



CLINICAL INSIGHTS FOR HEPATOLOGY AND LIVER TRANSPLANT PROVIDERS DURING THE COVID-19 PANDEMIC. AASLD – 23 Marzo 2020

INFORMACIÓN CLÍNICA PARA MIEMBROS DE EQUIPOS DE SALUD QUE ATIENDEN PACIENTES CON ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, se está extendiendo rápidamente en todo el mundo.¹ Los hospitales y proveedores de atención médica en los Estados Unidos se están preparando para un previsible aumento de los pacientes críticos, pero pocos están totalmente equipados para manejar esta nueva enfermedad. Sin embargo, todos debemos hacer nuestra parte para instruir y aconsejar a nuestros pacientes así como preparar nuestras clínicas y hospitales para enfrentar los drásticos cambios necesarios para mitigar la propagación del SARS-CoV-2 o corremos el riesgo de ver superada la capacidad de nuestro sistema sanitario.² Además, debemos seguir gestionando la atención de nuestros pacientes con enfermedad hepática y nuestros receptores de trasplante de hígado, donde surgirán problemas logísticos y farmacológicos únicos. Debido a la cantidad extraordinaria de datos que emergen rápidamente sobre COVID-19, es difícil para cualquier clínico mantenerse al tanto de toda la información pertinente. La intención de este documento es informar sobre los datos disponibles respecto del COVID-19, y cómo esta enfermedad puede afectar a los hepatólogos y a otros miembros de equipos de salud responsables de pacientes con enfermedades del hígado y a sus pacientes. Nuestro objetivo es proporcionar una guía básica para el desarrollo de recomendaciones clínicas y políticas, para mitigar el impacto de la pandemia de COVID-19 en pacientes con enfermedades hepáticas y el equipo de salud a su cargo.

Justificación

Las experiencias de China, Italia y la evolución de la situación europea en respuesta a la pandemia por COVID-19, permiten anticipar lo que se debería esperar que ocurra en Estados Unidos en las próximas 3 a 4 semanas. Los hepatólogos y los programas de trasplante de hígado, pueden ayudar a sus pacientes, programas, hospitales y comunidades locales (y por lo tanto el país) mediante la implementación inmediata de políticas de contención y mitigación que limiten las visitas no esenciales de pacientes y visitantes a clínicas y hospitales. La información disponible en la actualidad sugiere que los pacientes > 60 años, pacientes con cirrosis, aquellos con hepatitis autoinmune en tratamiento con inmunosupresores, y pacientes pre y post trasplante con inmunosupresores pueden estar entre los pacientes con mayor riesgo de padecer una enfermedad grave si se infectan con el virus SARS-CoV-2. Teniendo en cuenta que el SARS-CoV-2 puede transmitirse desde individuos asintomáticos, incluidos los niños, así como, puede detectarse en las heces después de la eliminación viral del tracto respiratorio,⁵ estas recomendaciones han sido generadas para proteger a nuestros pacientes,

comunidades y trabajadores de la salud. Datos de China, Italia y España, con informes de Italia, indican que hasta el 20% de los trabajadores de la salud pueden infectarse⁴. Si no contenemos la propagación del SARS-CoV-2 rápidamente, la capacidad de nuestro sistema de salud se verá desbordada, superando la disponibilidad de camas, ventiladores y personal de la salud.

I.- Efectos del SARS-CoV-2 en el hígado y evaluación de pacientes COVID-19 con elevación de las enzimas hepáticas

Lo que sabemos

- La incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en pacientes hospitalizados con COVID-19 (principalmente AST y ALT, y bilirrubina ligeramente elevada) varía de 14% a 53%.^{1,6-10}
 - o La lesión hepática ocurre con mayor frecuencia en casos más graves de COVID-19 que en casos leves¹⁰.
 - o La lesión hepática en casos leves de COVID-19 suele ser transitoria y no requiere un tratamiento específico.¹⁰
- La hipoalbuminemia, al ingreso hospitalario, es un marcador de gravedad de COVID-19.^{9,11}
- El SARS-CoV-2 se une a las células diana a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (al igual que SARS-CoV, responsable del SARS en 2003-2004).⁷
 - o Debido a la presencia de abundante ACE2 en el hígado y el epitelio biliar, el objetivo es blanco potencial de infección.⁷
- Las enzimas hepáticas elevadas pueden reflejar un efecto citopático directo inducido por el virus y / o un daño inmuno-mediado vinculado a la respuesta inflamatoria asociada a la infección.¹²
- Los agentes terapéuticos utilizados para controlar COVID-19 pueden ser hepatotóxicos. Éstos incluyen a las estatinas, y al remdesivir y tocilizumab.
- Los pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente aquellos con enfermedad asociada a la infección por virus de la hepatitis B y / o C, pueden ser más susceptibles al daño hepático por SARS-CoV-2, como fue el caso con SARS-CoV, pero los datos disponibles al respecto son aún insuficientes.⁹
- Se desconoce si la infección por SARS-CoV-2 exacerba la colestasis en aquellos pacientes con enfermedades hepáticas colestáticas como colangitis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP) o con cirrosis subyacente.¹⁰
- Se han descrito casos raros de lesión hepática aguda grave en pacientes con COVID-19.⁹
- Será difícil diferenciar si los aumentos en las enzimas hepáticas en el contexto de COVID-19 se deben a la infección por el SARS-CoV2, sus complicaciones o a un daño hepático inducido por fármacos^{10,13}.
- En receptores de trasplante de hígado o pacientes con hepatitis autoinmune en tratamiento con inmunosupresores, en el contexto de COVID-19 en curso, la ocurrencia de un rechazo celular agudo o una

reactivación de la enfermedad (“flare”), respectivamente no debe presumirse *a priori*.

Recomendaciones

- Se debe realizar pruebas serológicas para pesquisa de infección por los virus de la hepatitis B y C, cuando se evalúan pacientes con COVID-19 y elevación de niveles séricos de enzimas hepáticas.
- Para limitar el transporte innecesario de pacientes con COVID-19, los estudios de ultrasonido u otras imágenes avanzadas (p. ej., MRI / MRCP) debe evitarse, a menos que exista una sospecha clínica de obstrucción biliar, colangitis o trombosis venosa.
- La presencia de alteración de las enzimas hepáticas no debe ser una contraindicación para el uso de terapias en investigación o fuera de indicación para COVID-19 (por ejemplo, remdesivir, tocilizumab, cloroquina, hidroxicloroquina, estatinas).
- Se debe realizar un monitoreo regular de los exámenes de laboratorio hepático en todos los pacientes con COVID-19, particularmente aquellos tratados con remdesivir o tocilizumab, independientemente de los valores de referencia.
- En el contexto de ensayos clínicos de agentes para tratar COVID-19, se recomienda seguir las pautas específicas de los protocolos de cada estudio y / o de la FDA respecto de controlar los exámenes de laboratorio hepático, y suspender el fármaco investigacional.

II.- Pacientes ambulatorios estables con enfermedad hepática o carcinoma hepatocelular

Lo que sabemos

- Tanto los pacientes inmunocompetentes como los inmunosuprimidos pueden contribuir a la propagación del SARS-CoV-2 incluso si son asintomáticos.
- Los niños tienen menos probabilidades de enfermarse por la infección por SARS-CoV-2, pero aún pueden contribuir a la propagación del virus.¹⁴
 - o El COVID-19 grave o crítico es infrecuente en los niños (afecta en gran medida a niños <5 años) y está asociado con aumento mínimo o nulo en ALT o AST.¹⁴
- Se desconoce si los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) tienen un mayor riesgo de COVID-19 grave. Sin embargo, una serie de casos recientemente publicada reportó una asociación entre la ocurrencia de formas graves de COVID-19 y otros tipos de cáncer (no hepáticos)¹⁵.

Recomendaciones

Ambulatorios

- Limitar al máximo las visitas ambulatorias solo a pacientes que deben ser atendidos en persona, incluso en áreas sin propagación significativa de la comunidad COVID-19.
 - o Considere ver en persona solo pacientes adultos y pediátricos nuevos con problemas urgentes y enfermedad hepática clínicamente significativa (por ejemplo, ictericia, elevación de ALT o AST > 500 U / L o

inicio reciente de descompensación hepática).

o Escalone los horarios de llegada de los pacientes y, si es posible, disponga su ingreso inmediato a la sala de para evitar que los pacientes se congreguen en el área de espera. Si los pacientes o cuidadores están en el área de espera, se debe practicar el distanciamiento y la decontaminación apropiada del área de espera.

o Limite el número de familiares / amigos que acompañan a los pacientes a sus visitas. Haga que estas personas esperen fuera de la clínica a menos que se requiera su presencia para la toma de decisiones clínicas. Permita que los cuidadores críticos participen en la visita por teléfono o video si es posible.

o Considere seriamente las visitas telefónicas o la telemedicina como apropiadas y disponibles para reemplazar las visitas en persona

- Indague en todos los pacientes sobre síntomas de COVID-19 o exposición reciente a la infección (es decir, fiebre, tos, contacto con pacientes conocidos de COVID-19, antecedentes de viajes recientes) antes de ingresar al espacio clínico (por ejemplo, llamada telefónica 24 horas antes de la visita programada), y nuevamente al momento de registrarse o al ingresar a la clínica.

- Verifique la temperatura de cada paciente cuando lleguen a la clínica o al mostrador de registro.

- o Los pacientes con fiebre ($> 100^{\circ} \text{F}$, $> 37,7^{\circ}\text{C}$) deben ser referidos según el protocolo del hospital respectivo para pacientes sintomáticos.

- Considere evaluar a los pacientes con síntomas de COVID-19 en una clínica ambulatoria o en un sitio establecido para este propósito. Debe priorizarse en ese sitio, el equipo de protección personal (EPP). Los pacientes con síntomas de COVID-19 no deben ser evaluados en la clínica de hepatología / trasplante de hígado.⁴

- Siga las recomendaciones del Centro de control de Enfermedades, CDC por sus siglas en inglés) para limpiar y desinfectar habitaciones o áreas visitadas por personas con COVID-19 sospechoso o confirmado.

Pacientes con carcinoma hepatocelular.

- Considere la posibilidad de revisar imágenes de los pacientes de reciente referencia (interconsultas) con el equipo de tumores hepático o con radiólogos expertos, antes de programar una visita en persona.

- o Considere las visitas virtuales para discutir el diagnóstico y el manejo del CHC y otros tumores hepáticos.

- Continuar con las imágenes de vigilancia habituales en pacientes con HCC, si es posible. Idealmente, estos pacientes no deberían esperar hasta que la pandemia disminuya para realizarse las imágenes, porque se desconoce la duración potencial de la misma. Según las circunstancias del paciente y del centro, es razonable un retraso arbitrario de 2 meses.

- Continúe con los tratamientos de CHC en lugar de retrasarlos debido a la pandemia.

III.- Pacientes con cirrosis descompensada, evaluaciones de trasplante de hígado y pacientes en lista de espera de trasplante de hígado

Lo que sabemos

- La información sobre los efectos de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad hepática crónica, es limitada.
- Actualmente no hay datos claros sobre los efectos de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cirrosis descompensada o en espera de trasplante de hígado.
- Casi todas las “*Organizaciones de Procura de Órganos*” (OPO) ahora realizan pruebas de ARN del SARS-CoV-2 y procederán con donantes negativos; sin embargo, la capacidad de evaluar a los receptores poco antes de proceder con el trasplante puede ser limitada.

Recomendaciones

Manejo ambulatorio

- Limite el número de pacientes que acuden a la clínica para evaluaciones de trasplante.
 - o Considere evaluar solo pacientes con CHC o aquellos pacientes con enfermedad grave y puntajes altos de MELD que puedan beneficiarse de la inclusión inmediata de trasplante de hígado.
- Desarrolle una política para decidir qué pacientes incluidos en la lista deben ser vistos en persona.
- Considere alternativas de telemedicina.
- Obtenga laboratorios e imágenes solo cuando sea clínicamente necesario.
 - o No se debe pedir a los pacientes que actualicen los laboratorios simplemente para actualizar su puntaje MELD (ver los cambios recientes en la política OPTN).
- Asegúrese que los pacientes tengan recetas disponibles para medicamentos esenciales. Proporcione recetas para suministros de 90 días en lugar de suministros para 30 días. Muchas compañías de seguros están renunciando a los límites de recarga anticipada de medicamentos.
- Considere indicar a los pacientes que eviten asistir a reuniones de apoyo de recuperación comunitaria, como Alcohólicos Anónimos, y proporcionen recursos telefónicos o en línea alternativos.
- Aconsejar a los pacientes que no viajen durante la pandemia de COVID-19.

Educación a los pacientes sobre trasplante y consultas

- Lleve a cabo educación sobre trasplantes de pacientes y trabajo social, dietista y consultas financieras por videoconferencia, telemedicina o teléfono siempre que sea posible.
- Evite la presencia de múltiples pacientes en una sola habitación al planificar actividades de educación del paciente.
- Considere desarrollar sesiones educativas basadas en Internet para pacientes y familiares las que puede implementarse en las computadoras de la habitación o en el hogar antes del paciente evaluación.

Manejo de pacientes hospitalizados

- Evite el ingreso directo al hospital para pacientes con fiebre y síntomas respiratorios, particularmente el ingreso a una unidad de trasplante.
- En los pacientes con enfermedad hepática crónica, que presentan encefalopatía *de novo*, considerar descartar

COVID-19.

- Evaluar a todos los niños con elevación de AST o ALT, enfermedades hepáticas subyacentes e infecciones coexistentes, debido a que la infección por COVID-19 no se asocia comúnmente con elevación de las enzimas hepáticas en niños.¹⁴
- Tener un umbral bajo para el manejo agresivo de las vías respiratorias en pacientes con enfermedad hepática y COVID-19 con enfermedades pulmonares subyacentes, tales como hidrotórax hepático, hipertensión portopulmonar o síndrome hepatopulmonar.

Asignación de órganos

- Desarrolle una política para tratar las ofertas de donantes de órganos fallecidos.
 - o Considere la edad del receptor y las comorbilidades antes de la aceptación del órgano.
 - o Confirme con el personal del hospital la disponibilidad de camas de UCI, ventiladores, EPP y un suministro adecuado de productos sanguíneos.
- Examine a los posibles receptores con una oferta aceptable de órganos para detectar los síntomas de COVID-19 antes de que los llamen a su casa para un trasplante.
- Cuando esté disponible una oferta de órganos, llame a los posibles receptores de trasplantes lo más cerca posible de la cirugía para minimizar la exposición al ambiente hospitalario.
- Considere la posibilidad de realizar pruebas de SARS-CoV-2 a receptores y donantes antes del trasplante, si hay pruebas disponibles.
 - o Considere el riesgo de falsos negativos y el tiempo de respuesta de prueba en su área.
 - o Los hisopados nasales son más sensibles (63%) que los faríngeos (32%), mientras que las muestras de líquido de lavado broncoalveolar son las más sensibles (93%).¹⁶ Las muestras de prueba de varios sitios, pueden mejorar la sensibilidad y reducir los resultados falsos negativos.
 - o Revise la mayor cantidad posible de antecedentes de donantes, como fiebre, síntomas respiratorios y hallazgos radiográficos.
- Considere tener a los receptores de trasplante de segunda llamada, en espera en casa, o lejos del centro de trasplante.
- Considere suspender los programas de trasplante de hígado de donantes vivos durante la pandemia, excepto para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática aguda.¹⁷

IV.- Trasplante de hígado, utilización de recursos y consideraciones éticas

Lo que sabemos

- La utilización de recursos y las consideraciones éticas están inherentemente ligadas al trasplante de hígado. Esta es un área crítica y desafiante para la cual los protocolos y políticas deben ser cuidadosamente considerados y desarrollados. No existe una política general que pueda o deba aplicarse a cada centro de trasplante; estos temas deberán ser discutidos y desarrollados localmente.

- Aunque los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) recomiendan limitar todas las cirugías y procedimientos planificados no esenciales hasta nuevo aviso, excluyen específicamente la cirugía de trasplante de esta recomendación.
- Las personas que dan positivo por SARS-CoV-2 no son médicamente elegibles para la donación de órganos.

Recomendaciones

- Considere la utilización de recursos, incluidas camas de UCI, ventiladores y suministro de productos sanguíneos (especialmente plaquetas y glóbulos rojos específicos de cada tipo sanguíneo) en la decisión de proceder con el trasplante de hígado.
- Considere notificar a los pacientes que la pandemia de COVID-19 puede afectar su tiempo de espera en la lista de trasplantes.
- Examine a los posibles donantes para detectar la exposición y los síntomas clínicos compatibles con COVID-19.¹⁷
- Haga una selección de los donantes para detectar los síntomas de COVID-19 independientemente de los resultados de la prueba de COVID-19.
- Consulte las últimas actualizaciones relacionadas con los cambios de política OPTN relacionados con COVID-19.

Temas desafiantes en trasplante hepático durante la pandemia de COVID-19

- ¿Deberemos decidir quién necesita más los recursos limitados? Es decir, ¿elegir entre pacientes con COVID-19 y pacientes con necesidad urgente de trasplante de hígado? Es imposible sopesar el valor de la vida de un paciente con COVID-19 respecto de la de un paciente que necesita un hígado urgentemente. No debemos agravar la pandemia arriesgando la vida de los pacientes que necesitan un trasplante de hígado y nuestro objetivo debe ser asegurar que la cama de la UCI esté disponible para cada paciente que lo requiera.
- Un argumento que se ha presentado para justificar el aplazamiento de algunos trasplantes es la preocupación sobre la instauración de un tratamiento inmunosupresor durante la pandemia de COVID-19. Sin embargo, es posible que los pacientes inmunosuprimidos no tengan mayor riesgo de padecer cuadros graves de COVID-19¹⁸. Sin embargo, una vez infectados, los pacientes inmunodeprimidos exhiben títulos virales más altos y pueden ser más contagiosos que las personas inmunocompetentes.¹⁷
- El Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, CMS ha aclarado que los trasplantes entran en el Nivel 3b y no deben posponerse.
- ¿Habrà un momento en el que necesitemos racionar quién recibirá un trasplante de hígado? Si es así, es posible que se deba priorizar a los pacientes que tienen más probabilidades de morir en la lista de espera y diferir aquellos que pueden esperar más tiempo.
- Es probable que estos problemas surjan en muchos programas de trasplante y predominantemente en centros con mayores limitaciones de camas de UCI, ventiladores y productos sanguíneos. Cada programa necesitará establecer su capacidad institucional para realizar trasplantes de hígado y un proceso para determinar si proceder o no cuando haya un órgano disponible.
- Estas decisiones deben tomarse idealmente con consulta a los comités locales de ética médica².

V.- Pacientes post trasplante hepático

Lo que sabemos

- Los datos sugieren que la respuesta inmune innata puede ser el principal impulsor de la lesión pulmonar debido a COVID-19 y la inmunosupresión puede ser protectora^{8,18}. Los datos disponibles son insuficientes para saber si los pacientes inmunodeprimidos están en mayor riesgo de padecer de formas graves de COVID-19; sin embargo, los receptores de trasplante > 60 años y los pacientes inmunosuprimidos, tienen más probabilidades de contraer la infección por SARS-CoV-2.
- La inmunosupresión posterior al trasplante, no fue un factor de riesgo de mortalidad asociada con el SARS (2003-2004) o MERS (2012-presente) .¹⁸
- La inmunosupresión puede prolongar la eliminación del virus en pacientes post trasplante con COVID-19¹⁷

Recomendaciones

- No reduzca la inmunosupresión ni suspenda la administración de micofenolato en pacientes post trasplantados asintomáticos.
- Enfatique las medidas de prevención que los pacientes post trasplantados ya conocen bien: lavarse las manos con frecuencia, limpiar superficies que se tocan con frecuencia, mantenerse alejado de grandes multitudes, mantenerse alejado de las personas que están enfermas, etc. ¹⁷
- Reduzca al mínimo las visitas en persona, para pacientes después del trasplante, maximizando el uso de la telemedicina.
- Considere abogar por las opciones de teletrabajo, las excusas apropiadas para el trabajo o los permisos de ausencia para los pacientes después del trasplante y sus cuidadores principales.

VI.- Pacientes hospitalizados

Lo que sabemos

- Los trabajadores de la salud y el resto del personal del hospital están en riesgo de contraer COVID-19.⁴
- Los trabajadores de la salud con SARS-CoV-2 pueden transmitir el virus a los pacientes y deben permanecer alejados del trabajo presencial, hasta que las autoridades sanitarias locales lo aprueben.
- Minimizar las interacciones entre los trabajadores de la salud, y entre los trabajadores de la salud y los pacientes es fundamental para reducir la propagación del SARS-CoV-2.
- Minimizar el transporte de pacientes, dentro y entre los centros de salud, podría reducir la propagación del SARS-CoV-2.

Recomendaciones

- Lleve a cabo rondas médicas y quirúrgicas con el número mínimo de personal necesario para brindar atención en un momento dado.
- Limite el número de miembros del equipo que ingresan a la habitación de un paciente para exámenes y visita

de pacientes.

o La misma regla se aplica a consultas de pacientes hospitalizados que involucran otros servicios médicos o quirúrgicos para el cuidado de pacientes con enfermedad hepática o evaluación de trasplante. Limite el personal permitido para ingresar a las habitaciones de los pacientes al mínimo necesario para el desempeño de la atención.

o Considere realizar visitas virtuales para evaluaciones que no requieren un examen directo. Esto reducirá los riesgos de contacto, así como la utilización innecesaria de EPP, preservando así los suministros hospitalarios para las necesidades esenciales.

- No promover las rondas o visitas multidisciplinarias en persona, con el personal de nutrición y dietética, farmacia, trabajo social y cuidados de salud.

o Considere el uso de conferencias virtuales para reducir las interacciones directas del personal.

- Considere restringir la atención directa al paciente de los miembros del equipo de salud con mayor riesgo (edad > 70 años, afecciones médicas subyacentes graves, inmunocomprometidos).

- Limite o incluso prohíba la presencia de miembros del equipo no esenciales en el hospital (por ejemplo, estudiantes, personal de investigación) para minimizar el riesgo de exposición y priorizar del uso de EPP.

- Considere el uso de servicios de traducción telefónica o virtual de idiomas según sea necesario para reducir el contacto con los pacientes.

- Limite la cantidad de visitantes que pueden ver pacientes hospitalizados.

o Idealmente, no se deben permitir visitas en las habitaciones de los pacientes, excepto en circunstancias específicas como cuando se requieren cuidados paliativos o cuando un paciente está siendo dado de alta después del trasplante.

- Inmediatamente, identifique a los cuidadores y representantes legales (y recopile su información de contacto de emergencia) para dar su consentimiento informado si un paciente está discapacitado, y para permitirles proporcionar actualizaciones periódicas del estado mientras no se permiten visitas en las habitaciones de los pacientes.

- Considere cuidadosamente todas las solicitudes de imágenes y procedimientos en pacientes, incluidas las extracciones de sangre. Solicite solo estudios esenciales para la atención, a fin de reducir la utilización de recursos institucionales, incluido el transporte de pacientes entre las ubicaciones de los hospitales.

- Considere desarrollar una política para la revisión y clasificación de los traslados de pacientes hospitalizados. Por ejemplo, considere aceptar traslados solo de pacientes con insuficiencia hepática aguda o aquellos que necesitan una evaluación urgente de trasplante de hígado durante su estadía en el hospital.

o Considere aceptar el traslado de otros pacientes hepáticos, solo si tienen una única necesidad de intervenciones hospitalarias en el centro de trasplante.

- Realice una evaluación de necesidades antes del alta del paciente para determinar si es posible realizar las

visitas de seguimiento vía telefónica o por telemedicina, y aliente el monitoreo temprano por estos medios para reducir las visitas en persona después del alta temprana.

- Coordinar con los servicios ambulatorios para la admisión y la planificación del alta para evitar ingresos innecesarios y reducir los reingresos no planificados después del alta.
- Los pacientes que al egreso tengan infección viral activa, deben permanecer aislados en el hogar y se deben tomar las precauciones adecuadas para los cuidadores o los familiares que viven con el paciente.
- Considerar la capacidad de los centros de rehabilitación locales para aceptar pacientes complejos, ya que las camas en esas instalaciones pueden verse limitadas durante la pandemia de COVID-19.
 - o Revise la posibilidad de mejorar los servicios en el hogar durante la admisión para acelerar el alta.

VII.- Manejo de los pacientes tratados con agentes inmunosupresores

Lo que sabemos

- Los efectos de la inmunosupresión en pacientes con COVID-19 no están bien establecidos.
- El rápido deterioro pulmonar en COVID-19 se debe a una respuesta inflamatoria sistémica / pulmonar asociada con un aumento de los niveles séricos de IL-6, IL-8 y TNF- α ¹⁹.
- La Organización Mundial de la Salud recomienda evitar los corticosteroides para el tratamiento de COVID-19 a menos que estén indicados para otro propósito terapéutico.²⁰
 - Se desconoce el papel potencial de los corticosteroides para la prevención de la progresión de COVID-19 leve a neumonía grave.
- La reducción de la dosis o la omisión de los inmunosupresores, puede causar una reactivación de la enfermedad en un paciente con hepatitis autoinmune o precipitar el rechazo agudo en un receptor de trasplante de hígado.

Recomendaciones

- En pacientes inmunosuprimidos con enfermedad hepática, **sin** COVID-19:
 - o No realice ajustes anticipados a las drogas o dosis inmunosupresoras actuales.
- En pacientes inmunosuprimidos **con** enfermedad hepática, con COVID-19:
 - o Considere minimizar la dosis, en paciente con altas dosis de prednisona, pero mantenga una dosis de al menos 10 mg / día para evitar la insuficiencia suprarrenal.
 - o Considere reducir las dosis de azatioprina o micofenolato, especialmente en el contexto de linfopenia, fiebre o empeoramiento de la neumonía atribuida a COVID-19.
 - o Considere reducir, pero no suspender la dosis diaria de inhibidor de calcineurina, especialmente en el contexto de linfopenia, fiebre o empeoramiento del estado pulmonar atribuido a COVID-19.
- En pacientes con COVID-19, tenga cuidado al iniciar la prednisona u otra terapia inmunosupresora donde el beneficio potencial pueda ser mayor que los riesgos (por ejemplo, hepatitis asociada al alcohol).

VIII.- Manejo de la medicación de pacientes con COVID-19 y posibles interacciones farmacológicas

Lo que sabemos

- Un ensayo abierto, aleatorizado y controlado de lopinavir-ritonavir versus el estándar de atención en adultos hospitalizados con COVID-19 grave no mostró ningún beneficio clínico²¹. El tratamiento se interrumpió temprano en algunos pacientes que tomaban lopinavir-ritonavir debido a eventos adversos.
- Lopinavir-ritonavir son inhibidores potentes de CYP3A4, que está involucrado en el metabolismo de los inhibidores de calcineurina, sirolimus y everolimus.

o Si se usa lopinavir-ritonavir, reduzca la dosis de tacrolimus a 1/20 - 1/50 del valor inicial debido a la interacción fármaco-fármaco.

- El tratamiento con inhibidores de la ECA (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) da como resultado, una regulación positiva de ECA2, el punto de entrada del virus SARS-CoV-2 en las células.²² La expresión aumentada de ECA2, facilita teóricamente la infección con SARS-CoV-2.
- Los estudios en animales sugieren que los IECA y los BRA pueden proteger contra complicaciones pulmonares graves con COVID-19 pero, hasta la fecha, no hay datos en humanos.²³
- El “*Consejo de Hipertensión de la Sociedad Europea de Cardiología*” destacó la falta de evidencia que demuestre efectos dañinos de los IECA y los BRA en el contexto de la infección por COVID-19 y recomienda que los pacientes continúen con su tratamiento antihipertensivo habitual, incluidos los IECA y los BRA.

Recomendaciones

- La evidencia hasta el momento no respalda el uso de lopinavir-ritonavir para el tratamiento de COVID-19.
- Los pacientes que reciben IECA y BRA deben continuar tomándolo incluso en el contexto de COVID-19.
- El acetaminofeno en una dosis diaria de ≤ 2 g/d es el analgésico y antipirético preferido para pacientes con COVID-19 conocido o sospechado.
- Los AINES también se pueden usar o continuar según sea necesario.

IX.- Procedimientos

Lo que sabemos

- Existe el potencial de transmisión de SARS-CoV-2 por vía fecal-oral^{1,5,12,24} y el virus es detectable en la saliva^{1,12,25}.
- En una recomendación conjunta las sociedades de gastroenterología recomiendan “considerar seriamente la reprogramación procedimientos endoscópicos no urgentes ”.
- El CMS, el US Surgeon General y el Colegio Americano de Cirujanos recomiendan posponer las cirugías electivas.
- Los procedimientos endoscópicos deben considerarse generadores de aerosoles.²⁶
- Al realizar procedimientos, además del EPP estándar (guantes, batas, anteojos), la “Asociación de Enfermeras de Quirófano” recomienda el empleo de sombreros y máscaras para aquellos con posible exposición a gotas durante los procedimientos endoscópicos.

Recomendaciones

- Cancelar todos los procedimientos electivos / no urgentes (p. Ej., Endoscopia, biopsia hepática)²⁶

- Es posible que sea necesario realizar algunos procedimientos, e.g., biopsia hepática para descartar el rechazo o diagnosticar hepatitis autoinmune, paracentesis terapéutica, TIPS, endoscopia para varices sangrantes, ligadura de varices con bandas en los paciente con antecedentes de sangrado variceal, procedimientos biliares (por radiología intervencionista o endoscópicos).
- Los sombreros y máscaras quirúrgicas designadas, deben estar disponibles para todo el personal de atención médica involucrado en la realización de procedimientos. Deben cambiarse los guantes, batas y máscaras para cada caso. Se pueden usar sombreros durante todo el día. Las gafas (personales o desechables) deben limpiarse con una toallita con alcohol entre las cajas. Las gafas desechables deben desecharse al final del día, a menos que estén visiblemente sucias, en cuyo caso deben desecharse de inmediato.
- Considere limitar la participación de los residentes en endoscopias y otros procedimientos para conservar el EPP.²⁶
- Siga las recomendaciones del CDC para limpiar y desinfectar habitaciones o áreas visitadas por personas con COVID-19 sospechoso o confirmado.

X.- Investigación

Lo que sabemos

- La FDA y el Instituto Nacional de Salud (NIH) han publicado documentos de orientación para la realización de ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19.

Recomendaciones

- Limitar la actividad de los ensayos clínicos a aquellos esenciales, definidos como los que reclutan o siguen a pacientes con afecciones graves o potencialmente mortales, para las cuales la participación en el ensayo clínico ofrece la clara posibilidad de beneficiar directamente al paciente. Los pacientes ya inscritos en ensayos clínicos que se someten a evaluaciones de seguridad y eficacia entran dentro de esta definición.

o Continuar las visitas de investigación en persona para los participantes ya inscritos en ensayos clínicos esenciales, si es necesario para la seguridad del paciente y / o la participación en el ensayo clínico es una parte integral del plan de tratamiento del paciente.

o El médico del estudio, en consulta con el equipo del estudio, el médico del paciente, el paciente y la familia del paciente, debe evaluar cuidadosamente la necesidad y los riesgos de una visita en persona.

- No inicie nuevos ensayos clínicos en este momento a menos que cumpla con la definición de un ensayo clínico esencial.
- Considere seriamente no inscribir a nuevos participantes en la investigación en ensayos clínicos existentes a menos que cumpla con la definición de un ensayo clínico esencial.
- o Posponer todas las demás visitas de investigación clínica en persona.

• El personal de investigación debe hacer esfuerzos para utilizar métodos alternativos para realizar visitas de investigación o realizar pruebas, como registros con los participantes por teléfono y / o realizar pruebas de laboratorio relacionadas con la investigación en los centros de pruebas de laboratorio, si es posible.

- El personal de investigación debe trabajar de forma remota, a menos que se requiera su presencia para la

realización segura del ensayo.

- Discuta las opciones para realizar visitas de estudio mediante teleconferencia, con organizaciones de investigación clínica (de las siglas en inglés: CRO) y patrocinadores del estudio.
- Los investigadores principales deben notificar a los patrocinadores comerciales que la apertura de nuevos ensayos clínicos no esenciales y la inscripción de sujetos en ensayos clínicos "no esenciales" en curso, deben posponerse temporalmente.
- Gestionar que el patrocinador del estudio envíe medicamentos de investigación a los sujetos, si la farmacia de investigación no está disponible.
- Las políticas institucionales sobre investigación clínica pueden ser más restrictivas y deben reemplazar las recomendaciones aquí contenidas.
- La investigación de laboratorio y ciencias básicas, pueden requerir ser restringidas, según las políticas locales.

XI.- Residentes / Fellows

Lo que sabemos

- El ACGME ha suspendido algunas actividades durante la pandemia COVID-19, incluyendo autoestudios, visitas al sitio de acreditación, visitas al sitio del programa CLER y encuestas dirigidas a residentes / fellows / académicos.
- El ACGME emitió nuevos requisitos para permitir que los residentes / becarios participen en la telemedicina.
- Los requisitos de ACGME relativos a las limitaciones de horas de trabajo y la existencia de supervisión adecuada no han cambiado. **Recomendaciones**
- Garantizar la supervisión adecuada de los alumnos que trabajan de forma remota si realizan actividades de atención al paciente (visitas telefónicas/de telemedicina).
- Cambie todas las conferencias educativas a conferencias virtuales.
- Considere asignar becarios y otros aprendices a actividades indirectas de atención al paciente y/o visitas de telemedicina.

XII.- Protección de los trabajadores de la salud y la utilización de la fuerza laboral

Lo que sabemos

- La tasa de infección de los trabajadores de la salud puede ser de hasta el 20%, como se informó en Italia.⁴

Recomendaciones

- Cancele todas las reuniones en persona (incluso las reuniones pequeñas) y cambie a reuniones virtuales.
- Practique el distanciamiento social incluso en reuniones, por ejemplo, mantenga una silla vacía entre cada persona.
- Considere turnos de trabajo de contingencia para médicos, proveedores, enfermeras y personal.
- Cree un cronograma de respaldo para médicos y cirujanos en caso de cuarentena o enfermedad.
- Considere asignar personal de respaldo a los proveedores en puestos de liderazgo.

- Considere verificar las temperaturas de todos los proveedores y el personal, a medida que llegan a la oficina o clínica. Debe haber una política de tolerancia cero en los que se presenten a trabajar con fiebre o síntomas de COVID-19.

XIII.- Telemedicina

Lo que sabemos

- La telemedicina puede mitigar la exposición de pacientes y trabajadores de la salud a COVID-19.²⁷
- La legislación de financiamiento de emergencia [HB 6074](#) eliminó algunas de las restricciones de larga data al uso de telesalud para los beneficiarios de Medicare, que incluyen: requisitos de áreas rurales para sitios de origen (es decir, ubicación del paciente); permitir que el hogar de un paciente sea un sitio de origen elegible; permitir el uso de teléfonos con capacidades de audio y video interactivos bidireccionales en tiempo real; y permitir que el proveedor realice un encuentro de telemedicina desde su hogar.²⁸
- La [Oficina de Derechos Civiles del Departamento de Salud y Servicios Humanos](#) anunció que no impondría sanciones por la provisión de telemedicina de buena fe durante la emergencia de salud pública de COVID-19, incluso si las tecnologías de comunicación remota utilizadas para tales servicios pueden no cumplir completamente con los requisitos de las Reglas HIPAA.
- Las limitaciones de la telemedicina incluyen el acceso del paciente al portal electrónico de registros de salud del paciente; acceso a una computadora, teléfono o tableta con capacidades de video / audio; y capacidad de utilizar la tecnología.
- “Aspectos relacionadas al cruce líneas estatales están potencialmente exentas”. Ver regulaciones locales.
- Vea el mensaje conjunto de las [sociedades de gastroenterología](#) sobre telesalud.

Recomendaciones

- Considere las visitas telefónicas o la telemedicina según corresponda y esté disponible para reemplazar las visitas en persona.
- Lleve a cabo educación para pacientes y trabajo social, dietista y consultas financieras por video conferencia, telemedicina o teléfono para evaluaciones de trasplante de hígado.
- Considere alternativas de telemedicina en lugar de clínicas.
- Minimice las visitas en persona para pacientes postrasplante maximizando el uso de la telemedicina.

AASLD COVID-19

Miembros del Grupo de Trabajo

Oren K. Fix, MD, MSc, FAASLD Swedish Medical Center, Seattle, WA

Bilal Hameed, MD University of California, San Francisco, CA

Robert J. Fontana, MD, FAASLD University of Michigan, Ann Arbor, MI

Ryan M. Kwok, MD Uniformed Services University, Bethesda, MD

Brendan M. McGuire, MD University of Alabama, Birmingham, AL

David C. Mulligan, MD, FAASLD Yale University, New Haven, CT
Daniel S. Pratt, MD, FAASLD Massachusetts General Hospital, Boston, MA
K. Rajender Reddy, MD, FAASLD University of Pennsylvania, Philadelphia, PA
Mark W. Russo, MD, MPH, FAASLD Carolinas Medical Center, Charlotte, NC
Michael L. Schilsky, MD, FAASLD Yale University, New Haven, CT
Jorge A. Bezerra, MD, FAASLD Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH
Raymond T. Chung, MD, FAASLD Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Recursos útiles

- Centers for Disease Control and Prevention, COVID-19 Website
 - CDC recommendations for cleaning and disinfecting rooms or areas visited by individuals with suspected or confirmed COVID-19
- The Transplantation Society Guidance on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Transplant Clinicians
- Association of Organ Procurement Organizations COVID-19 Bulletin
- FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During COVID-19 Pandemic • Guidance for NIH-funded Clinical Trials and Human Subjects Studies Affected By COVID-19
- Medicare Telemedicine Health Care Provider Fact Sheet (updated March 17, 2020)
- ACGME's Response to the Coronavirus (COVID-19)
- CMS Adult Elective Surgery and Procedures Recommendations:
- Joint GI Society Message for Gastroenterologists and Gastroenterology Care Providers
- Joint GI Society Message about Telehealth
- SECURE-Cirrhosis Registry (PHI-free reporting registry of COVID-19 in patients with cirrhosis and post-liver-transplant patients)

Referencias

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
2. Chopra V, Toner E, Waldhorn R, Washer L. How should U.S. hospitals prepare for coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Ann Intern Med* 2020 Mar 11. doi: 10.7326/M20-0907. [Epub ahead of print]
3. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA* 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jama.2020.4031. [Epub ahead of print]
4. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020 Mar 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9. [Epub ahead of print]
5. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV2. *Gastroenterology* 2020 Feb 27. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30282-1/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30282-1/pdf). Accessed March 2020. [Epub ahead of print]

6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513.
7. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *medRxiv* 2020. doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>
8. Huang C, Wang, Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
9. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020 Mar 14. doi: 10.1111/liv.14435. [Epub ahead of print]
10. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Mar 4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1. [Epub ahead of print]
11. Liu W, Tao ZW, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020 [Epub ahead of print].
12. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020 Mar 3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. [Epub ahead of print]
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 18. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Epub ahead of print]
14. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020 [Epub ahead of print].
15. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-337.
16. Wang W, Xu Y, Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020 [Epub ahead of print].
17. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQs for organ donation and transplantation. Updated 20 Mar 2020. <https://www.myast.org/sites/default/files/COVID19%20FAQ%20Tx%20Centers%2003.20.2020FINAL.pdf>.
18. D'Antiga, L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 [Epub ahead of print].
19. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.25.20025643. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.25.20025643v1.full.pdf>
20. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020.

- <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. Published March 13, 2020. Accessed March 2020.
21. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
 22. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 Mar 11. doi: 10.1016/S22132600(20)30116-8. [Epub ahead of print]
 23. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-879.
 24. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al; Washington State 2019nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-936.
 25. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020 Feb 12. doi: 10.1093/cid/ciaa149. [Epub ahead of print]
 26. Soetikno R, Teoh AYB, Kaltenbach T, Lau JYW, Asokkumar R, Cabral-Prodigalidad P, Shergill A. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc* 2020. https://els-jbs-prodcdn.literatumonline.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ymge/GIE-D-2000499%20_Roy-1584643794760.pdf. Accessed March 2020. [Epub ahead of print]
 27. Terry K. Telehealth seen as a key tool to fight COVID-19. *The Hospitalist* 2020 Mar 6. <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/218574/coronavirus-updates/telehealthseen-key-tool-help-fight-covid-19>
 28. Coronavirus Preparedness and Response Supplemental Appropriations Act, 2020. H.R. 6074. 116th Congress (2019-2020). <https://congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/6074>. Published March 6, 2020. Accessed March 2020.

Documento Traducido por Enrique Adames, MD, FACP – Gastroenterología & Hepatología, Departamenteo de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología, Hospital Santo Tomás. Ciudad de Panamá. Teléfono: 507-5697. (International Member AASLD)

Traducción editada por Marco Arrese, MD, FACP, FAASLD, Professor of Medicine, Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Diagonal Paraguay #362 8330077 Santiago CHILE, Phone/Fax: 56-2-6397780 (International Member AASLD)