



# Società Italiana di Microcircolazione

LA MALATTIA COVID 19 E LE SUE IMPLICAZIONI MACRO- E MICROVASCOLARI:  
LE VALUTAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MICROCIRCOLAZIONE (S.I.M.)

## **Introduzione**

La Malattia da Coronavirus, conosciuta con la sigla COVID19, presenta degli aspetti fisiopatologici peculiari che interessano il sistema vascolare in tutta la sua complessità, con particolare riguardo al microcircolo di organi interni ed apparati ma anche della cute. La base di questo interessamento vascolare e del suo coinvolgimento appare risiedere in una grave e generalizzata attivazione della coagulazione indotta dalla intensa flogosi scatenata dall'infezione da COVID19. Tale processo si estrinseca con trombosi venose ed embolie polmonari, ma anche con trombosi arteriose in vari distretti, compresi il coronarico ed il cerebrale nonché trombosi nel distretto microcircolatorio dei diversi organi interni che possono provocare una Insufficienza Multiorgano (MOF) o una Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID).

## **Fisiopatologia**

Com'è noto i processi infiammatori risultano strettamente connessi e correlati con la coagulazione (1). Infatti le citochine (soprattutto IL6, IL8 e TNF) determinano l'attivazione di piastrine e leucociti, provocando disfunzione endoteliale ed attivando la produzione di Fattore Tessutale. Considerando che il COVID19 agisce sui recettori dell'ACE (2) che sono espressi sulle cellule endoteliali è lecito pensare che anche questo contribuisca a danneggiare l'endotelio riducendo le sue difese antitrombotiche. Inoltre i processi infiammatori determinano anche un incremento della viscosità ematica per aumento del fibrinogeno. Il COVID19 provoca una attivazione delle piastrine ed un incremento di produzione del Fattore Von Willebrand, aumentando ulteriormente l'attività coagulativa.(3) Nella SARS-COV è stato registrato un aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI), dei complessi trombina-antitrombina e plasmina-antiplasmina. Sia nella SARS che nella malattia da COVID19 aumentano enormemente i livelli di D-dimero che correlano con la prognosi dei pazienti(4).

## **Dati clinici e quadri anatomico-patologici**

Nei casi gravi di COVID19 l'embolia polmonare è molto frequente e può superare il 10% (Linee Guida SFA) nei pazienti in rianimazione. Anche il rischio di TEV risulta essere molto elevato(5). Un lavoro di Madjid (6) mostra un aumentato rischio di IMA ed ictus ischemico. Una recente messa a punto di Laroche (7) considera il COVID19 un fattore di rischio di peggioramento delle arteriopatie ostruttive degli arti inferiori. Dal punto di vista anatomico-patologico, un lavoro di Yao (8) ha dimostrato trombosi nel microcircolo polmonare, talora associata ad emorragie focali, con messa in evidenza di particelle virali. Sono state riscontrate trombosi massive con necrosi tessutale nel microcircolo degli altri organi interni, ma senza presenza di particelle virali. Zang(9) ha paragonato questi dati con quelli della SARS ed ha affermato che tale compromissione

microtrombotica degli organi extrapulmonari era molto più rara in quest'ultima patologia. Questo dato fa porre l'ipotesi che la cascata coagulativa, una volta avviata dal virus, progredisca autonomamente ed in modo indipendente dalla sua presenza. Zhang(10) in un altro lavoro descrive 7 pazienti che durante il ricovero hanno avuto delle necrosi acrali acute ischemiche accompagnate da incremento progressivo del d-dimero, del fibrinogeno e dei fattori di degradazione del fibrinogeno (FDP). Quattro di loro hanno avuto una CID conclamata. La mortalità è stata elevatissima: 5 decessi su 7. Inoltre sono stati descritti dei casi in cui il primo segno clinico del COVID19 è stata la comparsa di manifestazioni acrali a carico dei piedi, con aspetto di tipo pernicioso (geloni), probabilmente legati ad una microvasculite provocata dal virus. A questo proposito è stato avviato in Francia un Registro, per valutare questa possibilità, diretto da Claire Le Hello del CHU di Saint-Etienne (7). Da questi dati emerge con evidenza quanto la complessa patogenesi di questa malattia interessi il microcircolo.

Fei Zhou (11) ha verificato che un alto livello di D-dimero (oltre 1000 ng/ml), un valore elevato di Sequential Organ Failure Assessment(SOFA) ed una età avanzata erano i fattori di rischio principali di una prognosi infausta. Tang (12) ha evidenziato che un valore uguale o superiore a 4 di Sepsis Induced Coagulopathy (SIC) ed un D-dimero superiore a 3000 ng/ml correlano positivamente con la mortalità a 28 giorni. Terpos(5) concorda sull'importanza del D-dimero come fattore prognostico, ma afferma che anche gli indici di flogosi, come PCR, LDH ed IL6, sono indici che vanno monitorizzati per prevenire peggioramenti. La CID può essere sospettata e prevenuta seguendo regolarmente l'andamento del D-dimero (aumento) del TP e PTT (allungamento), dei prodotti di degradazione del fibrinogeno (aumento) e delle piastrine (piastrinopenia)(5,11). I dati fin qui esposti, pur nella limitata dimensione numerica della casistica, inducono ad una riflessione e ad una considerazione: la malattia da COVID19 è un quadro che inizia come infezione virale e si complica progressivamente con una coagulopatia devastante per i distretti macro- e microcircolatorio.

## **Eparina e COVID 19.**

L'Eparina è un potente anticoagulante che possiede anche una intrinseca attività antiinfiammatoria che si esplica attraverso una azione sulle citochine, sul complemento e sulla chemiotassi leucocitaria. Inoltre essa svolge un'azione protettiva sull'endotelio, aggredito dagli istoni rilasciati dalle cellule danneggiate.(13,14).

Questa azione si esplica prevalentemente a livello microvascolare. Appare quindi del tutto razionale usare questo farmaco per arrestare la cascata emocoagulativa innescata dalla flogosi. Tang(15) ha dimostrato che nei pazienti COVID19 l'uso dell'Eparina (nella maggioranza dei casi Enoxaparina) per almeno 7 giorni, ha ridotto la mortalità a 28 giorni, di oltre il 20% nei pazienti con SIC score maggiore o uguale a 4 e di circa il 20% nei pazienti con D-dimero oltre 3000 ng/ml. Considerando che uno studio di Wang (16) aveva dimostrato risultati non convincenti con l'uso del tPA nei casi più gravi, lo studio di Tang apre uno scenario terapeutico molto interessante che prende in considerazione anche l'aspetto trombotico della malattia, aspetto tutt'altro che secondario. La Società Francaise de Anesthesiologie attraverso il Groupe d'Interet en Hémostase Periopératoire (GIHP) e il Groupe Francaise d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT), ha pubblicato un documento (17) con il quale propone l'uso dell'Eparina a basso peso molecolare nei Pazienti COVID19.

Il documento articolato in quattro punti stabilisce di :

**1) Definire il rischio di trombosi** nei pazienti COVID19 considerando oltre alla malattia principale anche altri fattori di rischio del singolo paziente (cancro, precedenti TVP,ecc.). Con questa valutazione vengono determinati quattro livelli di rischio: basso rischio, rischio intermedio, alto rischio, rischio molto alto.

**2) Sorvegliare l'emostasi** dei pazienti ospedalizzati per COVID19

**3) Prescrivere un trattamento anticoagulante** con le seguenti differenti indicazioni: nei **pazienti a rischio intermedio** deve essere attuata una profilassi con EBPM o Fondaparinux, nei **pazienti con rischio elevato** vanno utilizzate dosi intermedie di EBPM a seconda del peso corporeo, nei

**pazienti a rischio trombotico molto alto** sono consigliate le dosi terapeutiche di EBPM, nei **pazienti obesi** la posologia prescelta deve essere adattata al peso corporeo (ad esempio per un paziente a rischio alto o molto alto di oltre 120 kg la dose profilattica di Enoxaparina passa da 4000 U aXa x 2 a 6000 U aXa x2), quella terapeutica consigliata negli obesi è 100U aXa/kg ogni 12 ore senza sorpassare le 10000U aXa x 2 /die o, nel caso si usasse Eparina non frazionata 500 UI /Kg nelle 24 ore (in pompa da infusione). In caso di **d-dimero oltre 3000 ng/ml** (o in rapido aumento) o **fibrinogeno oltre 800 mg/dl** è proposto l'uso di dosaggi terapeutici anche in assenza di trombosi clinicamente evidenti, sempre tenendo conto del rischio emorragico del paziente. In caso di **CID o di MOF deve essere** rivalutata la posologia in considerazione del notevole aumento del rischio emorragico del paziente o, a parere nostro, considerare un trattamento alternativo (Antitrombina, trombomodulina o altro) (18)

**4) Utilizzare anche le metodiche non farmacologiche** di profilassi della TEV.

Esistono molti score validati per calcolare il rischio trombotico, come il Padua score ed il RAM di Caprini, validato oltre 100 trial clinici (19)

### **Considerazioni e riflessioni conclusive**

Dai dati in letteratura ancora limitati e suscettibili di implementazione, emerge uno scenario in cui la trombosi macro- e microcircolatoria rappresenta un elemento cardine nella prognosi dei pazienti COVID19. L'Eparina appare una opzione terapeutica praticabile. Tuttavia per i limiti determinati dalla ridotta casistica e dalle scarse conoscenze in ambito fisiopatologico, mancano ancora elementi di certezza, soprattutto riguardo alle dosi da utilizzare e alla durata del trattamento. Si pongono ancora vari interrogativi a cui dover rispondere. Per esempio su cosa fare nei pazienti sintomatici a basso rischio trombotico secondo i parametri della SFA. Purtroppo l'esperienza di questi mesi ha insegnato che la situazione clinica dei pazienti COVID può precipitare improvvisamente. Pertanto perché aspettare che il malato diventi ad alto rischio per proteggerlo con una dose profilattica di eparina? Come seguire dal punto di vista clinico e di laboratorio il paziente in modo da individuare un pericolo imminente di CID e prevenirla? Infatti il trattamento di una CID conclamata è ad oggi difficile e controverso. Una recente puntualizzazione sull'argomento (20) ha messo in dubbio l'efficacia di qualsiasi trattamento anticoagulante volto a ridurre la mortalità nella CID. A questo proposito esiste uno strumento validato e rappresentato dal SIC score (21) lo stesso utilizzato da Tang nel suo lavoro. Il SIC score (Tabella1) si basa su semplici parametri laboratoristici (INR, conta piastrinica) e sul SOFA score (22) che esprime la compromissione degli organi. Un punteggio di 4 o maggiore di 4 indica una coagulopatia, a patto che il punteggio della conta piastrine e dell'INR sia complessivamente superiore a 2 e che il SOFA score sia maggiore di 2. In questo modo si può intervenire con un adeguato trattamento anticoagulante, come fatto da Tang, con probabilità di avere un buon risultato ed un rischio emorragico accettabile. Infatti una volta iniziata una CID conclamata diventa molto difficile gestire la situazione per la compromissione generale degli organi e l'alto rischio emorragico. In questi giorni l'AIFA ha autorizzato lo Studio INHIXACOVID19 in cui verranno reclutati pazienti COVID19 in differenti stadi di malattia e trattati con vari dosaggi di Enoxaparina biosimilare, Questo Studio dovrebbe dunque fornire le giuste informazioni su come trattare questi pazienti e quali dosaggi utilizzare. Certamente di fronte ad una patologia che aggredisce e coinvolge significativamente il macrocircolo e soprattutto il microcircolo (la MOF e la CID sono infatti manifestazioni correlate all'impegno ed alla compromissione microcircolatoria), emerge la ineludibile necessità di utilizzare in maniera appropriata e razionale tutte le armi a disposizione: l'eparina sembra essere una freccia importante a disposizione dell'arco terapeutico delle figure impegnate nella cura del paziente con malattia da COVID 19.

---

## **TABELLA 1**

**SIC score** (Sepsis Induced Coagulopathy)

INR  $\leq 1,2$  : **punti 0**  $> 1,2$  : **punti 1**  $> 1,4$  : **punti 2**

PLT  $\geq 150000$  : **punti 0**  $< 150000$  : **punti 1**  $< 100000$  : **punti 2**

**SOFA score**  $> 2$  : **punti 2**

Se il punteggio totale risulta  $\geq 4$  **diagnosi di coagulopatia indotta dalla sepsi.**

Il SOFA score si basa sulla compromissione di rene (creatinina), apparato respiratorio (PAO<sub>2</sub>), apparato cardiovascolare (PAO<sub>2</sub> $< 70$ mmHg o uso di vasoattivi), fegato (bilirubina  $\geq 1,2$ mg/dl), coagulazione (PLT  $< 150000$ ). Ogni campo ha un punteggio da 1 a 4 il totale è dato dalla somma dei vari punteggi.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R et al. : The effects of sepsis on endothelium and clinical implications Cardiovasc. Res.2020, Mar 26,
- 2) Deepak Afri, Hasan k Siddiqi, Joshua Lang et al. : COVID 19. A current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies.- Jacc: basic to translational science 7 april 2020
- 3) Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al: Hypercoagulability of Covid 19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J.Thromb.Haemost.2020: 17
- 4) Yin S, Huang M, Li D et al.: Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS Co V 2 and non SARS Co V 2. J.Tromb.Thrombolysis 2020 Apr.3
- 5) Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos, Elalamy J et al. : Hematological findings and complications of COVID-19 Am.J.Hematol.2020 Apr.10
- 6) Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD et al. : Potential effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: a review. JAMA Cardiol.2020, Mar 27.
- 7) Laroche JP : COVID-19 et Medecine Vasculaire. John Libbey Eurotext on line.
- 8) Yao Xh, Li Ty, He ZC et al. : A pathological report of three COVID 19 cases by minimally invasive autopsies. Zonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 mar 15
- 9) Zang T, Sun LX, Feng RE : Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and Coronavirus Disease 2019. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020:3
- 10) Zhang Y, Cao W, Xiao M et al.: Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acute ischemia. Zonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020: 28
- 11) Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al Clinical Course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. Lancet 2020, 395, 1054-62
- 12) Tang N, Li D, Wang X et al Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia J Thromb Haemost 2020 Apr ;18(4);844-847.
- 13) Mousavi S, Moradi M, Khorshid Ahmad T et al: Anti-inflammatory effects of Heparin and its derivatives. A systematic review. Adv Pharmacol Sci 2015 2015-507151. doi:

- 14) Zhu C, Liang Y, Li X et al. : Unfractionated Heparin attenuates histone-mediated cytotoxicity in vitro and prevents intestinal microcirculatory dysfunction in histone –infused rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;87:614-622
- 15) Tang N, Bai H, Chen X et al.: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 27
- 16) Wang J, Hajizadeh N, Moore EE et al Tissue Plasminogen activator(tPA) treatment for COVID19, associate Acute Respiratory Distress Syndrome(ARDS): a case series. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 8
- 17) Sophie Susen, Charles Ambroise Tacquard, Alexandre Godon et al. : Traitement Anticoagulant pour la prevention du risque thrombotique chez un patient hospitalise avec COVID-19 et surveillance de l'Hemostase. Proposition du GIHP et du GFHT. Version courte. 3 avril 2020. On Line.
- 18) Takeshi Umegaki, Susumu Kunisawa, Kota Nishimoto et al.: Effectiveness of combined antithrombin and thrombomodulin therapy on in-hospital mortality in mechanically ventilated septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Nature Research Scientific Reports* 2020,
- 19) Cronin M, Dengler N, Krauss ES et al. : Completion of of the Updated Caprini Score Risk Assessment Model(2013 version. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019 Jan Dec:25:1076029619838052. doi:10.1177/1076029619838052
- 20) Yu Inata Should we treat sepsis-induced DIC with anticoagulants? *Journal of intensive care* 2020,8:18
- 21) Toshiaki Iba, Marcello Di Nisio, Jerrod H Levy et al.: New criteria for sepsis induced coagulopathy(SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ open* 2017;7:e017048. doi:10.1136/BMJOPEN-2017-017046
- 22) Vincent J L, A de Ma, Cantraine F et al. : Use of the SOFS score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26:1793-800

22. Aprile. 2020

SOCIETA' ITALIANA DI  
MICROCIRCOLAZIONE  
IL PRESIDENTE  
(*Salvino Bilancini*)

**Presidente Onorario** C. Allegra  
**Consiglio Direttivo SIM: Presidente** S. Bilancini  
**Vice-Presidente** G. Guarnera **Segretario** P.E. Mollo  
**Consiglieri** P. Bonadeo G. Failla G. Leonardo  
M. Lucchi P.M. Nicosia G. Trevisan

Segreteria Operativa SIM – Dr.ssa Daniela Carletti G.C. Congressi  
Via P. Borsieri, 12 00195 Roma Tel. 06.3729466 Fax 06.37352337  
e-mail: sim.microcircolazione@gmail.com



Società certificata con sistema di qualità UNI EN ISO 9001:2015 n. IT-46947