



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  

¹ Profesor de Clínica Médica y Farmacología. Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe, Argentina.

² 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

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

RITAC: Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19

SAM: síndrome de activación macrofágica

TNF α : siglas en inglés de factor de necrosis tumoral α

MTX: metotrexate

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

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

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.

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 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 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 exagerada², por lo que sugerimos su medición en todos los pacientes correspondientes al escenario 2 propuesto por el Ministerio de Salud de Argentina (**Tabla**)³.

¿Por qué trombótica?

Acompañando a la respuesta macrófaga descontrolada

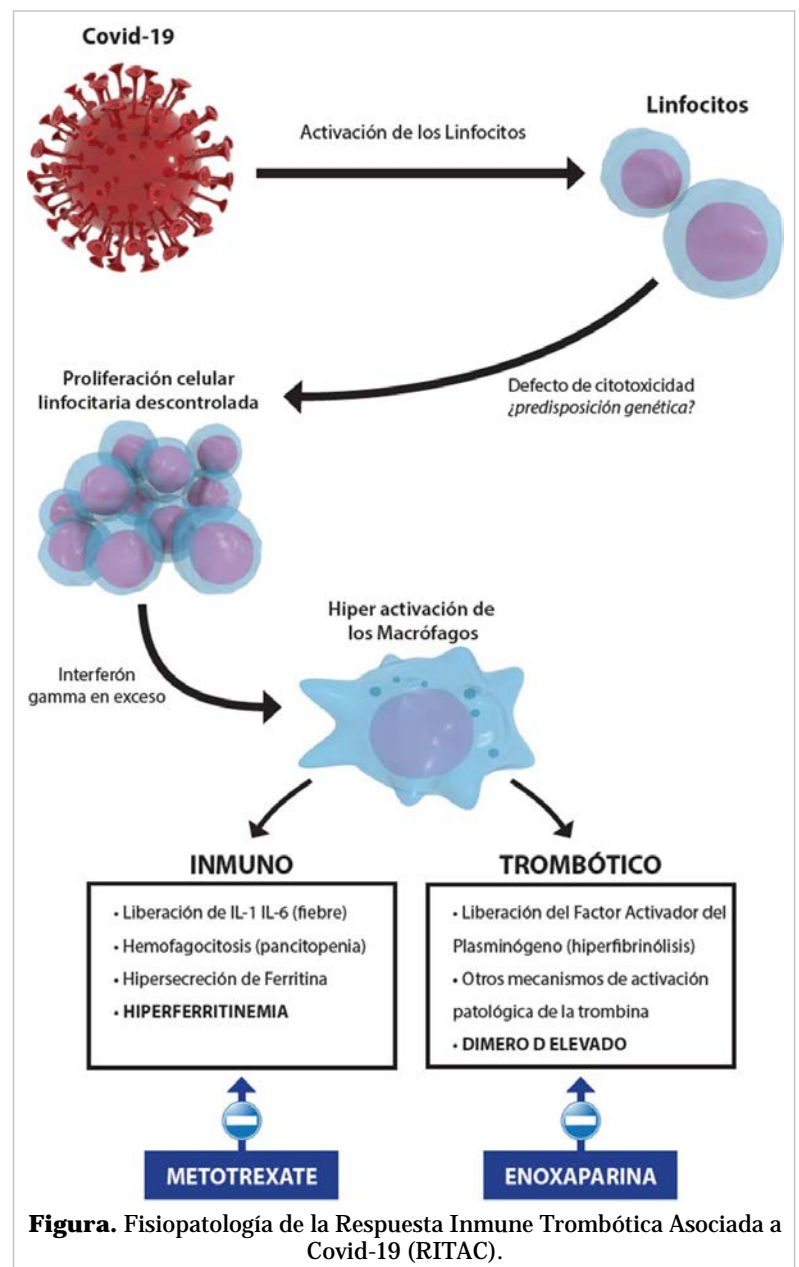


Figura. Fisiopatología de la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC).

Tabla. Recomendaciones del Ministerio de Salud de Argentina³ para el tratamiento de pacientes en los diferentes escenarios de la COVID-19.

Escenario	Recomendación
<p>1. Neumonía grave en paciente definido como caso sospechoso o confirmado de COVID-19, incluye neumonía más cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia respiratoria > 30 por minuto • Saturación de O₂ < 93% (aire ambiente) • Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica • Incremento de los infiltrados > 50% en 24-48 horas • 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 400/100 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 +/- 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. 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 ≥ 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, ● 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 <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>Buscar criterios de RITAC en este grupo</p>	
<p>3. 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. Formas leves con radiografía normal con o sin comorbilidades</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamiento sintomático

CURB-65, escala de predicción de mortalidad para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad; HCQ, hidroxiquina; 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 elevado⁴. Por lo cual sugerimos su medición en todos los pacientes correspondientes al escenario 2 propuesto por el Ministerio de Salud (**Tabla**)³.

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 país³, 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^{2,5}.
- 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 inflamatorias².
- Se demostró la capacidad de MTX de limitar la respuesta pro-inflamatoria de macrófagos al disminuir la liberación de interleucinas y TNF α ⁵.

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

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

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

Mauricio Esteban Gauna, MD; and Juan Luis Bernava  , MD

¹ Professor of Clinical Medicine and Pharmacology. Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe, Argentina.

² Medical Doctor graduated from Universidad Nacional de Rosario, Surgeon graduated from Hospital Centenario de Rosario, Argentina.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: March 23, 2020

Accepted: March 31, 2020

Keywords: COVID-19, Immunity, Macrophage activation, Thrombosis, Treatment
Palabras clave: COVID-19, Inmunidad, Activación de macrófagos, Trombosis, Tratamiento

Competing interests

The authors declare no competing interests

Editor's Note

This work is part of a research project waiting for the approval to be tested in Argentina. On the other hand, in Brazil there is a trial with methotrexate, with no published results so far.

Abbreviation

MAS: macrophage activation syndrome

MTX: methotrexate

RITAC: abbreviation in Spanish of Thrombotic Immune Response Associated to COVID-19

TNF α : tumor necrosis factor α

The sudden emergence of COVID-19, with its ability of becoming a pandemic in such a few weeks, has challenged not only the health care systems but also many former concepts of medicine. This has forced us to act as quick as possible, not only to try to stop the progress of infections, but also to develop acting protocols which can reduce mortality.

Our colleagues from Spain and Italy were not warned about the situation they were about to face, but along these weeks, they have been passing to us their experiences, with their ups and downs, but always with the objective of preventing us from suffering the same they have. In Argentina, we had the blessing of a quick implementation of the compulsory quarantine and the possibility of preparing the health care system in the best possible way. Some of us could even sit to quietly read and analyze the information that our colleagues were sending us from the battlefield in Europe.

The following protocol is aimed to decrease the need of using mechanical ventilators as well as to reduce the mortality in the seriously ill patients. Below we explain the pathophysiology of the Thrombotic Immune Response Associated to COVID-19 (RITAC, by its abbreviation in Spanish),

 JL Bernava
CGK, Maipú 1065, S2000 Rosario,
Santa Fe, Argentina.
E-mail address
juanbernava@hotmail.com

as we have decided to call it (**Figure**). When this pandemic ends, we will have the necessary time to gather and analyze the information that we will continue receiving in the next weeks.

The usage of antiviral nucleotide analogues drugs like the remdesivir, or monoclonal antibodies anti IL-6, like the tocilizumab, will be difficult due to their high price and the supply shortage. Knowing the essential medicines' characteristics of the World Health Organization (WHO), we suggest using effective, safe and available drugs as well as the cheapest possible.

PATHOPHYSIOLOGY OF THE RITAC

Why do we say immune?

During February and March 2020, it could be observed that the patients infected with COVID-19, who quickly worsen, presented clinical and laboratory data compatible with the macrophage activation syndrome (MAS). Many of these patients were young or young adults apparently healthy; nevertheless, they had a fatal outcome. This situation cannot be explained by a state of immunodeficiency, on the contrary, they seem to have had an exaggerated immune response being responsible for that end (**Video in external supplementary material**, property of the authors).

In the pathophysiology of the MAS are observed (**Figure**):

- Uncontrolled proliferation of the T cells.
- Excessive macrophage activation.
- Hypersecretion of proinflammatory cytokines, interleukin (IL) IL-1 β , IL-6, interferon and tumor necrosis factor α (TNF α)¹.

All these alterations in many patients affected by severe forms of infection with COVID-19 were described by our colleagues, that is why we think that an early diagnosis is essential to reduce mortality. Among the laboratory parameters we consider the hyperferritinemia as the best indicator of the presence of

this exaggerated immune response², that is why we propose to measure it in all patients corresponding to the scenario N^o 2 established by the Ministry of Health of Argentina (**Table**)³.

Why thrombotic?

In these patients we find, accompanying the uncontrolled macrophagic response, a pathological activation of thrombin; therefore, multiple thrombotic events are observed, which go from peripheral ischemia, pulmonary thromboembolism, to dissemi-

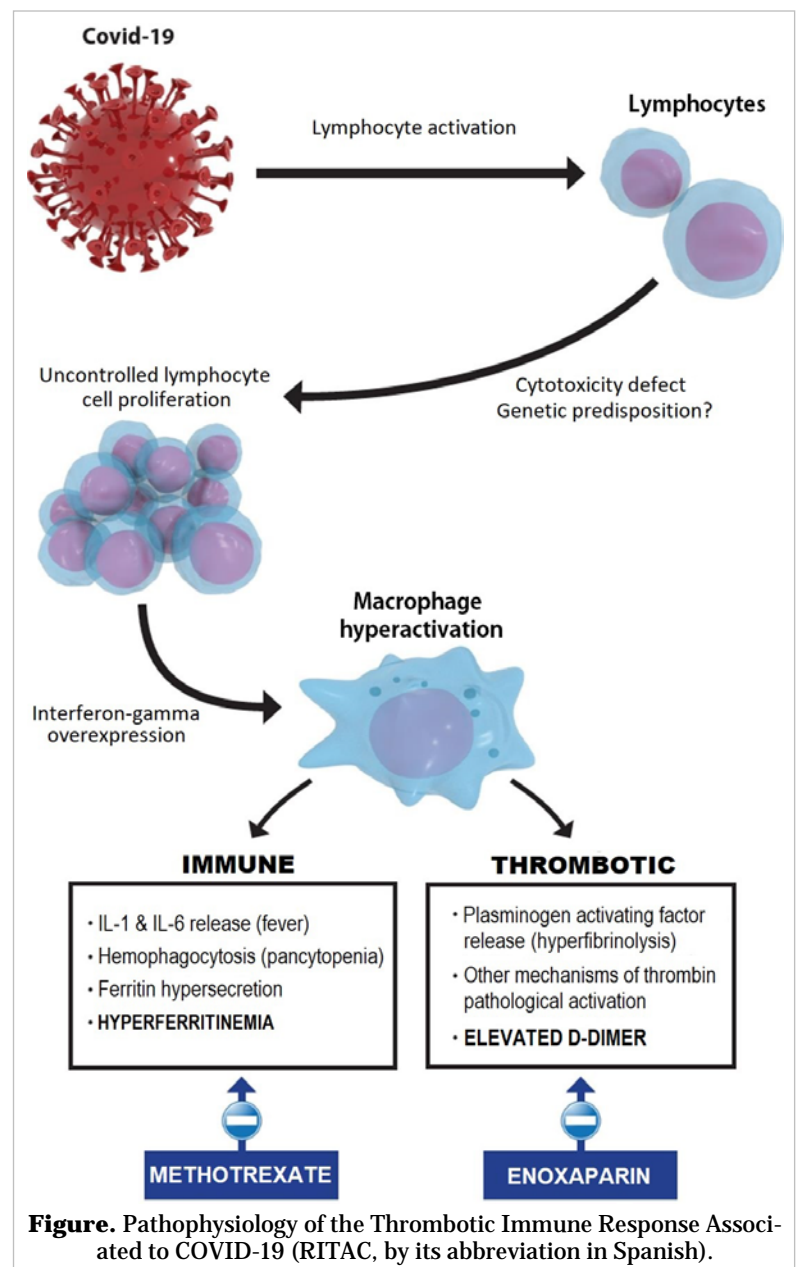


Table. Recommendations from the Ministry of Health of Argentina³ for the treatment of patients in the different scenarios of COVID-19.

Scenario	Recommendation
<p>1. Severe pneumonia in a patient defined as a suspect or confirmed case of COVID-19; it includes pneumonia plus any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Breathing rate > 30 per minute O₂ saturation < 93% (room air) Requirement of mechanical ventilation support Increase in the infiltrates > 50% in the next 24 to 48 hours Deterioration of the sensory Hemodynamic instability CURB-65 > 2 points Requirement for closed unit 	<ol style="list-style-type: none"> Support treatment + Regular antimicrobial treatment for the severe pneumonia + LPV/r 400/100 mg every 12 hours (if oral administration is not well tolerated: LPV/r 80/20 mg/ml, 5 ml every 12 hours through NG tube during 10 days +/- HCQ (loading dose: 400 mg every 12 hours during the first 24 hours, sustained: 200 mg every 12 hours) during 10 days <p><i>In case of contraindication for HCQ use only LPV/r. Evaluate drug interactions.</i></p>
<p>2. Pneumonia without severeness criteria in patients confirmed with COVID-19 and presenting some of the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> Age ≥ 60 years old Diabetes Cardiovascular disease Chronic kidney disease Chronic obstructive pulmonary disease Structural lung diseases Immunocompromise 	<ol style="list-style-type: none"> Support treatment + Regular antimicrobial treatment for pneumonia + HCQ (loading dose: 800 mg every 12 hours during the first 24 hours, sustained: 400 mg every 12 hours) during 10 days, OR LPV/r 400/100 mg every 12 hours (if oral administration is not well tolerated: LPV/r 80/20 mg/ml, 5 ml every 12 hours through NG tube during 10 days <p><i>The choice of HCQ or LPV/r should be made based on the availability and the individual assessment of the case (including comorbidities and interactions).</i></p>
<div style="border: 2px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>Look for RITAC criteria in this group</p> </div>	
<p>3. Pneumonia without criteria of severeness established in the scenario N° 2</p>	<ol style="list-style-type: none"> Symptomatic treatment + Regular antimicrobial treatment for pneumonia
<p>4. Mild forms with normal chest X-ray with or without comorbidities</p>	<ol style="list-style-type: none"> Symptomatic treatment

CURB-65, scale for prediction of mortality in patients with community-acquired pneumonia; HCQ, hydroxychloroquine; LPV/r, Lopinavir/ritonavir; NG tube, nasogastric tube; RITAC, abbreviation in Spanish of Thrombotic Immune Response Associated to COVID-19.

nated intravascular coagulation (DIC). These complications were the cause of death in many of these patients. The most appropriate laboratory parameter to recognize this thrombophilic estate are the high levels of D-dimer⁴. That is why we propose to measure it in all patients corresponding to the scenario N° 2, established by the Ministry of Health (**Table**)³.

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR RITAC

Patients with confirmed COVID-19 infection with res-

piratory symptoms presenting one or more of the following criteria:

- D-dimer > 1000 ng/mL
- Ferritin > 500 ng/mL
- Dyspnea of rapid progression
- Refractory hypoxemia
- Thrombotic phenomena
- Shock

We recommend that, these patients with RITAC criteria, together with the rest of the treatment proposed by the health authorities of our country,

should also be given methotrexate + low-molecular-weight heparin with the aim of stopping the associated immune-thrombotic response to the COVID-19, in order to reduce in this way, the mortality of this disease.

JUSTIFICATION OF THE CHOSEN DRUGS

Methotrexate (MTX)

- Patients with diagnosis criteria of TIRAC will quickly worsen. Faced with the impossibility of using monoclonal antibodies due to their high price, we think the methotrexate is an excellent alternative due to its effectiveness, availability, low price and the wide experience using it in the rheumatoid arthritis^{2,5}.
- At low doses, it blocks the JAK/STAT pathway. This intracellular pathway is actively involved in the information transduction generated by diverse cytokines and controls immune and inflammatory responses².
- The MTX's capacity of limiting the pro-inflammatory response of macrophages was proven when the release of interleukins and TNF α was reduced⁵.

Low-molecular-weight heparin (LMWH)

It increases the activity of the antithrombin III, thus, blocking the pathological activation of the thrombin. In this way we can avoid or reduce the above-mentioned thrombotic phenomena that would have worsen the patients' state.

RECOMMENDED DOSES

- Methotrexate (MTX): 1 mg/kg intramuscular dose administered every other day (1, 3, 5, 7). Accompanying this treatment with folic acid and regular hematological and hepatic controls. If there was any situation preventing the MTX administration,

corticoids at high doses can be used (1-2 mg/kg/day of prednisone or its equivalent).

- LMWH: 100 UI/kg of enoxaparin subcutaneously administered every 24 hours until the patient is recovered, or alternatively, the LMWH available at the moment can be used.

REFERENCES

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 [cited 22 Mar 2020]. Available at: <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 [cited 22 Mar 2020]. Available at: <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.