

# Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC)

## *Diagnostic and therapeutic recommendations for the Thrombotic Immune Response Associated to COVID-19 (RITAC)*

Dr. Mauricio Esteban Gauna y Dr. Juan Luis Bernava  

<sup>1</sup> Profesor de Clínica Médica y Farmacología. Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe, Argentina.

<sup>2</sup> Médico egresado de la Universidad Nacional de Rosario, Cirujano egresado del Hospital Centenario de Rosario, Argentina.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 23 de marzo de 2020

Aceptado: 31 de marzo de 2020

**Palabras clave:** COVID-19, Inmunidad, Activación de macrófagos, Trombosis, Tratamiento

**Keywords:** COVID-19, Immunity, Macrophage activation, Thrombosis, Treatment

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

### Nota del Editor

Este trabajo constituye parte de un proyecto de investigación a la espera de aprobación para ensayarse en Argentina. Por otro lado, en Brasil existe un ensayo con metotrexate, sin resultados publicados hasta el momento.

### Abreviaturas

**MTX:** metotrexate

**RITAC:** Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19

**SAM:** síndrome de activación macrofágica

**TNF $\alpha$ :** siglas en inglés de factor de necrosis tumoral  $\alpha$

La aparición repentina de la COVID-19 con la capacidad de convertirse en pandemia en tan pocas semanas ha puesto en jaque no solo a los sistemas de salud, sino también a muchos conceptos previos de la medicina. Esto nos ha obligado a actuar rápidamente no solo para intentar contener el avance de los contagios, sino también para desarrollar protocolos de actuación que reduzcan la mortalidad.

Nuestros colegas en España e Italia no fueron advertidos de la situación que iban a padecer, pero a lo largo de estas semanas nos han ido transmitiendo su experiencia, con aciertos y desaciertos, pero con el objetivo de que no suframos lo mismo que ellos. En Argentina tuvimos la bendición de una rápida instauración de cuarentena obligatoria y la posibilidad de preparar al sistema de salud lo mejor posible. También pudimos, algunos de nosotros, con más serenidad sentarnos a leer y analizar la información que nos fueron enviando nuestros colegas y amigos desde el campo de batalla en Europa.

El siguiente protocolo tiene por objetivo disminuir la necesidad de utilización de respiradores y bajar la mortalidad de los pacientes graves. A continuación, explicamos la fisiopatología de la Respuesta Inmune Trombótica

 JL Bernava

CGK, Maipú 1065, S2000 Rosario, Santa Fe, Argentina.

Correo electrónicos

juanbernava@hotmail.com

Asociada a COVID-19 (RITAC) como hemos decidido llamarla (**Figura**). Cuando esta pandemia finalice, tendremos el tiempo necesario para reunirnos y analizar la información que sigamos obteniendo durante las próximas semanas.

La utilización de fármacos antivirales análogos de los nucleótidos, como el remdesivir, o anticuerpos monoclonales anti IL-6, como el tocilizumab, se dificultará por el elevado costo y la falta de disponibilidad. Conociendo las características de los medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), proponemos usar fármacos eficaces, seguros, disponibles y lo más económico que sea posible.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA RITAC

### ¿Por qué decimos inmune?

Durante los meses de febrero/marzo de 2020 pudo observarse que los pacientes infectados con COVID-19 que se agravan rápidamente presentan datos clínicos y de laboratorio compatibles con el síndrome de activación macrófaga (SAM). Muchos de estos pacientes eran jóvenes o adultos jóvenes aparentemente sanos; sin embargo, hicieron un cuadro con desenlace fatal. Dicha situación no puede ser explicada por un estado de inmunodeficiencia, por el contrario, parecen haber tenido una respuesta inmune exagerada responsable de este final (**Video en material suplementario externo**, propiedad de los autores).

En la fisiopatología del SAM se observa (**Figura**):

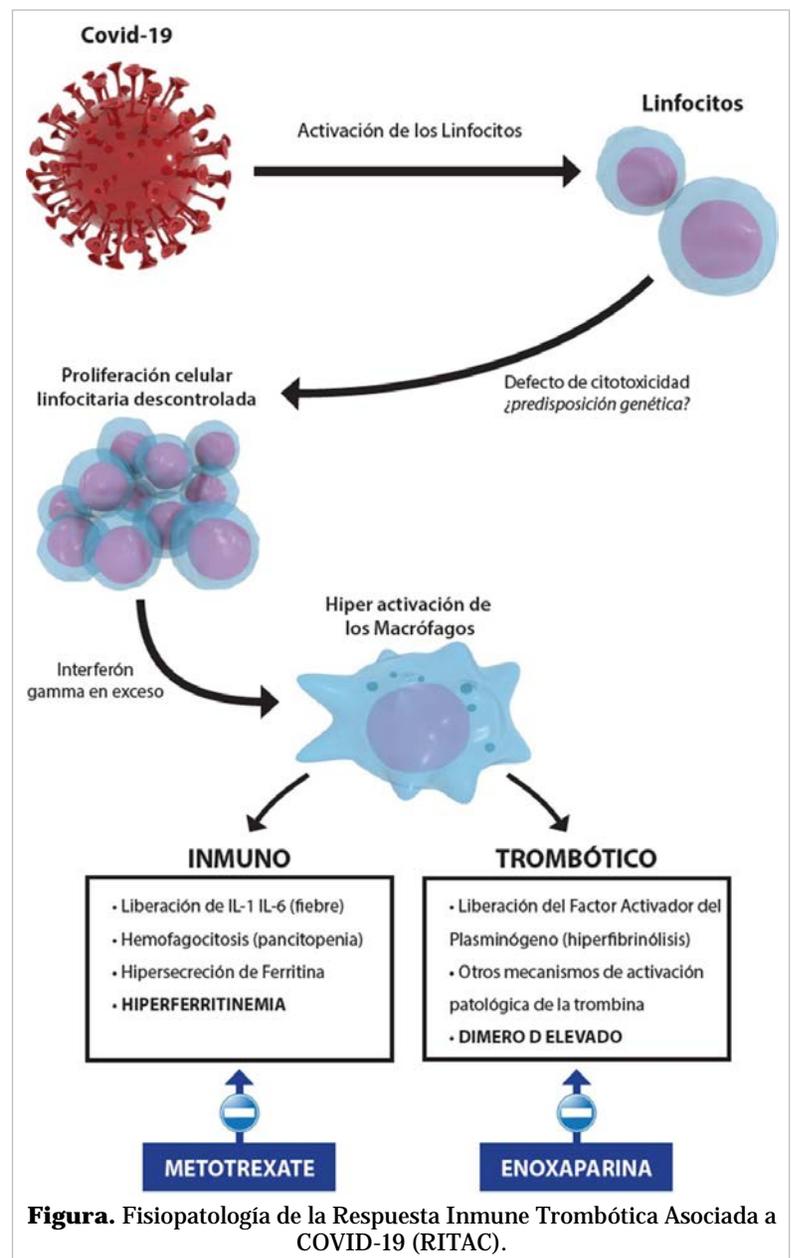
- Proliferación incontrolada de las células T.
- Activación excesiva de los macrófagos.
- Hipersecreción de citocinas proinflamatorias, interleucina (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )<sup>1</sup>.

Todas estas alteraciones fueron descritas por nuestros colegas en muchos pacientes con formas graves de infecciones con COVID-19, por lo cual en-

tendemos que su diagnóstico precoz es imprescindible para disminuir la mortalidad. De los parámetros de laboratorio consideramos a la hiperferritinemia como el mejor indicador de la presencia de esta respuesta inmune exagerada<sup>2</sup>, por lo que sugerimos su medición en todos los pacientes correspondientes al escenario 2 propuesto por el Ministerio de Salud de Argentina (**Tabla**)<sup>3</sup>.

### ¿Por qué trombótica?

Acompañando a la respuesta macrófaga descontro-



**Tabla.** Recomendaciones del Ministerio de Salud de Argentina<sup>3</sup> para el tratamiento de pacientes en los diferentes escenarios de la COVID-19.

Escenario	Recomendación
<p><b>1. Neumonía grave en paciente definido como caso sospechoso o confirmado de COVID-19, incluye neumonía más cualquiera de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia respiratoria &gt; 30 por minuto</li> <li>• Saturación de O<sub>2</sub> &lt; 93% (aire ambiente)</li> <li>• Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica</li> <li>• Incremento de los infiltrados &gt; 50% en 24-48 horas</li> <li>• Deterioro del sensorio</li> <li>• Inestabilidad hemodinámica</li> <li>• CURB-65 ≥ 2 puntos</li> <li>• Requerimiento de unidad cerrada</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento de sostén +</li> <li>2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía grave +</li> <li>3) LPV/r 400/100 mg cada 12 horas (si no tolera vía oral: LPV/r 80/20 mg/ml, 5 ml cada 12 horas por SNG) por 10 días +/-</li> <li>4) HCQ (dosis de carga: 400 mg c/12 horas en primeras 24 horas, mantenimiento: 200 mg c/12 horas) por 10 días</li> </ol> <p><i>En caso de contraindicación para uso de HCQ, emplear LPV/r solo. Evaluar interacciones medicamentosas.</i></p>
<p><b>2. Neumonía sin criterios de gravedad en paciente confirmado de COVID-19 y con algunas de las siguientes condiciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad ≥ 60 años</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> <li>• Enfermedad renal crónica</li> <li>• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>• Enfermedades estructurales del pulmón</li> <li>• Inmunocompromiso</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento de sostén +</li> <li>2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía +</li> <li>3) HCQ (dosis de carga: 800 mg c/12 horas en primeras 24 horas, mantenimiento: 400 mg c/12 horas) por 10 días, ●</li> <li>4) LPV/r 400/100 mg cada 12 horas (si no tolera vía oral: LPV/r 80/20 mg/ml, 5 ml cada 12 horas por SNG) por 10 días</li> </ol> <p><i>La elección de HCQ o LPV/r debe guiarse en función de la disponibilidad y evaluación individual del caso (incluyendo comorbilidades e interacciones).</i></p>
<p><b>Buscar criterios de RITAC en este grupo</b></p>	
<p><b>3. Neumonía sin criterios de gravedad establecidos en el escenario 2</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento sintomático +</li> <li>2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía</li> </ol>
<p><b>4. Formas leves con radiografía normal con o sin comorbilidades</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tratamiento sintomático</li> </ol>

CURB-65, escala de predicción de mortalidad para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad; HCQ, hidroxycloquinina; LPV/r, Lopinavir/ritonavir; RITAC, Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19; SNG, sonda nasogástrica.

lada, se encuentra en estos pacientes una activación patológica de la trombina, por lo que se observan múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar, hasta coagulación intravascular diseminada (CID). Estas complicaciones fueron la causa de muerte en muchos de estos enfermos. El parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer este estado trombofílico es el Dímero D elevado<sup>4</sup>. Por lo cual sugerimos su medición en todos los pacientes correspondientes al escenario 2 propuesto por el Ministerio de Salud (**Tabla**)<sup>3</sup>.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE RITAC

Paciente con infección confirmada de COVID-19 con síntomas respiratorios que presente uno o más de los siguientes criterios:

1. Dímero D > 1000 ng/mL
2. Ferritina > 500 ng/mL
3. Disnea de rápida progresión
4. Hipoxemia refractaria
5. Fenómenos trombóticos
6. Shock

A estos pacientes con criterios de RITAC recomendamos que, junto con el resto del tratamiento propuesto por las autoridades sanitarias de nuestro país<sup>3</sup>, se le administre metotrexate + heparina de bajo peso molecular con el objetivo de frenar la respuesta inmuno-trombótica asociada a la COVID-19, para disminuir de ésta forma la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.

## JUSTIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ELEGIDOS

### Metotrexate (MTX)

- Los pacientes con criterios diagnósticos de RITAC empeorarán rápidamente. Ante la imposibilidad de usar anticuerpos monoclonales por el elevado costo, consideramos al metotrexate una excelente alternativa por su eficacia, disponibilidad, bajo precio y amplia experiencia en su utilización en la artritis reumatoidea<sup>2,5</sup>.
- A bajas dosis, bloquea la vía Jak/Stat. Esta vía intracelular está implicada directamente en la transducción de información generada por diversas citocinas y controla respuestas inmunitarias e inflamatorias<sup>2</sup>.
- Se demostró la capacidad de MTX de limitar la respuesta pro-inflamatoria de macrófagos al disminuir la liberación de interleucinas y TNF $\alpha$ <sup>5</sup>.

### Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Aumenta la actividad de la antitrombina III, por lo cual bloquea la activación patológica de la trombina. De esta forma se pueden evitar o disminuir los fenómenos trombóticos antes mencionados que hubiesen agravado el cuadro del paciente.

## DOSIS RECOMENDADAS

- Metotrexate (MTX): dosis 1 mg/kg intramuscular administrados en días alternos (1, 3, 5, 7). Acompañar este tratamiento con ácido fólico y controles hematológicos y hepáticos habituales. Si exis-

tiese alguna situación que impida la administración de MTX pueden utilizarse, como alternativa, corticoides a dosis altas (1-2 mg/kg/día de prednisona o sus equivalencias).

- HBPM: Enoxaparina 100 UI/kg vía subcutánea cada 24 horas hasta la recuperación del paciente, en su defecto utilizar la HBPM que se disponga en el momento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
2. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, *et al*. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin*. 2015;11(1):3-8.
3. Ministerio de Salud Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud Argentina; 2020 [citado 22 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
4. Páramo Fernández JA. Coagulación, Dímero D y COVID-19: Una reflexión de Jose A. Páramo Hernández, presidente de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [citado 22 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.seth.es/index.php/noticias/noticias/noticias-de-la-seth/1588-coagulacion-dimero-d-y-covid-19.html>
5. Municio C, Dominguez-Soto Á, Fuentelsaz-Romero S, Lamana A, Montes N, Cuevas VD, *et al*. Methotrexate limits inflammation through an A20-dependent cross-tolerance mechanism. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):752-9