

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
ONCOLOGIA, EMATOLOGIA E PATOLOGIA**

35° Ciclo

Settore Concorsuale: 06/D1 - MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE E MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Settore Scientifico Disciplinare: MED/11 - MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

DIFFERENZE DI GENERE TRA LE CARATTERISTICHE CLINICHE E OUTCOME DEI
PAZIENTI CON CANCRO OSPEDALIZZATI PER COVID-19

Presentato da: Marialuisa Scarpone

Supervisore

Olivia Manfrini

Co-supervisore

Mauro Marocchi

Coordinatrice dottorato

Manuela Ferracin

Esame finale anno 2023

DIFFERENZE DI GENERE TRA LE CARATTERISTICHE CLINICHE E OUTCOME DEI PAZIENTI CON CANCRO OSPEDALIZZATI PER COVID-19

Sommario

1.1 L'infezione da SARS-CoV-2	5
2.OBIETTIVI DELLO STUDIO	7
2.1. Le comorbidità e prognosi dei pazienti oncologici con COVID-19.	7
2.2 Complicanze cardiovascolari e sistemiche del COVID-19 nel paziente oncologico.	8
3. METODI	10
4.RISULTATI	13
4.1. Network ISACS-COVID-19	13
4.2. Caratteristiche generali della popolazione oggetto di studio	13
4.3 Prevalenza dei fattori di rischio CV, storia di malattia CV e comorbidità secondo la presenza o meno di tumore	
4.4 Presentazione clinica e sintomi al momento del ricovero	15
4.5 Esami strumentali e di laboratorio	16
4.6 Complicanze intraospedaliere e outcome	18
4.7 Neoplasia, differenza di genere e mortalità	20
4.8 Analisi di sottogruppo su pazienti affetti da cancro attivo	21
4.9 Farmaci assunti a domicilio nei pazienti con neoplasia	21
4.10 Mortalità e altre complicanze intraospedaliere	26
4.11 Analisi statistica	28
5. Discussione	29
6 Conclusioni	33
BIBLIOGRAFIA	34
ALLEGATO	39

Abstract

Introduzione

Obiettivo: Lo scopo principale di questo studio è analizzare lo sviluppo di complicanze cardiovascolari (CV) nei pazienti con neoplasia e malattia moderata-severa da COVID-19 e valutare differenze di genere per il rischio di mortalità intraospedaliera o di complicanze CV.

Materiali e Metodi. Popolazione oggetto di studio. Pazienti inclusi nel registro ISACS-COVID 19 (ClinicalTrials.gov: NCT05188612), i cui dati sono stati raccolti a partire da Febbraio 2020 fino a Luglio 2022. I pazienti arruolati sono stati reclutati da vari centri ospedalieri di cinque paesi: Italia, Croazia, Macedonia, Serbia e Romania. Le caratteristiche d'inclusione comprendono: età maggiore di 18 anni, essere ricoverati in regime ospedaliero ed avere diagnosi certa d'infezione da SARS-CoV2. Gli endpoint analizzati sono stati la mortalità intraospedaliera e lo sviluppo di scompenso cardiaco acuto (SCA) nei pazienti con neoplasia.

Risultati. La popolazione finale oggetto dello studio era di 4,014 pazienti ospedalizzati per malattia da COVID-19. Di questi circa l'8% risultava affetto da cancro attivo. I pazienti con neoplasia risultavano essere più frequentemente donne (49% vs 40%, $p=0.004$), con un'età media più alta (68.3 ± 12.95 vs 65.2 ± 15.6 , $p<0.001$) ma avevano un profilo di rischio CV simile ai pazienti liberi da neoplasia. A seguito di analisi logistica di regressione multivariata, il genere femminile non risultava associato ad un incremento del rischio di mortalità intraospedaliera (OR 0.83;95%CI 0.66-2.45), mentre la presenza di tumore era significativamente associata ad incremento di mortalità (OR 1.68;95%CI 1.16-2.45). Restringendo le analisi di regressione logistica ai pazienti oncologici, le donne presentavano un incremento del rischio di sviluppo di SC acuto (OR3.07;95%CI 1.14 – 8.30) così come lo era la presenza di tumore al seno (OR 2.26; 95%CI 1.38 – 12.1).

Conclusioni. La presenza di neoplasia rappresenta una condizione che incrementa il rischio di mortalità intraospedaliera nei pazienti ricoverati con COVID-19, mentre il genere femminile no. Le donne sembrano invece avere un rischio aumentato di sviluppo di SC acuto soprattutto se presentano un tumore al seno

1.INTRODUZIONE

L'avvento della pandemia dovuta al virus SARS-Cov2 ha impegnato tutta la comunità scientifica e medica a identificare le modalità di diagnosi, prevenzione e trattamento dei pazienti colpiti da tale infezione.

Lo scopo di questa ricerca è stato quello di identificare nei pazienti con cancro ospedalizzati per COVID-19 le differenze di genere nelle complicanze extra-polmonari maggiori, con particolare attenzione a quelle cardiovascolari, confrontando le caratteristiche di base e la prognosi di tali pazienti con quelli non oncologici, al fine di identificare i pazienti oncologici che potrebbero beneficiare maggiormente dall'intervento precoce di specifiche terapie cardiovascolari.

1.1 L'infezione da SARS-CoV-2

Iniziata verso la fine di dicembre 2019 nella città di Wuhan (regione di Hubei, Cina), con un crescente numero di ospedalizzazioni per severa polmonite di origine sconosciuta, l'infezione da SARS-CoV-2 ha raggiunto in meno di 3 mesi tutti i continenti e oltre 200 nazioni.

Al 31 maggio 2020, nonostante le misure di isolamento adottate dalla maggior parte dei paesi, al fine di limitare il diffondersi della pandemia, le persone contagiate sono state oltre 6 milioni e più di 370 mila persone sono decedute [1-3]. In 4 mesi il tasso di mortalità media è stato circa 12% (374 mila decessi su 3.2 milioni casi chiusi) [4].

Il virus responsabile della pandemia è stato identificato all'inizio di gennaio 2020. Trattasi di un virus a RNA che appartiene alla famiglia dei Coronavirus. La sua manifestazione clinica severa più frequente è l'insufficienza respiratoria acuta, da cui la scelta del nome SARS-CoV-2. Tale nome rappresenta infatti un acronimo di Severe Acute Respiratory Syndrome e CoronaVirus a cui è stato aggiunto il numero 2, per distinguerlo, ed altresì assimilarlo, ad un diverso coronavirus che nel 2002 diede origine ad un'altra epidemia di insufficienza respiratoria acuta [2-3]. Il contagio interumano avviene per inalazione di goccioline di respiro infette emesse nell'aria da un soggetto contagiato (soprattutto tramite tosse e starnuti) ma anche tramite le mani portate al volto dopo il contatto con un oggetto infetto.

Come tutti i coronavirus, anche SARS-CoV-2 è formato da 4 proteine strutturali (denominate N (nucleocapside), S (spike), E (envelope), e M (membrane). La proteina N

contiene il suo genoma, che è avvolto-protetto dalle proteine S, E e M che costituiscono la parte esterna del virus.

Il virus penetra all'interno delle cellule dell'organismo umano, a seguito della affinità della sua proteina S per i recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina due (ACE-2) posto sulle cellule di alcuni tessuti. Quindi, le cellule umane che presentano il recettore ACE-2 costituiscono la sua "porta" di ingresso.

Infezione, malattia e letalità hanno una incidenza diversa nei diversi paesi del mondo, ma a livello globale, fin dai dati preliminari, fu evidenziato che l'incidenza ha similmente delle differenze legate ad età e sesso. SARS-CoV-2 contagia soggetti di tutte le fasce di età, ma predilige la popolazione adulta (>20 anni). La malattia (appellata COVID-19, acronimo di COronaVirus Disease 2019), invece, si sviluppa prevalentemente nei soggetti di età >50 anni senza una differenza significativa tra i generi. Il tasso di letalità, viceversa, aumenta con l'aumentare dell'età ed è significativamente più elevato nel genere maschile, rispetto a quello femminile.

Il sistema cardiovascolare è stato riconosciuto come il secondo target più significativo di COVID-19 con un'incidenza di lesioni miocardiche stimata al 28% dei pazienti e contribuisce al 40-50% degli incidenti mortali. Le manifestazioni cardiovascolari di COVID-19 includono danno cardiaco acuto, miocardite, sindromi coronariche acute, aritmie fatali ed eventi tromboembolici. Tali manifestazioni possono essere sia la diretta conseguenza dell'infezione virale che la conseguenza della compromissione polmonare o dei trattamenti attuati per contrastare il virus [5,6].

Tra i paesi occidentali, l'Italia è stata la prima nazione ad essere travolta dal diffondersi dell'infezione e della malattia. Pur avendo adottato misure estremamente restrittive alla circolazione della sua popolazione, al fine di contrastare la diffusione della malattia, l'Italia ha registrato (dal 21/02/2020 al 31/5/2020) oltre 233 mila casi confermati, di cui 157 mila guariti e 33 mila deceduti (letalità 14,3%, uomini 17% e donne 9%, rapporto uomo/donna 1.9) [4,7]. Le donne rappresentavano il 54% dei pazienti affetti e il 40.8 % delle persone decedute. L'età media dei pazienti deceduti di COVID-19 a maggio 2020 era 79 anni per gli uomini e 84 per le donne.

2.OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario della ricerca è quello di approfondire le conoscenze sulle interazioni tra patologie oncologiche e COVID-19 prendendo in esame eventuali differenze di sesso ed evidenziando le discrepanze che si presentano nel paziente che ha una comorbidità oncologica (rispetto a chi non la presenta) al fine di migliorare la prognosi di questi pazienti.

Creazione di un registro multicentrico.

Il punto di partenza è la creazione di un registro. Per minimizzare l'influenza del singolo medico e/o del centro nella prognosi del paziente, la ricerca deve coinvolgere l'arruolamento di pazienti di diversi centri, possibilmente non solo sul territorio nazionale. Le variabili da inserire nel database saranno determinate sulla base dei dati delle osservazioni preliminari provenienti dall'Istituto Superiore di Sanità e di concerto con gli esperti degli altri centri.

2.1 Le comorbidità e prognosi dei pazienti oncologici con COVID-19.

Identificare le patologie concomitanti e le specifiche comorbidità oncologiche associate a decesso in pazienti ricoverati con infezione SarsCoV-2.

I dati osservazionali provenienti dalla Cina ed i dati preliminari dell'Istituto Superiore di Sanità hanno evidenziato che i decessi per COVID-19 avvengono in larghissima parte in individui con comorbidità. Il numero medio di patologie pregresse riscontrato nei pazienti deceduti è 3.3 (4,7). A tale riguardo, i dati dell'Istituto Superiore di Sanità (che sono comunque in linea con dati raccolti anche in altri paesi) indicano che, nei soggetti deceduti per COVID-19, le patologie riscontrate con maggior frequenza sono patologie croniche di interesse prevalentemente cardiologico e/o oncologico. In particolare, ipertensione arteriosa 69.1%, diabete 31.7%, cardiopatia ischemica 27.5%, fibrillazione atriale 22%, insufficienza renale cronica 21.1%, BPCO 17.1%, insufficienza cardiaca cronica 16.1%, cancro 16.1%, ictus 11.2%.

I motivi dell'associazione comorbidità-morte possono essere legati a condizioni cliniche generali scadenti per la comorbidità in oggetto. Se si considera che l'ipertensione arteriosa è risultata essere la comorbidità più frequente, la risposta parrebbe negativa. Tuttavia, tali dati non prendono in considerazione l'associazione dell'ipertensione (e delle altre patologie CV) con patologie oncologiche pregresse o in corso che a seguito dei trattamenti antineoplastici potrebbero aver compromesso le condizioni generali dei pazienti. Tale analisi potrebbe far emergere variabili (ndr altre caratteristiche associate alle comorbidità) a cui poter associare ipotesi patogenetiche meritevoli di attenzione in successivi studi preclinici, al fine di

individuare un meccanismo biologico che consenta di interferire con la progressione della malattia (da infezione paucisintomatica SARS-CoV-2 a decesso per COVID-19).

2.2 Complicanze cardiovascolari e sistemiche del COVID-19 nel paziente oncologico.

Descrivere le complicanze acute cardiovascolari e sistemiche che maggiormente si verificano nei pazienti oncologici ricoverati per infezione da SARS-CoV-2.

Accanto all'elevata prevalenza di soggetti con patologie cardiovascolari tra i pazienti deceduti con COVID-19, un elemento che suggerisce che i pazienti cardiologici sono suscettibili al virus è il fatto che per circa il 3% dei decessi (positivi per SARS-CoV-2), il motivo del ricovero era una patologia cardiovascolare, in assenza di sintomi suggestivi dell'infezione polmonare (5,6). Se quindi da un lato la sintomatologia cardiaca può anche essere la prima manifestazione di COVID-19, è altresì vero che la dispnea, sintomo tipico dell'infezione da SARS-CoV-2, può essere la manifestazione di una condizione cardiologica acuta come l'infarto miocardico o lo scompenso cardiaco. Dati preliminari indicano elevate percentuali di complicanze cardiologiche, potenzialmente fatali nei pazienti con COVID-19 (20% danno cardiaco acuto, 9% shock e 6% aritmie ventricolari). Tuttavia, l'esatta prevalenza e interazione prognostica non sono ancora delineate. Anche se, tra le cause di aritmie ventricolari maligne è emerso recentemente che farmaci utilizzati per COVID-19 (in particolare, cloroquina e idrossicloroquina, specialmente se a dosi elevate) determinerebbero un pericoloso, talvolta fatale, allungamento dell'intervallo QT/QTc (8).

La rilevanza delle possibili interrelazioni tra patologie cardiovascolari e virus COVID-19, così come l'attuale incertezza riguardante la natura e l'impatto di queste associazioni rendono evidente la necessità di raccogliere in modo accurato e sistematico i dati dei pazienti affetti da COVID-19 e analizzarli con lo specifico scopo di definirne come il profilo di rischio cardiovascolare e la concomitante terapia in corso possa influire sulla prognosi dei pazienti COVID-19.

Ruolo di ACE-i/ARB.

Prendendo in considerazione i farmaci che i pazienti facevano a domicilio, non possono essere ignorate le terapie che interferiscono con il sistema Renina-Angiotensina–Aldosterone (RAA), ovvero ACE-inibitori e Sartani (ACE-i/ARB). Infatti, siccome il virus SARS-CoV-2 utilizza il recettore ACE2 per penetrare nell'uomo, si ritiene estremamente probabile che possa esistere una interazione tra questi farmaci, il virus e la malattia COVID-19. Le teorie postulate sul possibile effetto di tali farmaci nella relazione ospite-virus

mettono in evidenza possibili effetti sia positivi che negativi. L'utilizzo dei farmaci ACE-i/ARB sembra possa aumentare l'espressione dei recettori ACE-2 con conseguentemente maggiore facilità a contrarre l'infezione e quindi maggiore rischio di eventi avversi. Tuttavia, l'interferenza del farmaco con il sistema RAA dei pazienti limiterebbe lo sviluppo della risposta infiammatoria dell'ospite verso il virus, che viceversa laddove è estremamente aggressiva peggiora la prognosi dei pazienti COVID.

Ad oggi ancora non si conosce il risultato netto di questi possibili effetti contrapposti. In attesa di dati oggettivi, tutte le organizzazioni scientifiche nazionali ed internazionali hanno sconsigliato, all'unanimità, di interrompere, la terapia con inibitori del sistema RAA, in quanto ogni modifica di un piano terapeutico cardiovascolare comunque comporta un innalzamento del rischio morbilità cardiologica (8).

Tali farmaci sono utilizzati in cronico in milioni di soggetti, perché di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito, cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca cronica. La comunità medica e scientifica ha urgente bisogno di dati inerenti all'associazione tra uso di ACE-i/ARB (da un lato) e prognosi di COVID-19 (dall'altro). Dati preliminari non danno risultati conclusivi (9,10).

3. METODI

Disegno dello studio

Tipologia. Studio osservazionale retrospettivo (ma con dati raccolti nelle cartelle cliniche in modo prospettico). La natura osservazionale della ricerca implica che nessun cambiamento allo schema terapeutico in atto possa essere attuato nei pazienti inclusi nello studio. La partecipazione al registro non prevede perciò interventi sperimentali con farmaci, dispositivi o programmi clinici. I pazienti sono trattati secondo la buona pratica clinica, e la raccolta dei dati non influisce in alcun modo sull'assistenza clinica del paziente.

Popolazione oggetto di studio. Il registro prevede la raccolta dei dati dei soggetti positivi al virus SARS-CoV-2 che sono stati ricoverati per infezione moderata-severa dopo il 01 febbraio 2020 presso il Policlinico Sant'Orsola Malpighi e negli ospedali del network europeo ISACS- TC che hanno aderito al progetto. L'adesione dei centri allo studio in oggetto darà origine ad un nuovo registro multicentrico internazionale denominato ISACS-COVID-19.

I partecipanti sono stati selezionati sulla base del risultato degli esami microbiologici. Lo sperimentatore è responsabile dell'individuazione dei soggetti eleggibili sulla base dei criteri di inclusione elencati di seguito.

Criteri di inclusione: 1- età >18 anni; 2- essere ricoverati in regime ospedaliero; 3- avere diagnosi certa d'infezione da Sars-Cov2, ossia la positività del test molecolare eseguito su materiale biologico con rilevazione del materiale genetico (RNA) del virus attraverso trascrittasi inversa (rt)-Real Time PCR, e/o il riscontro sierologico di anticorpi (IgM) diretti contro il virus SARS-CoV-2.

Variabili di interesse. In considerazione delle scarsissime conoscenze su COVID-19, il registro è stato costituito tenendo conto del possibile interesse verso numerosi dettagli clinici. Complessivamente sono riportate circa 250 variabili così come definite nell'**Allegato 1**. In sintesi, per ogni paziente in aggiunta al paese e centro di arruolamento, sono raccolti i dati demografici, i fattori di rischio cardiovascolari, la storia per patologie oncologiche, cardiovascolari o pneumologiche, le comorbidità (incluse demenza, insufficienza renale cronica e/o necessità di trattamento dialitico e le caratteristiche della patologia oncologica), le terapie in corso al momento del ricovero e quelle eseguite durante la degenza. Inoltre, sono inseriti nel database, i sintomi che hanno condotto al ricovero ed i risultati degli esami ematici e radiologici più importanti eseguiti durante l'ospedalizzazione, nonché le

complicanze del decorso ospedaliero. Sono riportati i seguenti eventi avversi: insufficienza renale acuta, insufficienza epatica acuta, insufficienza multiorgano, shock, sepsi, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare, evento emorragico maggiore (calo Hb > 2gr/dl o necessità di 2 sacche di sangue), shock, sepsi, ictus ischemico o emorragico, infarto del miocardio, danno miocardico acuto, miocardite, tromboembolia polmonare, coagulazione vascolare disseminata. Di tutti pazienti arruolati sarà registrato l'outcome intraospedaliero.

Endpoint. L'obiettivo primario dello studio è la valutazione dell'associazione tra il genere e la mortalità intra-ospedaliera sia nella popolazione generale che nei pazienti affetti da cancro attivo. L'obiettivo secondario è l'analisi dell'associazione scompenso cardiaco acuto e patologia neoplastica.

Analisi statistica

Le analisi sono condotte sia in termini descrittivi che valutando le associazioni tra le sottopopolazioni e gli outcome. Le sottopopolazioni di interesse sono quella neoplastica e non-neoplastica; e per ciascuna, il sesso maschile e quello femminile

Le variabili sono riportate come percentuali per le variabili categoriche e come media e deviazione standard per le variabili continue.

Per confronto tra variabili è utilizzato il test Pearson χ^2 per le variabili categoriche ed il test t-student a due code per le variabili continue. Le variabili utilizzate sono solo quelle per cui il valore mancante (*missing values*) non supera il 10%.

Le analisi di regressione logistica multivariata sono utilizzate per eliminare i possibili fattori confondenti e valutare l'associazione del genere nei confronti della mortalità.

Le analisi dei sottogruppi sono state condotte considerando solo la popolazione affetta da cancro attivo. In questo caso, la popolazione è suddivisa stratificandola secondo il genere in modo da poter identificare le differenze tra le caratteristiche demografiche, anamnestiche, di presentazione clinica, laboratoristiche/radiologiche e gli endpoint tra i due gruppi.

Per testare le ipotesi primarie, sono eseguite analisi di regressione multivariata includendo nel modello statistico le variabili che risultavano essere diverse nelle analisi di confronto tra i due gruppi o quelle ritenute importanti dal punto di vista clinico.

Tutti i test statistici sono eseguiti utilizzando un test a due code con livelli di significatività del 5%, se non diversamente specificato. Le analisi sono condotte con STATA 15.

Aspetti Regolatori ed Etici

Dichiarazione di Helsinki e aderenza alla buona pratica clinica. Lo studio è condotto in osservanza dei principi morali, etici e scientifici come riportato nella versione corrente della dichiarazione di Helsinki e con i principi generali delle linee guida per una buona pratica clinica (International Council for Harmonisation consolidated guidelines on Good Clinical Practice, ICH GCP; <https://ichgcp.net/it/>).

Confidenzialità. Tutte le informazioni ottenute durante la conduzione dello studio, relative allo stato di salute di pazienti, sono trattate come confidenziali e sono rese anonime prima di essere inserite nel database per l'analisi statistica.

Consenso informato scritto. Per motivi organizzativi è possibile che non sarà raccolto il consenso di tutti i pazienti inclusi. Infatti, essendo lo studio in parte retrospettivo, alcuni pazienti al momento del loro arruolamento saranno deceduti o già stati dimessi (senza il mantenimento di un rapporto continuo con l'Istituto di ricovero). I ricercatori faranno ogni sforzo possibile per procedere alla raccolta dei consensi dei pazienti arruolati prospetticamente, evidenziando che lo studio è osservazionale e quindi per definizione non interventistico, conseguentemente i pazienti non trarranno alcun beneficio personale dalla partecipazione allo studio. Infatti: 1- i farmaci saranno prescritti nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio; la prescrizione sarà parte della normale pratica clinica; e la decisione di prescrivere un farmaco al singolo soggetto è del tutto indipendente da quella di includere il soggetto nel presente registro; 2-le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente.

La procedura di pseudonimizzazione consentirà di tutelare la riservatezza dei singoli partecipanti. Lo studio ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico dei singoli centri.

4.RISULTATI

4.1. Network ISACS-COVID-19

Al registro ISACS-COVID-19 hanno aderito i seguenti paesi: Italia, Croazia, Macedonia, Serbia e Romania. Lo studio è stato registrato come ISACS-COVID-19 (NCT05188612).

4.2. Caratteristiche generali della popolazione oggetto di studio

Abbiamo condotto uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo utilizzando il registro ISACS-COVID 19 dopo la sua creazione.

I dati analizzati sono stati quelli raccolti dal 21 Febbraio 2020 al 31 Luglio 2022. In totale sono stati inseriti i dati di circa 4,000 pazienti.

L'estrazione dei dati veniva considerata completa in presenza di informazioni riguardanti la data d'ingresso del paziente in ospedale, data di dimissione, età, sesso, storia clinica.

La popolazione oggetto dello studio include pazienti di cui circa l'8% risultava affetto da cancro attivo. Tra le tipologie di tumore i tumori ematologici risultavano essere i più frequenti (34%) seguiti da tumore al seno (10%) e tumore al polmone (11%). I tumori del colon e della prostata risultavano essere rispettivamente il 6% e il 5%.

I pazienti con cancro attivo, rispetto a quelli senza neoplasia, risultavano essere più frequentemente donne (49% vs 40%, $p=0.004$), con un'età media più alta (68.3 ± 12.95 vs 65.2 ± 15.6 , $p<0.001$) (**Tabella 1**).

4.3 Prevalenza dei fattori di rischio CV, storia di malattia CV e comorbidità secondo la presenza o meno di tumore

I pazienti ricoverati per malattia da Sars-Cov2 due presentavano uguale prevalenza di diabete, dislipidemia, ipertensione, fumo e obesità (**Tabella 1**). L'ipertensione rappresentava il fattore di rischio CV con la prevalenza più elevata senza tuttavia riscontro di differenze tra i pazienti con e senza cancro attivo (60% vs 65%, $p=0.07$). Per quanto riguarda l'anamnesi di malattia CV invece, i pazienti senza cancro sono stati sottoposti più frequentemente ad interventi di rivascularizzazione quali angioplastica coronarica percutanea o by-pass aortocoronarico (10% vs 5%) (**Tabella 1**). Le due popolazioni risultavano avere simile

prevalenza di pregressi eventi cardiovascolari quali fibrillazione atriale, scompenso cardiaco o stroke/TIA.

Tra le comorbidità prese in considerazione i pazienti con cancro attivo risultavano essere più frequentemente affetti da BPCO (13% vs 9%, $p=0.006$) mentre la prevalenza di insufficienza renale cronica risultava essere simile tra i due gruppi (10.8% vs 11.4%) (**Tabella 1**).

Tabella 1. Pazienti senza cancro vs pazienti con cancro attivo: caratteristiche cliniche, fattori di rischio CV

	No Cancro	Cancro	p-value
N= 4,014	N= 3696 (92.1)	N= 318 (7.9)	
Donne	1510/3696 (40.9)	156/318 (49.1)	0.004
Età (anni), media \pm DS	65.2 \pm 15.6	68.3 \pm 12.95	<0.001
Fattori di rischio CV			
Diabete	943 (25.8)	69 (22.9)	0.27
Ipercolesterolemia	954 (27.2)	64 (22.3)	0.07
Iperensione	2366 (64.7)	184 (59.6)	0.07
Fumo	324 (10.4)	24 (9.1)	0.49
Ex Fumo	490 (16.8)	44 (18.7)	0.46
Obesità	735 (23.2)	53 (19.3)	0.15
Storia clinica di malattia CV			
IMA	348 (9.5)	20 (6.7)	0.144
Angina pectoris	341 (9.3)	(6.7)	0.12
PTCA	303 (8.3)	13 (4.4)	0.02
BPAC	131 (3.6)	2 (0.7)	0.008
Rivascolarizzazione	376 (10.3)	15 (5.1)	0.004
TVP/EP	170 (4.6)	20 (6.8)	0.10
Fibrillazione atriale	457 (12.5)	36 (12.2)	0.88
Scompenso cardiaco	517 (14.1)	33 (10.96)	0.13
Stroke/TIA	286 (7.8)	22 (7.4)	0.81
Comorbidità			
Asma	97(2.7)	15 (5)	0.02
BPCO	317 (8.7)	40 (13.4)	0.006

IRC	417 (11.4)	32 (10.8)	0.76
Dialisi	58 (2)	6 (2.5)	0.6
Demenza	329 (11.1)	24 (9.3)	0.38

BPAC= by pass aorto-coronarico; BPCO= broncopneumopatia cronica ostruttiva; DS= deviazione standard; EP= embolia polmonare; IMA= infarto miocardico acuto; IRC= insufficienza renale cronica; PTCA= angioplastica coronarica percutanea transluminale; TIA= attacco ischemico transitorio; TVP= trombosi venosa profonda

4.4 Presentazione clinica e sintomi al momento del ricovero

Dall'analisi riguardanti i sintomi principali presentati all'ingresso, quelli respiratori sono stati il motivo principale dell'ospedalizzazione in entrambi i gruppi. I pazienti con cancro attivo rispetto a quelli senza cancro hanno mostrato più spesso sintomi di natura gastroenterica (19% vs 8.5%, $p<0.001$), mentre in quelli senza cancro le cause cardiovascolari erano leggermente più elevate (36% vs 26%, $p=0.001$). Non sono state riscontrate evidenti differenze per quanto riguarda la presenza di cause renali o neurologiche tra i due gruppi al momento dell'ingresso (**Figura 1**).

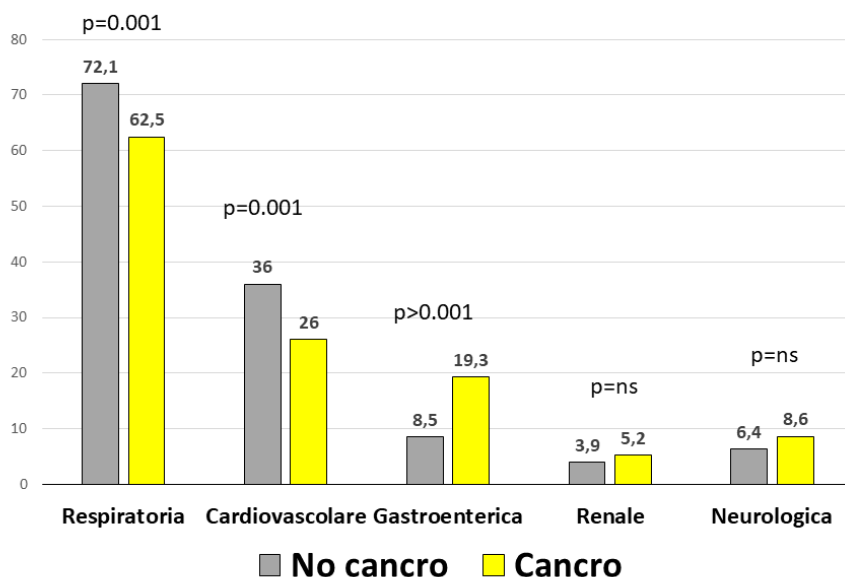


Figura 1. Malattia principale riscontrata al momento del ricovero in base alla presenza/assenza di cancro.

Abbreviazione: ns= non significativo

I sintomi analizzati al momento dell'ingresso riguardavano sia quelli tipici della malattia da Sars-Cov2 quali febbre, tosse, dispnea, ageusia/anosmia e diarrea, che altri meno specifici quali sincope/lipotimia, alterazioni della coscienza, dolore toracico, dolore addominale (**Figura 2**). Come si evince dalla **Figura 2**, i pazienti senza cancro tendevano a presentare più spesso sintomi tipici della malattia da Covid-19. Sincope e/o lipotimia sono stati riscontrati nel 7% dei pazienti con cancro e nel 4% in quelli senza ($p=0.04$); sintomi gastroenterici quali dolore addominale/nausea nel 10% e nel 5% rispettivamente (**Figura 2**).

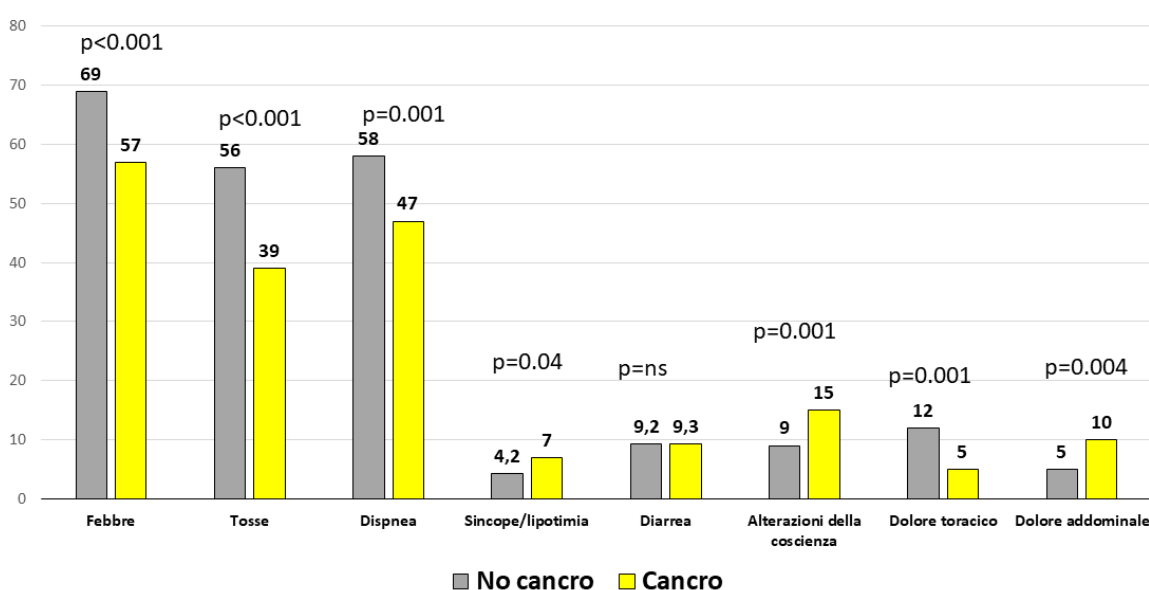


Figura 2. Prevalenza dei sintomi riscontrati al momento del ricovero in base alla presenza/assenza di cancro.

Abbreviazione: ns= non significativo

4.5 Esami strumentali e di laboratorio

Tutti i pazienti ricoverati per Covid-19 sono stati sottoposti ad indagini strumentali e di laboratorio al momento del ricovero. Dai valori dell'emogasanalisi arteriosa eseguita all'ingresso non sono emerse differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il parametro P/F misurato in aria ambiente o corretto per la frazione inalata di ossigeno (268 ± 122 vs 273 ± 105 , $p=0.67$); all'esame radiologico convenzionale invece il 68% dei pazienti senza cancro

aveva già segni di polmonite interstiziale rispetto al 58% dei pazienti con cancro attivo ($p=0.003$) mentre la tomografia assiale computerizzata non evidenziava queste differenze (**Tabella 2**). All'esame elettrocardiografico la lunghezza media del QTc rilevata all'ingresso era di poco più lunga nei pazienti con cancro attivo rispetto (438 ± 59 vs 424 ± 50 , $p=0.011$), mentre entrambi i gruppi di pazienti presentavano simili valori medi di frazione di eiezione (51.03 ± 11 vs 54.3 ± 8 , $p=0.19$). Nei pazienti con cancro attivo, inoltre, i livelli medi dei globuli bianchi e della proteina C reattiva misurati al momento del ricovero in ospedale erano più elevati, mentre le piastrine e l'emoglobina risultavano più bassi (**Tabella 2**).

Tabella 2. Esami strumentali e dati di laboratorio al momento del ricovero: non cancro vs cancro

	No Cancro N= 3696 (92.1)	Cancro N= 318 (7.9)	p-value
Emogasanalisi			
PaO ₂ /FiO ₂ (P/F), media ± DS	268 ±122	273 ±105	0.67
pH, mmHg, media ± DS	7.44 ±0.09	7.46 ±0.07	0.007
PaCO ₂ , mmHg, media ± DS	35 ±8.3	33 ±7.2	0.03
PaO ₂ , mmHg, media ± DS	67 ±22.3	66 ±16.4	0.044
Esami radiologici			
Rx	1581 (68.2)	124 (58.2)	0.003
TAC	1.211 (68.3)	130 (62.5)	0.11
Esami strumentali cardiaci			
QTc, (ms), media	424±50	438±59	0.011
Frazione d'eiezione, media ± DS	51.03±11	54.3±8	0.19
Esami di laboratorio			
GB	8.6±5.4	10±12.9	<0.001
Hb	13.1±2.1	11.1±2.4	<0.001
Piastrine	233±106	206±126	<0.001
GFR	85±43	76±38	0.008
Sodio	138±5	138±5	0.97
Potassio	4.2±0.7	4.06±0.7	0.0001
IL-6, pg/mL	148±547	118±296	0.64
PCR, mg/dL	10.6±9.5	13.3±11.4	<0.001

Abbreviazioni: GB= globuli bianchi; Hb=emoglobina; GFR= velocità di filtrazione

4.6 Complicanze intraospedaliere e outcome

Nella **Tabella 3** sono riportate le complicanze cardiovascolari riscontrate durante la degenza. Il 42% dei pazienti con cancro attivo ha sviluppato almeno una complicanza di natura cardiaca durante il periodo di ricovero mentre nei pazienti senza cancro si sono verificate nel 37% dei casi ($p=0.14$). Tra tutte, lo scompenso cardiaco acuto è stata una delle complicanze cardiache più frequenti senza però evidenti differenze di prevalenza tra i due gruppi (10% vs 7.4%, $p=0.15$); a differenza del versamento pericardio che, invece, si è manifestato molto più spesso nei pazienti con cancro (9.2% vs 2.6%, $p<0.001$). Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative per quanto concerne le altre complicanze.

Tabella 3. Complicanze intraospedaliere cardiovascolari tra i pazienti senza e con cancro attivo

	No Cancro N= 3696 (92.1)	Cancro N= 318 (7.9)	p-value
Cardiovascolari (qualunque)	1189/3169 (37.5)	108/256 (42.2)	0.14
Scompenso cardiaco acuto	220/2963 (7.4)	24/241 (10)	0.15
STEMI	108/3209 (3.4)	6/256 (2.3)	0.38
UA/NSTEMI	95/3003 (3.2)	6/241 (2.5)	0.56
Trombosi venosa profonda	26/2934 (0.9)	3/240 (1.3)	0.57
Miocardite	8/2934 (0.3)	0	0.42
Versamento pericardico	75/2934 (2.6)	22/240 (9.2)	<0.001
Embolia polmonare	109/3209 (3.4)	7/256 (2.7)	0.57
Stroke emorragico	9/3200 (0.3)	1/256 (0.4)	0.75
Stroke ischemico	47/3209 (1.5)	3/256 (1.2)	0.71
Fibrillazione atriale	164/3140 (5.2)	18/255 (7.1)	0.21
Fibrillazione ventricolare	54/2934 (1.8)	4/240 (1.7)	0.85
Mortalità intraospedaliera	769/3646 (21.1)	108/316 (34.2)	<0.001

Abbreviazioni: STEMI= infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST; UA=angina instabile; NSTEMI= infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST

I pazienti che hanno necessitato ricovero/trasferimento in terapia intensiva sono stati all'incirca il 25% tra i pazienti con cancro e il 30% tra i pazienti senza ($p=0.08$). Alla dimissione il riscontro di polmonite interstiziale è stato più elevato tra i pazienti senza cancro rispetto a quelli con cancro (61.8% vs 53.6%, $p=0.018$), mentre l'infezione in assenza di polmonite interstiziale è stata più frequente tra i pazienti con cancro attivo (29% vs 23%, $p=0.018$) (**Figura 3**).

La mortalità intraospedaliera registrata nella popolazione oggetto dello studio, invece, è stata maggiore tra i pazienti con cancro attivo (34% vs 21%) (**Tabella 3**)

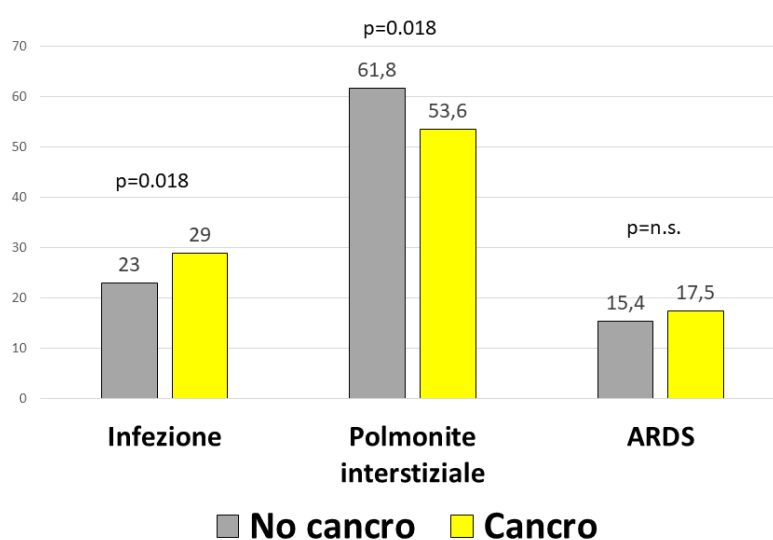


Figura 3. Tipologia di malattia respiratoria alla dimissione in base alla presenza/assenza di cancro.

Abbreviazione: ARDS= sindrome da distress respiratorio acuto ns= non significativo

4.7 Neoplasia, differenza di genere e mortalità

Per valutare i fattori di rischio associati con la mortalità intraospedaliera sono state effettuate analisi di regressione logistica multivariata aggiustando per i fattori confondenti riscontrati tra i due gruppi. Il genere femminile non risultava essere correlato ad un rischio maggiore di mortalità intraospedaliera (OR 0.83;95%CI 0.66-1.05), mentre lo era l'età (OR 1.60;95%CI 1.42-1.80). La presenza di cancro attivo incrementava il rischio di mortalità nei pazienti

ricoverati con malattia moderata severa dovuta a Sars-Cov2 (OR 1.68;95%CI 1.16-2.45) (**Figura 4**). Questi risultati rimanevano invariati anche dopo aggiustamento per severità della malattia, ossia la necessità di ricovero o trasferimento in terapia intensiva (**Figura 4**).

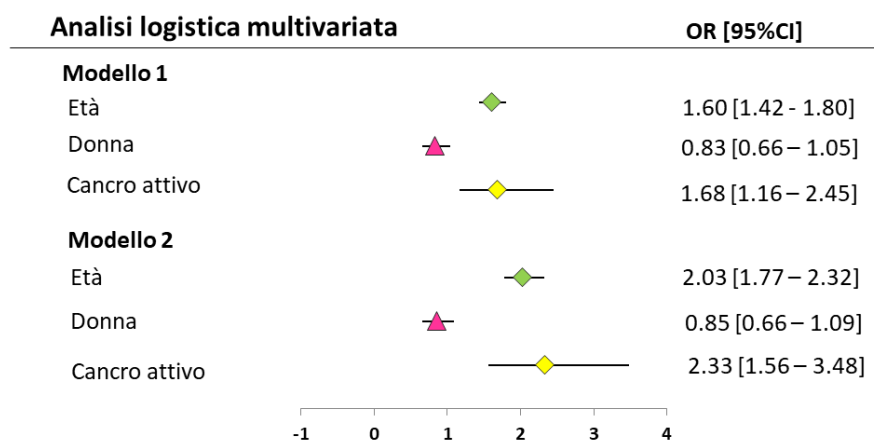


Figura 4. Associazioni tra genere e presenza di cancro nei confronti della mortalità intraospedaliera

Modello 1 aggiustamento per fattori confondenti in assenza di malattia severa

Modello 2 aggiustamento per fattori confondenti e severità della malattia (ICU)

4.8 Analisi di sottogruppo su pazienti affetti da cancro attivo

Sono state effettuate analisi di sottogruppo nei pazienti che avevano una neoplasia per valutare le differenze presenti tra i pazienti che avevano o meno sviluppato uno scompenso cardiaco acuto. Tra le neoplasie prese in considerazione in questo studio, la neoplasia al seno era la più frequente tra i pazienti che hanno sviluppato SC acuto (29.2% vs 9.7%, $p=0.005$), a seguire c'erano quelle ematologiche (25% vs 35%, $p=0.35$) e i tumori della prostata (12.5% vs 5.5). Le neoplasie del polmone invece non erano presenti tra coloro che hanno sviluppato scompenso cardiaco durante la degenza (**Tabella 4**)

I pazienti con neoplasia e scompenso cardiaco avuto avevano un'età media più elevata rispetto ai pazienti senza tale complicanza (78.8 ± 10.7 vs 67.9 ± 13 , $p<0.001$), mentre non sono emerse differenze nella prevalenza del genere femminile (**Tabella 4**).

Tra i pazienti oncologici, la prevalenza dei fattori di rischio CV non è risultata diversa tra coloro che hanno sviluppato SC acuto rispetto a quelli che non hanno sviluppato questa complicanza, fatta eccezione per l'ipertensione che aveva una prevalenza molto più elevata in coloro che hanno avuto uno SC acuto (82% vs 56%, $p=0.013$). Per quanto riguarda invece i pregressi eventi cardiaci, i pazienti con SC acuto hanno avuto più spesso infarto miocardico (16.7% vs 6.1%) e storia di scompenso cardiaco (21% vs 8%) (**Tabella 4**). Tra le comorbidità presentate dai due gruppi, la BPCO risultava la più frequente con prevalenza più elevata in coloro che hanno avuto SC acuto (41.7% vs 11.2%), mentre le altre quali asma, insufficienza renale cronica e demenza sono risultate simili in entrambi i gruppi di pazienti.

4.9 Farmaci assunti a domicilio nei pazienti con neoplasia

Sono stati presi in considerazione i farmaci assunti a domicilio per la prevenzione/terapia di malattie cardiovascolari. I beta-bloccanti risultavano i farmaci più frequentemente assunti a domicilio nel gruppo dei pazienti che ha sviluppato uno SC acuto (61% vs 34%) seguiti dagli inibitori del recettore per l'angiotensina (44% vs 31%) e dai diuretici (48% vs 18%) (**Tabella 5**). Non sono state evidenziate, invece differenze tra i due gruppi, per quanto riguarda gli altri farmaci assunti a domicilio.

Tabella 4. Caratteristiche basali dei pazienti con una neoplasia nei pazienti che non hanno/hanno sviluppato scompenso cardiaco acuto

Variabili	No HF N=217 (90%)	Acute HF N= 24 (10%)	p-value
Tipologia di neoplasia			
Ematologico	76/217 (35)	6/24 (25)	0.35
Seno	21/217 (9.7)	7/24 (29.2)	0.005
Colon	13/217 (6)	2/24 (8.3)	0.65
Fegato	7/217 (3.2)	1/24 (4.2)	0.81
Polmone	23/217 (10.6)	0	0.09
Prostata	12/217 (5.5)	3/24 (12.5)	0.18
Uomini	106/217 (48.9)	16/24 (66.7)	0.098
Età (anni), media ± DS	67.9±13	78.8±10.7	0.0001
Fattori di rischio CV			
Diabete	43/213 (20.2)	7/23 (30.4)	0.25
Ipercolesterolemia	46/201 (22.9)	7/24 (29.2)	0.49
Iperensione	120/215 (55.8)	19/23 (82.6)	0.013
Fumo	17/190 (9)	2/21 (9.5)	0.93
Ex Fumo	28/163 (17.2)	5/21 (23.8)	0.46
Obesità	33/195 (16.9)	5/23 (21.7)	0.57
Storia clinica di malattia CV			
IMA	13/214 (6.1)	4/24 (16.7)	0.056
Angina pectoris	10/214 (4.7)	4/24 (16.7)	0.018
PTCA	9/213 (4.2)	3/24 (12.5)	0.08
BPAC	1/214 (0.5)	1/24 (4.2)	0.06
Rivascolarizzazione	10/213 (4.7)	4/24 (16.7)	0.018
TVP/EP	14/213 (6.6)	3/24 (12.5)	0.29
Fibrillazione atriale	20/211 (9.5)	4/24 (16.7)	0.27
Scompenso cardiaco	18/215 (8.4)	5/24 (20.8)	0.05
Stroke/TIA	17/215 (7.9)	2/24 (8.3)	0.94
Comorbidità			
Asma	11/214 (5.1)	2/24 (8.3)	0.51
BPCO	24/215 (11.2)	10/24 (41.7)	<0.001
IRC	22/215 (10.2)	5/24 (20.8)	0.12

Demenza 17/194 (8.8) 3/24 (12.5) 0.55

BPAC= by pass aorto-coronarico; BPCO= broncopneumopatia cronica ostruttiva; DS= deviazione standard; EP= embolia polmonare; IMA= infarto miocardico acuto; IRC= insufficienza renale cronica; PTCA= angioplastica coronarica percutanea; TIA= attacco ischemico transitorio; TVP= trombosi venosa profonda

Tabella 5. Farmaci assunti a domicilio nei pazienti con neoplasia: scompenso cardiaco acuto vs non scompenso cardiaco acuto

Variabili	No HF N=217 (90%)	Acute HF N= 24 (10%)	p-value
Anticoagulati	50/203 (24.6)	7/22 (31.8)	0.46
ACE-inibitori	64/204 (31.4)	5/23 (21.7)	0.34
ARBs	21/204 (10.3)	10/23 (43.5)	<0.001
Aspirina	40/204 (19.6)	8/23 (34.8)	0.09
Beta-bloccanti	68/203 (33.5)	14/23 (60.9)	0.01
Calcio-antagonisti	33/203 (16.3)	6/23 (26.1)	0.24
Diuretici	38/202 (18.8)	11/23 (47.8)	0.001
Insulina	13/204 (6.4)	1/23 (4.4)	0.70
Antidiabetici orali	27/203 (13.3)	5/23 (21.7)	0.27
Statine	42/203 (20.7)	8/23 (34.8)	0.12

ACE= Enzima convertitore dell'angiotensina; ARBs= bloccanti del recettore per l'angiotensina

Presentazione clinica, diagnosi al momento del ricovero, esami ematologici e strumentali

Nelle **Figure 5 e 6** sono rappresentate le percentuali delle principali diagnosi tra i due gruppi presentate al momento del ricovero e quelle dei segni/sintomi riscontrati e/o riferiti all'ingresso. Circa il 60% dei pazienti oncologici sono stati ricoverati per motivi respiratori, mentre il 70% dei pazienti che ha sviluppato SC acuto presentava sin dall'inizio problemi di natura cardiovascolare; le manifestazioni gastroenteriche sono state meno frequenti in entrambi i gruppi rispetto alle cause respiratorie e cardiache (**Figura 5**).

Per quanto riguarda i segni/sintomi nei due gruppi analizzati, la febbre e la dispnea erano i più frequentemente riscontrati in entrambi i gruppi di pazienti. La dispnea aveva una prevalenza maggiore tra i pazienti oncologici che hanno sviluppato SC durante la degenza (67% vs 45%), mentre non sono risultate differenti la frequenza di presenza di febbre, tosse, diarrea, anosmia/disgeusia. I pazienti oncologici che sono andati incontro a SC acuto durante l'ospedalizzazione, avevano presentato nel 25% dei casi un dolore toracico, mentre questo sintomo è stato riferito solo dal 6% dei pazienti che non sono andati incontro a tale complicanza intraospedaliera.

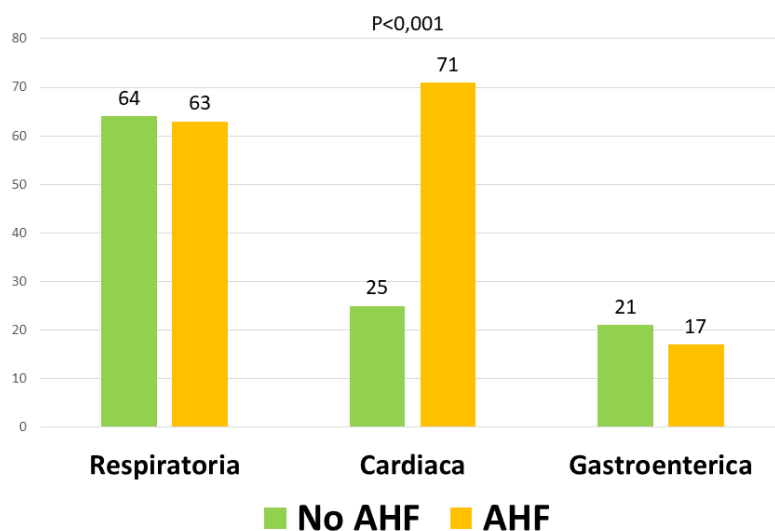


Figura 5. Diagnosi principale al momento del ricovero: scompenso cardiaco acuto vs no scompenso

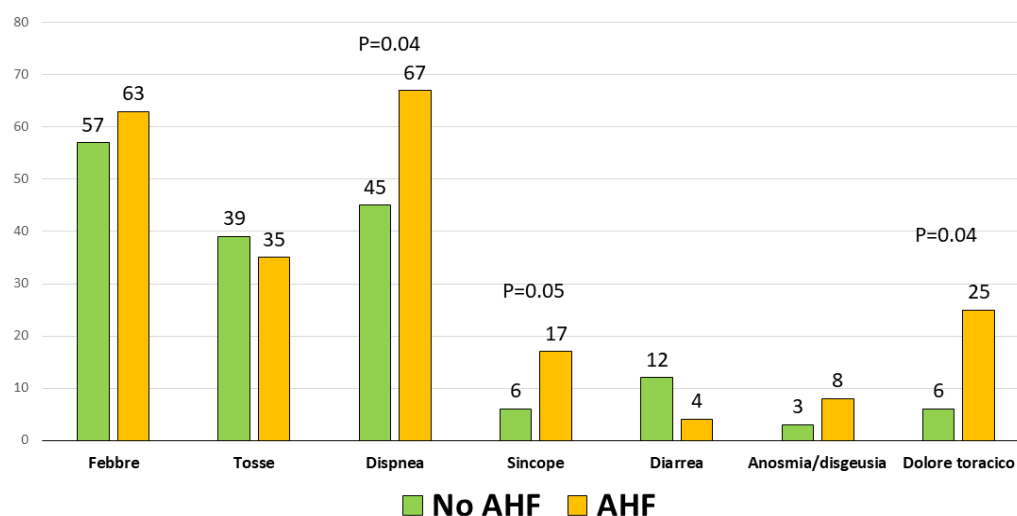


Figura 6. Segni e sintomi presentati al momento del ricovero: scompenso cardiaco acuto vs no scompenso

Nella **Tabella 6** sono riportati i principali esami strumentali eseguiti al momento del ricovero e i risultati degli esami ematochimici. L’emogasanalisi effettuata al momento del ricovero non ha evidenziato differenze evidenti tra i due gruppi. Il valore del P/F aveva una media inferiore a 300 nei pazienti affetti da neoplasia, sia che abbiano sviluppato uno SC acuto durante l’ospedalizzazione che no. Gli esami radiografici classici eseguiti al momento del ricovero mostravano segni di polmonite interstiziale in poco più la metà di entrambi i gruppi, la TAC ad alta risoluzione evidenziava con maggiore percentuale la presenza di un coinvolgimento polmonare della malattia da Covid-19. Seppure le percentuali di segni di polmonite interstiziale risultassero maggiori nei pazienti affetti da neoplasia che successivamente è andata incontro a SC acuto, le differenze tra i due gruppi non raggiungevano la significatività statistica. L’elettrocardiogramma eseguito all’ingresso ha invece documentato un QTc più lungo nei pazienti che successivamente ha sviluppato scompenso. Nei pazienti in cui è stato eseguito un esame ecocardiografico, la media della frazione di eiezione è stata simile e superiore al 50% in entrambi i gruppi di pazienti.

Anche per quanto riguarda gli esami ematochimici, non sono state riscontrate evidenti differenze tra i due gruppi affetti da neoplasia. Solo il valore di filtrazione glomerulare è risultato inferiore nei pazienti oncologici che hanno sviluppato SC durante la degenza (61.3 ± 34 vs 77.8 ± 39) (**Tabella 6**).

Tabella 6. Esami strumentali e dati di laboratorio al momento del ricovero: non scompensi vs scompenso acuto

Variabili	No HF N=217 (90%)	Acute HF N= 24 (10%)	p-value
Emogasanalisi			
PaO ₂ /FiO ₂ (P/F), media ± DS	294.3±96	266±107	0.29
pH, mmHg, media ± DS	7.45±0.07	7.47±0.06	0.55
PaCO ₂ , mmHg, media ± DS	33.6±7.7	29.9±5.9	0.09
PaO ₂ , mmHg, media ± DS	66±16.4	66±15.3	0.99
Esami radiologici			
Rx	90/153 (58.8)	9/17 (52.9)	0.64
TAC	96/150 (64)	12/14 (85.7)	0.10
Esami strumentali cardiaci			
QTc, (ms), media	430±60	468±47	0.013
Frazione d'eiezione, media ± DS	54.6±7	52±11	0.60
Esami di laboratorio			
GB	9.6±14	8.4±5	0.69
Hb	11±2	11.8±2	0.18
Piastrine	209±132	196±125	0.66
GFR	77.8±39	61.3±34	0.05
Sodio	138±6	138±4	0.81
Potassio	4.1±0.6	4.4±0.7	0.05
IL-6, pg/mL	120.6±308	157.5±340	0.74
PCR, mg/dL	13.1±11.8	16.4±9.7	0.18

Abbreviazioni: GB= globuli bianchi; Hb=emoglobina; GFR= velocità di filtrazione glomerulare; PCR=proteina C reattiva; TAC= tomografia assiale computerizzata

4.10 Mortalità e altre complicanze intraospedaliere

Sono state analizzate le principali complicanze intraospedaliere dei pazienti oncologici ricoverati con malattia da COVID-19. Tra le complicanze CV la più frequente è risultata essere la fibrillazione atriale, sviluppata dal 20.8% dei pazienti che sono andati incontro a SC acuto e dal 3% dei pazienti senza SC (p=0.009). Il 12% dei pazienti con SC acuto ha presentato anche un versamento pericardico contro il 9% dei pazienti senza SC. L'infarto

miocardico acuto è stato presentato dell'8.3% con SC e dal 4.6% dei pazienti senza. Seppure l'infarto miocardico sia stata una complicanza più frequente nei pazienti con SC acuto, questa non ha raggiunto una differenza statisticamente significativa. Nessuno tra i pazienti affetti da neoplasia con SC acuto ha manifestato un'embolia polmonare. La fibrillazione ventricolare e lo stroke si sono presentati con frequenza simile tra i due gruppi di pazienti analizzati.

Il 33% dei pazienti che ha avuto SC acuto ha necessitato di trattamenti terapeutici in ambiente intensivo. L'insufficienza renale acuta si è manifestata nel 50% dei pazienti con SC acuto contro il 19% dei pazienti senza ($p=0.001$). Il tasso di mortalità intraospedaliera è stato di gran lunga più alto nei pazienti andati incontro a SC acuto rispetto ai pazienti oncologici che non hanno sviluppato questa complicanza CV (62.5% vs 32.3%).

Tabella 7. Mortalità e complicanze intraospedaliere nei pazienti oncologici: SCA vs no SCA

	No HF N=217 (90%)	Acute HF N= 24 (10%)	p-value
Complicanze CV			
IMA	10/217 (4.6)	2/24 (8.3)	0.45
Versamento pericardico	19/216 (8.8)	3/24 (12.5)	0.55
Embolia polmonare	7/217 (3.2)	0	0.37
Stroke	3/217 (1.4)	1/24 (4.2)	0.31
Fibrillazione atriale	13/216 (3)	5/24 (20.8)	0.009
Fibrillazione ventricolare	3/216 (1.4)	1/24 (4.2)	0.3
Altre complicanze			
ICU	47/215 (21.9)	8/24 (33.3)	0.21
IRA	36/190 (19)	11/22 (50)	0.001
Emorragie	29/191 (15.2)	6/22 (27.3)	0.15
Mortalità intraospedaliera	70/217 (32.3)	15/24 (62.5)	0.003

IMA= infarto miocardico acuto, ICU=intensive care unit; IRA= insufficienza renale acuta

4.11 Analisi statistica

Sono state eseguite analisi di regressione logistica multivariata per individuare i fattori predittori di SC acuto. Lo scopo era quello d'individuare se il genere femminile fosse associato o meno all'aumento del rischio di sviluppare SC acuto nei pazienti ricoverati con malattia da COVID-19. Nel primo modello l'età avanzata aumentava il rischio di sviluppare SC di circa tre volte (OR 3.44; 95%CI 1.71-6.9) così come il genere femminile (OR 3.07; 95%CI 1.14-8.03). Considerando che i pazienti che hanno sviluppato tale complicanze intraospedaliera avevano una prevalenza di tumore al seno maggiore rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato tale complicanza, si sono ripetute le analisi per valutare se la presenza di tale neoplasia incrementasse il rischio di SC acuto nei pazienti ricoverati con malattia da COVID-19. Le analisi hanno mostrato che l'età rimaneva un fattore di rischio elevato (OR 3.39;95%CI 1.17-6.89) e che la presenza di neoplasia al seno incrementava il rischio di sviluppo di tale complicanza (OR 2.26;95%CI 1.38-12.1) (**Tabella 8**).

Tabella 8. Predittori di scompenso cardiaco acuto nei pazienti oncologici

Modello 1	OR (95%CI)	p-value
Età	3.44 (1.71 – 6.91)	0.001
Donne	3.07 (1.14 – 8.30)	0.03
(AUC=0.81)		
Modello 2		
Età	3.39 (1.17 – 6.89)	0.001
Tumore al seno	2.26 (1.38 – 12.1)	0.01
(AUC=0.82)		
AUC= Area Under The Curve		

5. Discussione

Le neoplasie e le malattie cardiovascolari rappresentano le due cause principali di mortalità e di morbidità in tutto il mondo. La cardio-oncologia è una disciplina emergente che studia la connessione tra le due patologie (12-13). Ad oggi è noto che l'infezione da SARS-Cov-2 ha un impatto più severo in entrambe le popolazioni. Questo studio è stato condotto creando un registro internazionale denominato ISACS-COVI-19 che ha incluso pazienti ricoverati con malattia da SARS-CoV-2 in centri ospedalieri provenienti da cinque Paesi (Italia, Croazia, Macedonia, Romania e Serbia) a partire da Febbraio 2020 fino a Luglio 2022. L'obiettivo principale è stato quello di valutare le differenze cliniche tra i pazienti affetti da neoplasia rispetto a coloro che non avevano tale comorbidità e individuare la prevalenza delle complicanze cardiovascolari quali scompenso cardiaco acuto e i predittori di mortalità intraospedaliera.

Caratteristiche di base, fattori di rischio CV e comorbidità

Dall'analisi di confronto effettuata tra i pazienti affetti da una neoplasia rispetto a coloro che non presentavano tale comorbidità è risultato che, nella nostra popolazione, i pazienti con cancro risultavano più anziani, più frequentemente donne e più ipertesi. Per quanto riguarda il profilo di rischio cardiovascolare, i due gruppi confrontati avevano simile prevalenza di fattori di rischio classici quali ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, fumo ed obesità. Anche la storia di pregressi eventi cardiaci era risultata abbastanza simile tra i due gruppi, tuttavia, a parità di eventi quali infarto miocardico, i pazienti con neoplasia hanno avuto meno frequentemente interventi di rivascolarizzazione. Quest'ultimo dato conferma la tendenza che si registra in letteratura ad intervenire meno frequentemente in maniera invasiva nei pazienti oncologici che manifestano un evento cardiaco acuto quale l'infarto e a preferire trattamenti conservativi (14-15). Anche la prevalenza di comorbidità è risultata simile tra i due gruppi, fatta eccezione per la presenza di BPCO che risultava più frequente nei pazienti oncologici, confermando la maggior suscettibilità dei pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica a sviluppare forme cliniche più severe a seguito d'infezione da SARS-Cov-2 (16).

Presentazione clinica e decorso della malattia da COVID-19 in pazienti con e senza neoplasia

Nella coorte di pazienti da noi osservata abbiamo esaminato la presentazione clinica e la prevalenza dei sintomi/segni nei pazienti con e senza neoplasia. Le cause respiratorie sono risultate essere il motivo principale di ricovero ospedaliero seguita da quelle cardiache e i sintomi/ più frequentemente riscontrati sono stati tosse e dispnea e febbre. I pazienti oncologici, tuttavia, hanno riportato nel doppio dei casi, rispetto ai non oncologici, manifestazioni gastroenteriche quali dolore addominale. Si può ipotizzare che la differenza riscontrata potrebbe essere dovuta alle terapie oncologiche in atto e alla severità della malattia neoplastica di base. Di fatto, la frequenza della diarrea, manifestazione clinica tipica della malattia da COVID-19, non differiva tra i due gruppi.

I pazienti oncologici presentavano livelli ematici di marker infiammatori quali globuli bianchi e PCR più elevati sin dall'ingresso. Tuttavia, è difficile stabilire se questo meccanismo sia dovuto alla presenza della neoplasia di base o alla presenza dell'infezione del virus visto che l'infiammazione sistemica è una caratteristica che accomuna entrambe (17-18).

Circa il 40% dei pazienti affetti da COVID-19 ha presentato complicanze cardiovascolari durante la degenza e lo scompenso cardiaco acuto è stata la complicanza più frequente senza differenze nella prevalenza tra i due gruppi.

L'insufficienza cardiaca e l'infezione provocata dal coronavirus provocano un aumento dello stato coagulativo e della richiesta metabolica di ossigeno che portano ad un maggior rischio ischemico e creano, in modo diretto, un danno al muscolo cardiaco. Le citochine pro-infiammatorie causano un deterioramento dei miocardiociti e inoltre, le due patologie, provocano un aumento della richiesta di ossigeno da parte delle cellule cardiache sia per lo shock settico che l'attivazione del sistema simpatico. Il COVID-19, in aggiunta, si manifesta a livello polmonare attraverso un'insufficienza respiratoria che può provocare ipertensione polmonare. Tutte queste condizioni contribuiscono ad una disfunzione cardiaca che può coinvolgere sia il ventricolo destro che il sinistro provocando, così, una riacutizzazione dello scompenso cardiaco cronico (19-21).

Oltre la metà dei pazienti oncologici ha sviluppato una polmonite interstiziale e il 17% è andata incontro ad ARDS (**Figura 3**). Il tasso di mortalità intraospedaliera riscontrato nella nostra popolazione era del 21% nei pazienti senza neoplasia e del 34% in quelli affetti da

neoplasia. La mortalità registrata in altri studi retrospettivi sembra variare dal 25 al 50% in dipendenza dalla presenza o meno di ARDS; tuttavia, altre cause tra cui le complicanze cardiache intraospedaliere possono contribuire alla letalità della malattia (22-28). In una metanalisi che ha analizzato la differenza di mortalità tra i pazienti con neoplasia e quelli senza, i pazienti con neoplasia avevano un rischio quasi doppio di mortalità (29).

Differenze di genere nella mortalità intraospedaliera

Nel nostro studio abbiamo analizzato quale fosse l'impatto del genere femminile sulla mortalità intraospedaliera. Dopo aggiustamenti per fattori confondenti, malgrado le donne presentassero più spesso una neoplasia rispetto agli uomini, il genere femminile non sembra associato ad un incremento del rischio di mortalità intraospedaliera (OR 0.83;95%CI 0.66-1.05), mentre lo era la presenza di tumore attivo (OR 1.68;95%CI 1.16-2.45). I risultati non sono cambiati neanche aggiustando per la necessità di trattamenti intensivi. In uno studio condotto in Cina nel 2020 è stata trovata associazione tra il genere maschile e l'incremento del rischio di mortalità intraospedaliera, tuttavia, in questo studio non è stata presa in considerazione la presenza di neoplasia (30). In un'analisi derivante da 26 paesi è risultato che il tasso di mortalità fosse più elevato negli uomini rispetto alle donne. S'ipotizza che tale disparità sia dovuta alla maggior prevalenza di patologie croniche quali ipertensione, diabete e pregressi eventi cardiovascolari (31). Sono necessari altri studi che tengano in considerazione anche la presenza di neoplasia, in quanto la presenza di tale comorbidità e le terapie effettuate nei pazienti oncologici possono influire sulla mortalità intraospedaliera incrementandone il rischio a prescindere dal genere.

Scompenso cardiaco acuto

Nella nostra coorte di pazienti analizzati la presenza di neoplasia incrementava il rischio di mortalità intraospedaliera del doppio rispetto ai pazienti non affetti da tale comorbidità e in oltre il 40% dei casi sviluppava complicanze cardiache intraospedaliere di cui la più frequente era lo scompenso cardiaco acuto.

Per comprendere meglio le caratteristiche dei pazienti oncologici sono state condotte analisi confrontando, nei i pazienti oncologici, le caratteristiche di base tra coloro che hanno sviluppato SC acuto rispetto a coloro che non hanno manifestato tale complicanza. Tra le neoplasie riscontrate, quelle di natura ematologica erano le più frequenti tra i pazienti senza SC acuto, mentre il tumore della mammella era significativamente più frequente tra i pazienti che hanno sviluppato quest'importante complicanza cardiaca durante la degenza. I

due gruppi risultavano simili nella presentazione dei fattori di rischio cardiovascolare, fatta eccezione per l'ipertensione che era di gran lunga più frequente in coloro che hanno sviluppato uno SC acuto. I pazienti con pregressa storia di scompenso sono andati incontro più spesso a scompenso cardiaco confermando la vulnerabilità di questa categoria di pazienti, non solo nella popolazione generale, ma anche nel contesto di pazienti oncologici.

Dall'analisi della severità della malattia da COVID-19 nei pazienti affetti da neoplasia il 10% ha manifestato uno scompenso cardiaco acuto e un terzo di essi ha necessitato di trattamenti terapeutici in ambiente intensivo. Più del 60% dei pazienti con neoplasia che ha sviluppato SC acuto è deceduto nel corso dell'ospedalizzazione. L'elevato tasso di mortalità intraospedaliera dei pazienti che hanno sviluppato SC acuto conferma che questa complicanza è associata ad incremento del rischio di letalità soprattutto nel contesto di malattia da COVID-19. La prevalenza di SC acuto non ha mostrato differenza significativa tra uomini e donne. Tuttavia, a seguito di analisi logistica multivariata, il genere femminile è risultato associato ad un incremento del rischio di SC acuto (**Tabella 8**). Le analisi effettuate per valutare se la tipologia di neoplasia potesse essere associata ad aumentato rischio di SC hanno dimostrato che solo il tumore al seno raddoppiava il rischio di SC.

Pochi sono gli studi in letteratura che hanno analizzato l'associazione tra il genere e lo sviluppo di SC e COVID-19.

La presenza di tumore al seno incrementa il rischio di sviluppare scompenso cardiaco ed è stato accertato che trattamenti antineoplastici, tra cui le antracicline, sia correlato a tale rischio (32-43).

La riduzione o il ritardo degli accessi in ospedale durante la pandemia può aver contribuito all'incremento di SC acuto intraospedaliero. La malattia da COVID-19 e lo SC acuto sono accomunate da sintomi quali la dispnea, astenia. Il mancato riconoscimento questo sintomo come causa cardiaca da parte dei pazienti stessi potrebbe aver ritardato l'accesso in ospedale. Si ritiene pertanto necessario il proseguimento di studi condotti su popolazioni a rischio quali i pazienti oncologici, al fine di comprendere meglio la presenza di differenza di genere nella comparsa di malattie cardiovascolari anche durante questo periodo di pandemia che, come si è visto, per natura del virus stesso, tende a colpire maggiormente i pazienti affetti da patologie CV e/o neoplasie.

6 Conclusioni

L'avvento della pandemia causata dal virus SARS-CoV-2 ci ha visti coinvolti nella creazione di un registro internazionale al fine di poter individuare i pazienti più a rischio di sviluppare complicanze CV e mortalità.

Dai dati preliminari condotti sulla nostra coorte di pazienti è emerso che la presenza di neoplasia è correlata ad un incremento del rischio di mortalità mentre, a differenza di altri studi il genere femminile non sembrava associato ad incremento di tale rischio. Tuttavia, le donne sono risultate più inclini al rischio di sviluppo di scompenso cardiaco acuto soprattutto se affette da neoplasia quale tumore al seno.

Sono necessari più studi e maggior approfondimenti riguardo questo argomento. Le donne sono più inclini a presentare sintomi cardiaci atipici rispetto agli uomini e tendono a ricevere meno trattamenti intraospedalieri. La correlazione tra tumore al seno e patologia cardiaca è oggetto di studio della nuova branca della disciplina denominata appunto cardio-oncologia.

Lo scopo del lavoro svolto in questi anni di dottorato, pertanto, è stato quello di far luce sulle differenze di genere in ambito cardio-oncologico anche e soprattutto in un periodo in cui gli accessi ospedalieri e i trattamenti routinari sono stati ridotti dalla diffusione del virus.

BIBLIOGRAFIA

1. Organizzazione Mondiale della Sanità (22 Aprile 2020), Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 93. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200422-sitrep-93-covid-19.pdf?sfvrsn=35cf80d7_4
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
3. Coronavirus COVID-19- Global Cases by Johns Hopkins CSSE. M <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (Accesso 01.06.2022)
4. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> (accesso 01.06.2020)
5. Justin A. Fried, Kumudha Ramasubbu, Reema Bhatt et al, The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. Published online Apr 2020.
6. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. March , 2020.
7. Epicentro ISS (22 aprile 2020), Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia#7ACE-inhibitors/ARBs & CVD in COVID-19>
8. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6.
9. European Society of Cardiology (ESC), Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers ([https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.))
10. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*

11. JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1;NEJMoa2008975
12. Cardinale D. A new frontier: cardio-oncology. *Cardiologia* 1996 Sep;41(9):887-91
13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801
14. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei JC, Rashid M, Kwok CS, Fischman DL, Vassiliou VS, Freeman P, Michos ED, Mamas MA. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J*. 2020 Jun 14;41(23):2183-2193.
15. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):443-50.
16. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, Deng Y, Lin S. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1915-1921.
17. Nooh, H.A., Abdellateif, M.S., Refaat, L. et al. The role of inflammatory indices in the outcome of COVID-19 cancer patients. *Med Oncol* 39, 6 (2022)
18. Dettorre GM, Dolly S, Loizidou A, et al; OnCovid Study Group. Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: the OnCovid inflammatory score. *J Immunother Cancer*. 2021;9(3):e002277
19. Kim H J, Park M S, Shin J II, Park J, Dong-Hyeok K, Jimin J, Jinkwon K, Tae-Jin S. Associations of heart failure with susceptibility and severe complications of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Med Virol*. 2022 Mar;94(3):1138-1145
20. Pathan N, Hemingway C A, Alizadeh A A, Stephens A C, Boldrick J C, Oragui E E, McCabe C, Welch S B, Whitney A, O'Gara P, Nadel S, Relman D A, Harding S

E, Levin M. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*. 2004 Jan 17;363(9404):203-9

21. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811-818.

22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497. Epub 2020 Jan 24.

23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.

24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A, COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574.

25. Murthy S, Archambault PM, Atique A, Carrier FM, Cheng MP, Codan C, Daneman N, Dechert W, Douglas S, Fiest KM, Fowler R, Goco G, Gu Y, Guerguerian AM, Hall R, Hsu JM, Joffe A, Jouvett P, Kelly L, Kho ME, Kruisselbrink RJ, Kumar D, Kutsogiannis DJ, Lamontagne F, Lee TC, Menon K, O'Grady H, O'Hearn K, Ovakim DH, Pharand SG, Pitre T, Reel R, Reeve B, Rewa O, Richardson D, Rishu A, Sandhu G, Sarfo-Mensah S, Shadowitz E, Sligl W, Solomon J, Stelfox HT, Swanson A, Tessier-Grenier H, Tsang JLY, Wood G, SPRINT-SARI Canada Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. *CMAJ Open*. 2021;9(1):E181. Epub 2021 Mar 8.

26. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission

and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. Epub 2020 May 22.

27. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60. Epub 2020 Oct 29.

28. Sjoding MW, Admon AJ, Saha AK, Kay SG, Brown CA, Co I, Claar D, McSparron JI, Dickson RP. Comparing Clinical Features and Outcomes in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(11):1876.

29. Nadkarni AR, Vijayakumaran SC, Gupta S, Divatia JV. Mortality in Cancer Patients With COVID-19 Who Are Admitted to an ICU or Who Have Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol*. 2021 Aug;7:1286-1305.

30. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8:152.

31. Global Health 5050. "COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker". Available at: <http://globalhealth5050.org/covid19>. Accessed Agosto, 2022.

32. Dignam JJ, Huang L, Ries L, Reichman M, Mariotto A, Feuer E. Estimating breast cancer-specific and other-cause mortality in clinical trial and population-based cancer registry cohorts. *Cancer*. 2009 Nov 15;115(22):5272-83.

33. Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Death causes in breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):604-10.

34. Gernaat, S.A.M., Ho, P.J., Rijnberg, N. et al. *Breast Cancer Res Treat* (2017) 164: 537.

35. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Sep;12(9):547-58.

36. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Dal Lago L, McFadden E, Dowsett M, Untch M, Gianni L, Bell R, Köhne CH, Vindevoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year

- of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Sep 21;382(9897):1021-8.
37. Cardinale D, Colombo A, Torrì R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nolè F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3910-6.
 38. Weberpals J, Jansen L, Müller OJ, Brenner H. Long-term heart-specific mortality among 347,476 breast cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a registry-based cohort study. *Eur Heart J* 2018;39:3896-3903
 39. Park N-J, Chang Y, Bender C, et al. Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *PLoS ONE* 2017;12, e0184174.
 40. Anderson C, Nichols HB, Deal AM, Park Y-MM, Sandler DP. Changes in cardiovascular disease risk and risk factors among women with and without breast cancer. *Cancer* 2018;13:R64-R68
 41. Simon MS, Beebe-Dimmer JL, Hastert TA, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer* 2018;124:1798-1807
 42. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland Å, Storås TH, Hagve TA, Røsjø H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016 Jun 1;37(21):1671-80.
 43. Preventing Anthracycline Cardiovascular Toxicity With Statins (PREVENT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988571>. Accessed June 26, 2017.

ALLEGATO 1				
Name of the Variable	Definition	Datum		
Surname			
Name			
ID_number	Patient Identification number at hospital		
Center	Clinical Center name		
Recruitment	Place where the patient was enrolled into the registry and treated: 1= regular ward; 2= intensive case or anesthesia & resuscitation dep; 3= out of hospital: ambulatory, general practitioner or low care setting.	1=Regular ward 2=Anesthesia/ICU 0=Ambulatory/GP 9= missing		
Birth	date of birth (dd/mm/yyyy)	dd / mm / yyyy		
age	age	Years		
sex	male gender	1= male	0= female	
ethnicity	Race of the patient	Caucasian Asian Black		
BMI	Body mass index (Kg/m ²)	Number		
Weight	Optional - Body weight in kg	Kg		
Height	Optional - Body height in cm	cm		
adm_day	Day of hospitalization (dd/mm/yyyy)	dd / mm / yyyy		
adm_dg	Main reason for hospitalization: 1= suspicions of Covid (either infection or pneumonia) 0= other illness	1= Covid 0= Other 9= unknown		
Acute disorders related to admission				
adm_resp	Respiratory disorder at admission	1= yes	0= no	9=unknown
adm_cardio	Cardiovascular disorder at admission	1= yes	0= no	9=unknown
adm_gastro	Gastrointestinal disorder at admission	1= yes	0= no	9=unknown
adm_renal	Renal disorder at admission	1= yes	0= no	9=unknown
adm_neuro	Neurological disorder at admission	1= yes	0= no	9=unknown
adm_other	Other disorder at admission	1= yes	0= no	9=unknown
Discharge_day	Day of hospital discharge (dd/mm/yyyy)	dd / mm / yyyy		
Death	Discharge status: death	1= Dead	0= Alive	
COVID vaccine				
Sars_vacc	Has the patient been vaccinated?	1= yes	0= no	9=unknown
Sars_vaccType	Type of Sars-CoV2 vaccine	1= Sputnik 2= Pfized/BioNTech 3= Moderna 4= Astra Zeneca/Vaxzevria 5=Johnson & Johnson 6=Bektop 7=BBIBP-CorV 8=Sinovac 9= other		
Sars_vaccOther	Optional - Please specify the other type of Sars-CoV2 vaccine	Name		
Sars_vaccDose	Number of vaccine dose received	Number		
Sars_vaccLastDay	Day of the last dose of the vaccine	dd / mm / yyyy		
COVID tests				
SarsC_pre_Hosp	Positive nasopharyngeal swab or serum test PRE-admission	1= yes	0= no	9= unknown
SarsC_swab_H	Positive nasopharyngeal swab during hospital stay	1= yes	0= no	9= unknown
SarsC_serum_H	Positive serum test during hospital stay	1= yes	0= no	9= unknown

SarsC_serum_ig	Optional – Type of Sars-CoV2 antibody	1= IgM 2= IgG 3= IgG + IgM	0= none 9= unknown
Cardiovascular risk factors			
RF_dm	Diabetes Mellitus (either type 1 or 2)	1= yes	0= no 9= unknown
RF_fam_CAD	Family history of CAD (father/brother < 55yrs - mother/sister <65yrs)	1= yes	0= no 9= unknown
RF_hyperchol	Hypercholesterolemia	1= yes	0= no 9= unknown
RF_htn	Hypertension	1= yes	0= no 9= unknown
RF_smk_cur	Current smoking	1= yes	0= no 9= unknown
RF_smk_ex	Former smoker	1= yes	0= no 9= unknown
Cardiovascular History			
Hx_ami	History of Myocardial Infarction	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_angina	History of Chronic Coronary Syndrome (stable angina,...)	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_pci	History of percutaneous coronary revascularization (PCI)	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_cabg	History of coronary artery bypass graft (CABG)	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_hf	History of Heart Failure: NYHA II, III or IV	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_af	History of Atrial Fibrillation (including history of paroxysmal AF)	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_pul_emb	History of prior pulmonary embolism	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_throm	History of peripheral vein thrombosis	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_stroke	History of Transient Ischemic Attack or Stroke (ischemic or hemorrhagic)	1= yes	0= no 9= unknown
Hx_stroke_type	Optional – Type of the prior cerebral damage	1=Ischemic stroke 2=Hemorrhagic stroke 3=TIA	
Hx_other_cvd	History of OTHER cardiovascular disease	1= yes	0= no 9= unknown
Comorbidities			
C_asth	Asthmas	1= yes	0= no 9= unknown
C_copd	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	1= yes	0= no 9= unknown
C_ckd	Chronic Kidney Disease (GFR<60 mL/min/1.73mq)	1= yes	0= no 9= unknown
C_ckd_dialysis	Dialysis or Chronic Kidney Disease stage 5 (GFR <15 mL/min/1.73 mq)	1= yes	0= no 9= unknown
C_cancer_act	Active cancer	1= yes	0= no 9= unknown
C_cancer_hx	Previous cancer	1= yes	0= no 9= unknown
C_cancer_dg	Optional – Primary cancer localization	1= blood 2= breast 3= colon 4= liver	5= lung 6= prostate 7=other
C_dementia	Major cognitive disorder (vascular, neurodegenerative, dementia,)	1= yes	0= no 9= unknown
C_obesity	Obese patient (BMI>30)	1= yes	0= no 9= unknown
Therapy on-going at home (during the last 2 weeks)			
A_ac_doa	Anti-coagulant: Direct oral anti-coagulant	1= yes	0= no 9= unknown
A_ac_hep	Anti-coagulant: Subcutaneous heparin	1= yes	0= no 9= unknown
A_ac_vka	Anti-coagulant: Vitamin k antagonist	1= yes	0= no 9= unknown
A_ace	ACE-inhibitor	1= yes	0= no 9= unknown
A_arb	ARB	1= yes	0= no 9= unknown
A_ap_asa	Antiplatelet drugs: Aspirin	1= yes	0= no 9= unknown
A_ap_p2y	Antiplatelet drugs: P2Y12 inhibitors	1= yes	0= no 9= unknown
A_ap_p2y_t	Optional – Type of P2Y12 inhibitors	1= clopidogrel 2= prasugrel	3= ticagrelor 4=other
A_b2a	Beta-2 antagonist	1= yes	0= no 9= unknown
A_bb	Beta-blocker	1= yes	0= no 9= unknown
A_ccb	Calcium channel blocker	1= yes	0= no 9= unknown
A_dig	Digitalis	1= yes	0= no 9= unknown
A_diur_loop	Loop diuretic (furosemide, bumetanide, torsemide, ...)	1= yes	0= no 9= unknown
A_diur_min	K-sparing diuretics (amiloride, eplerenone, spironolactone, triamterene, ...)	1= yes	0= no 9= unknown

A_diur_thiaz	Thiazides (chlorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide, metolazone,...)	1= yes	0= no	9= unknown
A_dm_i	Insulin	1= yes	0= no	9= unknown
A_dm_o	Oral anti-diabetic drug	1= yes	0= no	9= unknown
A_lip	Statin	1= yes	0= no	9= unknown
A_imm	Immunosuppressive treatment (for autoimmune disease, transplant, ...)	1= yes	0= no	9= unknown
A_ppi	Proton-pump inhibitor	1= yes	0= no	9= unknown
A_stero	Corticosteroid drugs	1= yes	0= no	9= unknown
A_viagra	Phosphodiesterase 4 inhibitor	1= yes	0= no	9= unknown
A_psy_atyp	Atypical anti-psychotic (clotiapine, clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, tiapride, levosulpride, ...)	1= yes	0= no	9= unknown
A_psy_typ	Typical antipsychotics drug (chlorpromazine, haloperidol, levomepromazine, promazine, thioxanthenes,...)	1= yes	0= no	9= unknown
HOSPITAL FINDINGS				
Symptoms (related to viral infection) @ admission or in the previous 24 hours				
S_fever	External body temperature >37.5	1= yes	0= no	9= unknown
S_P_cough	Dry cough	1= yes	0= no	9= unknown
S_P_dyspnoea	Dyspnoea	1= yes	0= no	9= unknown
S_P_other	Optional –Others respiratory symptoms (nasal congestion, pharyngodynia ..)	1= yes	0= no	9= unknown
S_CV_arrhyt	Arrhythmic pulse and/or palpitation	1= yes	0= no	9= unknown
S_CV_syncope	Syncope	1= yes	0= no	9= unknown
S_CV_hf	Signs of pulmonary edema (rales or crackles in the lung)	1= yes	0= no	9= unknown
S_CV_other	Optional –Others cardiovascular signs (peripheral edema, jugular turgor ...)	1= yes	0= no	9= unknown
S_GE_diarrhoea	Diarrhea (>2 days)	1= yes	0= no	9= unknown
S_GE_other	Optional – Other G.E. symptoms (nausea, vomiting,...)	1= yes	0= no	9= unknown
S_N_ageusia	Anosmia and/or ageusia or dysgeusia	1= yes	0= no	9= unknown
S_N_conscio	Altered state of consciousness (drowsiness, confusion, coma, ...)	1= yes	0= no	9= unknown
S_N_other	Acute loss of muscle strength, hear loss...	1= yes	0= no	9= unknown
S_abdomen_p	Abdominal pain	1= yes	0= no	9= unknown
S_chest_p	Chest pain	1= yes	0= no	9= unknown
S_head_p	Headaches	1= yes	0= no	9= unknown
S_other_p	Other type of pain	1= yes	0= no	9= unknown
Covid_onset	Days from onset of Covid symptoms to hospital admission. 0= patient with no-symptom of Covid. 1 =patient with symptoms on the same day of admission or already hospitalized when Covid symptoms appeared; 2= day of admission and 1 day before admission;... so on, up to ≥20 days.	Days from 0 to ≥20. 99= missing datum		
Measurements at Admission (or at onset of COVID symptoms if the patients was already hospitalized)				
adm_HR	Heart rate at admission (beat/min)	Number		
adm_SBP	Systolic blood pressure at admission (mmHg)	Number		
adm_SatO2	Oxygen saturation at admission (%)	Number		
ABG @ admission (or at onset of COVID symptoms if the patients was already hospitalized)				
ABG_pH	pH @ First Arterial Blood Gas (ABG) analysis (not on O2 treatment)	Number		
ABG_CO2	CO2 @ First Arterial Blood Gas (ABG) analysis (not on O2 treatment)	Number		
ABG_O2	O2 @ First Arterial Blood Gas (ABG) analysis (not on O2 treatment)	Number		
ABG_FiO2	Flow of O2 inhalation (21% if not on O2 treatment)	Number		
ABG_lact	Lactates @ First Arterial Blood Gas (ABG)	Number		
Radiology @ admission				
X_ray_interst_pneu	X-Ray with sign of interstitial pneumonia	1= yes	0= no	9= unknown
X_ray_eff	X-Ray with sign of pleural effusion	1= yes	0= no	9= unknown
LUS_interst_pneu	Pulmonary Echo with sign of interstitial pneumonia	1= yes	0= no	9= unknown
Date_CT scan	Day of first HRCT	dd / mm / yyyy		

kVp/keV	kVp/keV used for scan			
HRCT	HRCT performed at admission	1= yes	0= no	9= unknown
LLL_s	Left Lower Lobe: site of lesion HRCT (preferred) or pulmonary echo @ admission	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
LLL_t	Left Lower Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground glass	3=Nodules 4=Consolidation	
LUL_s	Left Upper Lobe: site of lesion HRCT (preferred) or pulmonary echo @ admission	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
LUL_t	Left Upper Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
RLL_s	Right Lower Lobe: site of lesion HRCT (preferred) or pulmonary echo @ admission	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
RLL_t	Right Lower Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
RML_s	Right Medium Lobe: site of lesion HRCT (preferred) or pulmonary echo @ admission	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
RML_t	Right Medium Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
RUL_s	Right Upper Lobe: site of lesion HRCT (preferred) or pulmonary echo @ admission	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
RUL_t	Right Upper Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
Pleur_eff	Pleural effusion at HRCT or pulmonary echo	1= yes	0= no	9= unknown
Pericard_eff	Pericardial effusion at HRCT or pulmonary echo or echocardiography	1= yes	0= no	9= unknown
Cardiac exams @ admission or within the next 24hrs				
ECG_pe	ECG with a sign of right ventricle overload (S1+S2+S3 or big Pw or S1Q3)	1= yes	0= no	9= unknown
ECG_QTc	QT- corret (Bezzet) ms	Number		
Echocard_EF	Ejection fraction (%) @ echocardiography	Number		
Laboratory findings				
WBC_adm	White blood cell @ admission	Number		
WBC_low	lowest value during hospitalization	Number		
WBC_h	highest value during hospitalization	Number		
WBC_dis	@ discharge/death	Number		
Hb_adm	Haemoglobin @ admission	Number		
Hb_low	lowest value during hospitalization	Number		
Hb_dis	@ discharge/death	Number		
Plt_ad	Platelets @ admission	Number		
Plt_low	lowest value during hospitalization	Number		
Plt_h	highest value during hospitalization	Number		
Plt_dis	@ discharge/death	Number		
GFR_adm	Glomerular filtration rate @ admission	Number		
GFR_low	lowest value during hospitalization	Number		
GFR_h	highest value during hospitalization	Number		
GFR_dis	@ discharge/death	Number		
Crea_adm	Creatinine @ admission	Number		
Crea_low	lowest value during hospitalization	Number		
Crea_h	highest value during hospitalization	Number		
Crea_dis	@ discharge/death	Number		
Na_adm	Sodium @ admission	Number		
Na_low	lowest value during hospitalization	Number		
Na_h	highest value during hospitalization	Number		
Na_dis	@ discharge/death	Number		
K_adm	Potassium @ admission	Number		
K_low	lowest value during hospitalization	Number		
K_h	highest value during hospitalization	Number		
K_dis	@ discharge/death	Number		

IL6_h	Highest value of IL-6 serum level (pg/mL)	Number		
crp_h	Highest value of c-reactive protein serum level (mg/dL)	Number		
pct_h	Highest value of procalcitonin serum level (ng/mL)	Number		
dd_h	Highest value of d-dimer serum level (ng/mL)	Number		
tnT_h	Highest value of Troponin T	Number		
tnI_h	Highest value of Troponin I	Number		
bnp_h	Highest value of Brain Natriuretic Peptide	Number		
Ast_h	Highest value of AST serum level	Number		
Alt_h	Highest value of ALT serum level	Number		
Bil_h	Highest value of Bilirubin serum level	Number		
Alb_low	Lowest value of Albumin serum level	Number		
LDH_h	Highest value of LDH serum level	Number		
WORST DIAGNOSTIC TEST during hospitalization				
WORST ABG				
ABG2_pH	pH @ Arterial Blood Gas (ABG) analysis of the nadir of patient sickness	Number		
ABG2_pCO	CO ₂ @ Arterial Blood Gas (ABG) analysis of the nadir of patient sickness	Number		
ABG2_O2	O ₂ @ Arterial Blood Gas (ABG) analysis of the nadir of patient sickness	Number		
ABG2_FiO2	Flow of O ₂ inhalation (21% if the patient was not on O ₂ treatment)	Number		
ABG2_lact	Lactates @ Arterial Blood Gas (ABG) of the nadir of patient sickness	Number		
WORST Radiologic test				
xray2pneu	X-Ray with sign of interstitial pneumonia	1= yes	0= no	9= unknown
xray2eff	X-Ray with sign of pleural effusion	1= yes	0= no	9= unknown
lus2pneu	Pulmonary Echography with ground glass or sign of interstitial pneumonia	1= yes	0= no	9= unknown
Date_CTscan2	Day of the worst HRCT	dd / mm / yyyy		
kVp/keV	kVp/keV used for scan			
HRCT2	HRCT with ground glass or other sign of interstitial pneumonia	1= yes	0= no	9= unknown
2_LLL_s	Left Lower Lobe: site of lesion at HRCT (preferred) or pulmonary echo	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
2_LLL_t	Left Lower Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
2_LUL_s	Left Upper Lobe: site of lesion at HRCT (preferred) or pulmonary echo	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
2_LUL_t	Left Upper Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
2_RLL_s	Right Lower Lobe: site of lesion at HRCT (preferred) or pulmonary echo	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
2_RLL_t	Right Lower Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
2_RML_s	Right Medium Lobe: site of lesion at HRCT (preferred) or pulmonary echo	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
2_RML_t	Right Medium Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
2_RUL_s	Right Upper Lobe: site of lesion at HRCT (preferred) or pulmonary echo	0= no 1= central	2= peripheral 3= both	
2_RUL_t	Right Upper Lobe: prevalent type of lesion	1=Linear density 2=Ground grass	3=Nodules 4=Consolidation	
Pleur2_eff	Pleural effusion at HRCT or pulmonary echo	1= yes	0= no	9= unknown
Pericard2_eff	Pericardial effusion at HRCT or pulmonary echo or echocardiography	1= yes	0= no	9= unknown
Cardiac Exams @ nadir of patient sickness				
ECG2_pe	ECG with at least one of the following sign of right ventricle overload: S1+S2+S3 or Big P or@ at any time of hospitalization	1= yes	0= no	9= unknown
ECG2_QTc	Maximum QT-correct (Bezzet) ms	Number		
Echocard2_EF	Ejection fraction (%) at echocardiography	Number		
In hospital treatment				

ICU	Patient needed to be treated in Intensive Care Unit	1= yes	0= no	9=unknown
ICU_days	Duration of ICU hospitalization (days)	Number		
O2	Oxygen therapy (in hieratical order)	0= no 1= Nasal Cannula 2= Venturi mask 3= Reservoir 4= High flow nasal cannula or mask 5= NIV (c-pap/bi-pap, ecc...) 6= Intubation 7= ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)		
Tp_FiO2max	Highest FiO2 level during hospitalization	Number		
Tp_NIVdays	Number of days in Non-Invasive-Ventilation (please fill as: 0= for never; 1= <1 day; 2= >1 & ≤2 days; 3= >2& ≤ 3 days; ...)	Number		
Tp_MVdays	Number of days in Mechanical-Ventilation (please fill as: 0= never; 1= <1 day; 2= >1 & ≤2 days; 3= >2& ≤ 3 days; ...)	Number		
In hospital drugs				
Tp_antiSARS	Anti-SARS-CoV antibody (sotrovimab,...)	1= yes	0= no	9= missing
Tp_antiVirus	Anti-viral drug	1= yes	0= no	9= missing
Tp_antiVirus_t	Optional –Type of anti-viral drug	1= darunavir 2= darunavir+cobicistat 3= lopinavir+ritonavir 4= remdesivir 5=other		
Tp_imm_idros	Immunomodulation treatment with hydroxychloroquine	1= yes	0= no	9= missing
Tp_imm_IL1	Drugs that block the biological activity of IL-1 (anakinra, canakinumab,...)	1= yes	0= no	9= missing
Tp_imm_IL6	Drugs that block the biological activity of IL-6 (clazakizumab, sarilumab, siltuximab, tocilizumab, ...)	1= yes	0= no	9= missing
Tp_imm_JAK	Drugs that block the biological activity of Janus Kinase (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib,...)	1= yes	0= no	9= missing
Tp_steroid	Corticosteroids	1= yes	0= no	9= missing
Tp_steroid_t	Optional –Type of corticosteroids	1= Desametasone 2= Metilprednisolone 3= Prednisolone 4= Other		
Tp_antiCoa_oral	Anticoagulant oral treatment	1= yes	0= no	9= missing
Tp_antiCoa_oral_t	Optional –Type of anti-coagulant drug	1=NOA 2=vit. K antagonist		
Tp_antiCoa_h	Anticoagulant Heparin	1= yes	0= no	9= missing
Tp_antiCoa_h_p	Heparin at dose higher then for prophylaxis of deep vein thrombosis	1= yes	0= no	9= missing
Tp_antiCoa_h_t	Optional –Type of heparin	1= calciparin 2= enoxaparin 3= fondaparinux 4= UFH 5= Other		
Tp_antiPlt_asa	Aspirin	1= yes	0= no	9= missing
Tp_antiPlt_p2y	Antiplatelet drugs P2Y12 inhibitors	1= yes	0= no	9= missing
Tp_antibiotic	Antibiotic treatment	1= yes	0= no	9= missing
Tp_antibiotic_t1 Tp_antibiotic_t2 Tp_antibiotic_t3 Tp_antibiotic_t4	Optional –Type of antibiotics	0= none 1-Cefalosponines 2-Macrolides (azithromycin, claritromicina, ...) 3-Penicillin derivatives 4-Sulfonamide 5= Other		
Tp_lasix	Furosemide	1= yes	0= no	9= missing
Tp_morphine	Morphine or other potent respiratory inhibitor	1= yes	0= no	9= missing

Discharge diagnoses & complications				
Discharge_dg	COVID	1= infection 2= pneumonia (from mild to moderate) 3= ADRS		
dg_cvd_1 dg_cvd_2 dg_cvd_3 dg_cvd_4	Associate cardiovascular disorders	0=None 1= Heart Failure 2= Acute Myocardial Infarction (STEMI) 3= Acute coronary syndrome without ST elevation (UA/NSTEMI) 4= Deep Vein Thrombosis (DVT) 5= Myocarditis 6= Pericardial Effusion 7= Pulmonary Embolism (PE) 8 = Stroke Hemorrhagic 9 = Stroke Ischemic or TIA 10= Atrial fibrillation 14= Ventricular tachyarrhythmia (VT / VF) 12= Other 13=Myocardial injury 14= AV block 15= Unknown		
dg_aki	Associate acute kidney injury	1= yes	0= no	9= unknown
dg_ge	Associate gastro-enteric disorders (vomiting, diarrhoea, melena ...)	1= yes	0= no	9= unknown
dg_liver	Associate liver damage	1= yes	0= no	9= unknown
dg_bleed	Evidence of bleeding or decrease in haemoglobin >2 g/dl	1= yes	0= no	9= unknown