

RITAC



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

Dr. Mauricio Esteban Gauna – Dr. Juan Luis Bernava



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

Dr. Mauricio Esteban Gauna – Dr. Juan Luis Bernava

La aparición repentina del 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, explicaremos la fisiopatología de la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC) como hemos decidido llamarla. 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 OMS, proponemos usar fármacos eficaces, seguros, disponibles y lo más económicos que sea posible.

Fisiopatología de la RITAC

¿Por qué decimos Inmune?

Durante los meses de febrero/marzo 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 Macrofágica (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.

En la fisiopatología del SAM se observa:

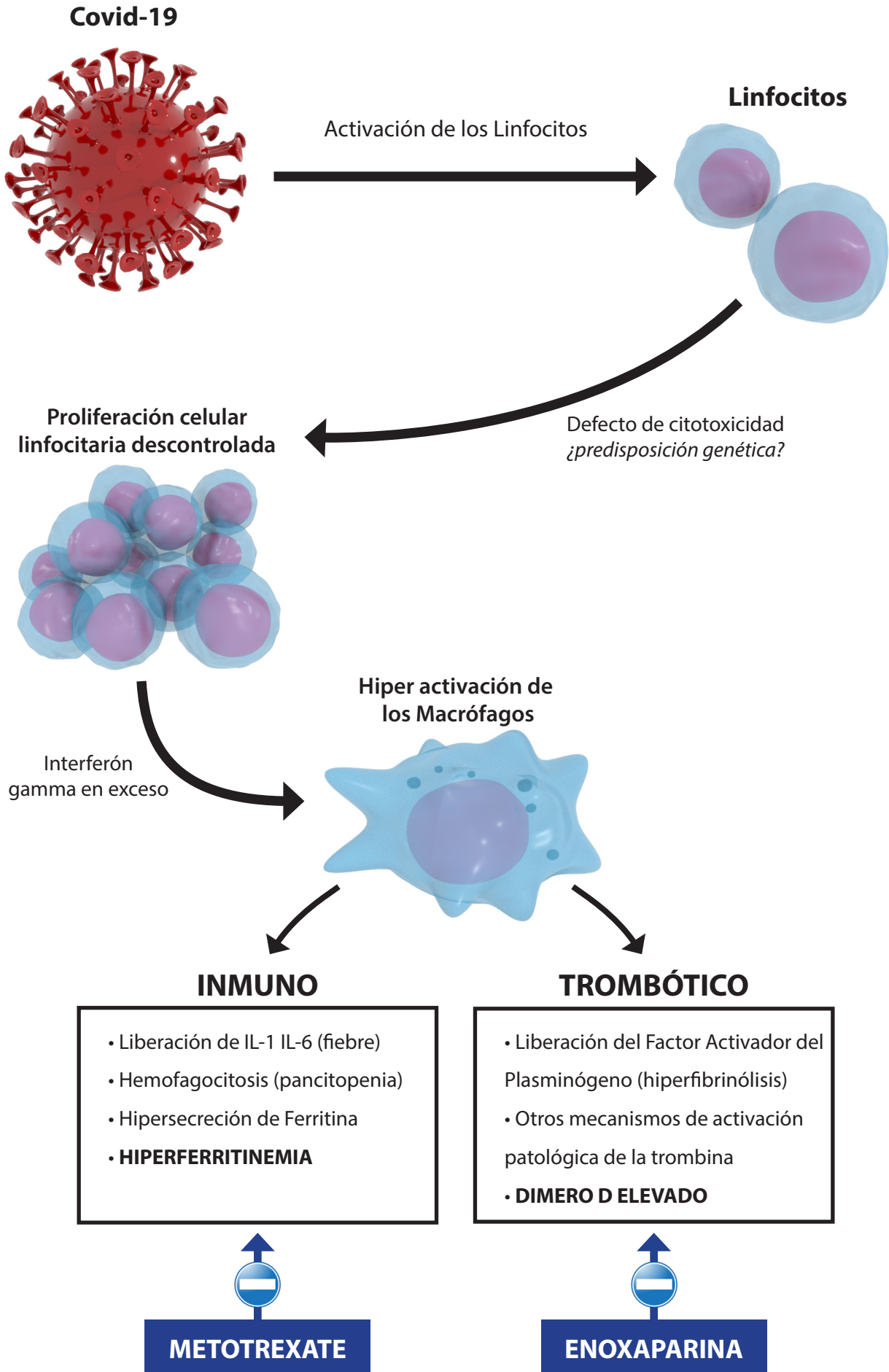
- Proliferación incontrolada de las células T.
- Activación excesiva de los macrófagos.
- Hipersecreción de citocinas proinflamatorias, interleucina (IL) IL-1 β , IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral α (TNF α). (1)

Todas estas alteraciones fueron descritas por nuestros colegas en muchos pacientes con formas graves de infecciones con Covid-19, por lo cual entendemos 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. Sugiriendo su medición en todos los pacientes correspondientes al escenario 2 propuesto por el Ministerio de Salud.

¿Por qué trombótica?

Acompañando a la respuesta macrofágica descontrolada, se encuentra en estos pacientes una activación patológica de la trombina, observándose **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 **DIMERO D elevado**. (4) Por lo cual sugerimos su medición en todos los pacientes correspondientes al escenario 2 propuesto por el Ministerio de Salud.

Fisiopatología de la RITAC



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: > 1.000 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, se le administre Metotrexate + Heparina de Bajo Peso Molecular con el objetivo de frenar la respuesta inmuno trombótica asociada al Covid-19, disminuyendo de ésta forma la morbimortalidad de esta enfermedad.

Justificación de los fármacos elegidos

Metotrexate:

- 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.
- 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. (2)
- Se demostró la determinación de la capacidad de MTX **de limitar la respuesta pro-inflamatoria de macrófagos** disminuyendo la liberación de interleucinas y FNT. (3)

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 pueden evitarse o disminuirse los fenómenos trombóticos antes mencionados que hubiesen agravado el cuadro del paciente.

Dosis recomendadas:

Metotrexate (MTX): dosis 1 mg/kg intramuscular administrados a días alternos (1 3 5 7). Acompañar este tratamiento con ácido fólico y controles hematológicos y hepáticos habituales. Si existiese alguna situación que impida la administración de MTX puede utilizarse Corticoides a dosis altas como alternativa (1-2 mg/kg/día de Prednisona o sus equivalencias)

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

Autores:

Prof. Dr. Mauricio Esteban Gauna. Médico Farmacólogo Mat 12.614 UNR
doctorgauna@hotmail.com

Dr. Juan Luis Bernava. Médico Cirujano Mat 20.157 UNR
juanbernava@hotmail.com

Referencias: 1. www.thelancet.com vol 395 March 28, 2000 • 2. C. Goicoechea García / Reumatol Clin Supl. 2016;11(1):3-7 • 3. Methotrexate limits inflammation through an A20-dependent cross-tolerance mechanism. Dominguez-Soto Á, Municio C, Fuentelsaz-Romero S, Lamana A, Montes N, Cuevas VD, Campos RG, Pablos JL, González-Álvaro I, Puig-Kröger A. Ann Rheum Dis. 2018 Feb. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212537. • 4. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. <https://www.seth.es/index.php/noticias/noticias/noticias-de-la-seth/1588-coagulacion-dimero-d-y-covid-19.html> • 5. Pautas del Ministerio de Salud de la República Argentina (marzo 2020)

Diseño Editorial e Ilustraciones: Bonamí Estudio Creativo.

Escenario	Recomendación
<p>1</p> <p>Neumonía grave en paciente definido como caso sospechoso o confirmado de COVID-19, incluye neumonía + cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia respiratoria: >30/min • Saturación de O₂<93% (aire ambiente) • Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica • Incremento de los infiltrados >50% en 24-48hs • Deterioro del sensorio • Inestabilidad hemodinámica • CURB-65 ≥ 2 puntos • Requerimiento de unidad cerrada 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamiento de sostén + 2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía grave + 3) LPV/r 400/100mg cada 12 horas (si no tolera vía oral: LPV/r 80/20mg/ml 5 ml cada 12 horas por SNG) por 10 días. +/- 4) HCQ (dosis de carga: 400 mg c/12 horas en primeras 24 horas, mantenimiento: 200 mg c/12 horas) por 10 días. <p><i>En caso de contraindicación para uso de HCQ, emplear LPV/r solo. Evaluar interacciones medicamentosas</i></p>
<p>2</p> <div style="border: 1px solid black; background-color: yellow; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 10px;"> Buscar Criterios de RITAC en este grupo </div> <p>Neumonía sin criterios de gravedad en paciente confirmado de COVID-19 y con algunas de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor o igual a 60 años • Diabetes. • Enfermedad cardiovascular. • Enfermedad renal crónica. • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. • Enfermedades estructurales del pulmón • Inmunocompromiso. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamiento de sostén + 2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía + 3) HCQ (dosis de carga: 800 mg c/12 horas en primeras 24 horas, mantenimiento: 400 mg c/12 horas) por 10 días ó 4) LPV/r 400/100mg cada 12 horas (si no tolera vía oral: LPV/r 80/20mg/ml 5 ml cada 12 horas por SNG) por 10 días. <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>3</p> <p>Neumonía sin criterios de gravedad establecidos en el escenario 2.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamiento sintomático + 2) Tratamiento antimicrobiano habitual de neumonía
<p>4</p> <p>Formas leves con radiografía normal con o sin comorbilidades</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamiento sintomático