 4e+03	285± 5e+03	279± 4e+03	284± 5e+03	285± 5e+03	284± 5e+03	276± 4e+03	272± 4e+03	272± * 4e+03	278± 4e+03	272± 4e+03
TpTe (ms)	72± 1e+03	75± 1e+03	76± 1e+03	75± 1e+03	76± 1e+03	74± 1e+03	76± 1e+03	79± 1e+03	82± 1e+03	84± 1e+03	84± * 1e+03	81± 1e+03	78± 1e+03
JTp (ms)	179± 3e+03	183± 3e+03	179± 3e+03	185± 3e+03	178± 3e+03	184± 3e+03	184± 3e+03	183± 3e+03	183± 3e+03	180± 3e+03	183± * 3e+03	189± 3e+03	181± 3e+03
Pdur (ms)	98± 1e+03	105± 1e+03	110± 1e+03	100± 1e+03	109± 1e+03	100± 1e+03	106± 1e+03	96± 1e+03	101± 1e+03	102± 1e+03	107± * 1e+03	111± 1e+03	110± 1e+03
STamp (μV)	1± 25.3	13± 242.5	37± 670-6	18± 320.3	-27± 477.7	-4± 74.4	29± 521.2	6± 106.2	57± 1e+03	71± 1e+03	71± * 1e+03	54± 963.7	32± 574.1
Tamp (μV)	108± 1e+03	90± 1e+03	126± 2e+03	41± 732.2	-103± 1e+03	27± 479.9	87± 1e+03	-20± 365.0	199± 3e+03	239± 4e+03	198± * 3e+03	142± 2e+03	93± 1e+03
Ramp (μV)	778± 1e+03	752± 1e+03	189± 3e+03	-584± 1e+03	-481± 8e+03	652± 1e+04	-219± 3e+03	-566± 1e+04	-464± 8e+03	-452± 8e+03	185± * 3e+03	414± 7e+03	399± 7e+03

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le molte incognite legate al COVID-19 hanno spinto varie branche mediche a studiare comorbidità e conseguenze derivanti dall'infezione da SARS-CoV-2. Scopo di questa tesi è stato l'analisi di dati elettrocardiografici di pazienti con COVID-19. Sono stati utilizzati dei dati che sono stati acquisiti da 1123 pazienti aventi un'età compresa tra i 19 e i 100 anni e successivamente elaborati da software Bravo. In seguito considerando questi dati è stata calcolata la media e la deviazione standard considerando se i soggetti affetti dal COVID-19 sono sopravvissuti o meno all'infezione. Dunque, sono stati analizzati i vari intervalli elettrocardiografici corrispondenti ad ogni derivazione. Utilizzando il test T Student con il quale si è andata a confrontare la media e la deviazione standard tra i soggetti vivi e morti è stato riscontrato che sia nei soggetti sopravvissuti che in quelli non sopravvissuti è presente un'alterazione degli intervalli misurati dalla derivazione precordiale V4. Dunque, è possibile evincere che ciò può essere un fattore che indica una possibile complicanza cardiaca nei soggetti che hanno contratto l'infezione. Attualmente i dati presenti in letteratura rispetto alle aritmie nei pazienti con COVID-19 sono limitati, motivo per il quale la vera incidenza e il tipo di aritmia non sono attualmente noti. Alla luce dei diversi studi pubblicati in letteratura che dimostrano come il COVID-19 si possa associare a complicazioni cardiache che possono progredire da lievi a fatali e allo studio condotto, si può dunque dire che il COVID-19 può generare delle complicanze cardiache in seguito, specialmente per soggetti che presentano in precedenza già delle comorbidità.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Castano. Anatomia Umana. Edi-Ermes. (2003). 2^a edizione italiana.
- [2] Kenneth S. Saladin. Anatomia Umana. Piccin. (2017). 2^a edizione italiana.
- [3] Fiorenzo Conti. Fisiologia Medica. Edi-Ermes. (2010). 2^a edizione italiana.
- [4] Scotto-Mandola. Fisiologia. Poletto. (2013).
- [5] Humanitas. Apparato circolatorio. 15/03/2022.
<https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/apparato-cardiocircolatorio/cuore/>.
- [6] Humanitas. Apparato respiratorio. 21/03/2022.
<https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/apparato-respiratorio/>.
- [7] Sattar-Chhabra. Electrocardiogram. StatPearls. (2021).
- [8] M. Chiaranda. L'unico libro sull'ECG di cui avrai bisogno. Piccin. 3^a edizione italiana.
- [9] F. P. Branca. Fondamenti di ingegneria clinica. Springer-Verlag. (2008).
- [10] Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021;19(3):141-154.
- [11] Ministero della salute. COVID-19. Situazione nel mondo. 21/04/2022.
<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5338&lingua=italiano&menu=vuoto>.
- [12] Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA, Smedlund KB, Hardy AMG, Chakravarti R, Koch LG. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. Physiol Genomics. 2021 Feb 1;53(2):51-60.
- [13] Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.
- [14] AIFA. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19. 05/05/2022.
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.
- [15] AIFA. Vaccini COVID-19. 05/05/2022. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/vaccini-covid-19>.

- [16] Ema recommend Nuvaxovid for authorisation in the EU. Nuvaxovid, il vaccino proteico per COVID-19. (2021).
- [17] Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1833-1839.
- [18] Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260.
- [19] Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–1009.
- [20] Mahdieh Arian, Ali Valinejadi, Farveh Vakilian. Comparing of the first Electrocardiographic Variables in Patients with Newly Diagnosed COVID-19 with Healthy Men Volunteer: A Systematic Review and Meta-Analysis. (2020).
- [21] Brit Long, William J. Brady, Rachel E. Bridwell, Mark Ramzy, Tim Montrief, Manpreet Stngh, Micheal Gottlieb. Electrocardiographic manifestation of COVID-19. (2020).
- [22] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. (2020).
- [23] He J. Wu B, Chen Y, et al. Characteristics electrocardiographic manifestations in patients with COVID-19. *Can J Cardiol*. (2020).
- [24] Macfarlane PW, Devine B, Clark E. The university of Glasgow (Uni-G) ECG analysis program. *Comput Cardiol* (2005).