

Publicación: 9 de marzo de 2021

RECOMENDACIONES DE MEJOR PRÁCTICA CLÍNICA PARA HEPATÓLOGOS Y ESPECIALISTAS EN TRASPLANTE HEPÁTICO DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19: DECLARACIÓN DE CONSENSO DEL PANEL DE EXPERTOS DE LA AASLD

Este es un documento “vivo” que se actualizará a medida que haya nueva información

Índice

Descargo de responsabilidad.....	2
Cambios importantes y actualizaciones	2
Descripción general y fundamentos.....	3
Efectos del SARS-CoV-2 en el hígado y evaluación de los pacientes con COVID-19 y elevación del perfil bioquímico hepático	3
Manejo de la enfermedad hepática crónica durante la pandemia de COVID-19	5
Temas desafiantes en trasplante hepático durante la pandemia de COVID-19	7
Trasplante hepático, utilización de recursos y consideraciones éticas.....	8
Manejo de pacientes postrasplante hepático y de pacientes tratados con agentes inmunosupresores durante la pandemia de COVID-19.....	10
Manejo ambulatorio de la COVID-19 en pacientes con enfermedad hepática crónica y trasplante hepático	11
Manejo de la COVID-19 en el paciente hospitalizado con enfermedad hepática crónica y trasplante hepático.....	13
Investigación.....	15
Grupo de Trabajo sobre COVID-19 de la AASLD.....	17
Referencias	18
Registros de COVID-19 en enfermedad hepática y trasplante hepático.....	25
Recursos útiles.....	25
Tablas.....	26
Tabla 1. Métodos de diagnóstico para la detección del SARS-CoV-2	26
Tabla 2. Tratamientos para la COVID-19	27
Figuras	28
Figura 1. Abordaje del paciente con COVID-19 y elevación del perfil bioquímico hepático en suero	28

Más recursos de la AASLD para la COVID-19 y el hígado:
<https://www.aasld.org/about-aasld/covid-19-and-liver>

Descargo de responsabilidad

Este documento representa la opinión colectiva de sus autores y ha sido aprobado por la Junta Directiva de la AASLD a la fecha de publicación. Su uso es voluntario y su objetivo principal es el de proporcionar información a los proveedores de cuidados médicos de hepatología y trasplante hepático. Este documento no es una guía de práctica y no se sometió al rigor metódico de una guía de práctica. No se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia tal como la define la Health and Medicine Division of the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (anteriormente, Institute of Medicine), ni tampoco se ha utilizado el sistema de calificación GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). El documento no define un estándar de práctica ni un estándar de atención. No debe considerarse como incluyente de todos los tratamientos o métodos de atención médica adecuados, ni pretende sustituir el criterio profesional independiente del médico tratante. Los hospitales, clínicas y consultorios privados deben tener en cuenta el entorno, los estándares y las prácticas locales.

Cambios importantes y actualizaciones

- Secciones eliminadas: “Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2”, “Manejo de la medicación de pacientes con COVID-19 y posibles interacciones farmacológicas”, “Procedimientos”, “Aprendices”, “Telemedicina”, “Reingreso y retorno al estado prepandémico”, Figura 2: “Enfoque de las ofertas de órganos para trasplante de hígado”, Figura 3: “Enfoque y manejo del receptor de trasplante hepático con COVID-19”
- La nueva sección titulada “[Manejo de la enfermedad hepática crónica durante la pandemia de COVID-19](#)” reemplazó “Pacientes ambulatorios estables con enfermedad hepática y/o carcinoma hepatocelular” y “Pacientes con cirrosis descompensada, evaluaciones para trasplante hepático y pacientes en lista de espera para trasplante hepático”
- Nuevas secciones agregadas: “[Manejo ambulatorio de la COVID-19 en pacientes con enfermedad hepática y trasplante hepático](#)”, “[Manejo de la COVID-19 en el paciente hospitalizado con enfermedad hepática y trasplante hepático](#)”
- Secciones actualizadas: “[Efectos del SARS-CoV-2 en el hígado y evaluación de pacientes con elevación del perfil bioquímico hepático](#)”, “[Trasplante hepático, utilización de recursos y consideraciones éticas](#)”, “[Manejo de pacientes postrasplante hepático y de pacientes con agentes inmunosupresores durante la pandemia de COVID-19](#)”
- Lista actualizada de [Recursos útiles](#)
- Se modificó la [Tabla 1](#): “Métodos de diagnóstico para la detección del SARS-CoV-2”
- Se modificó la [Tabla 2](#): “Tratamientos para la COVID-19”
- Nuevo documento “[Declaración de consenso del Panel de expertos de la AASLD: Vacunas para prevenir la COVID-19 en pacientes con enfermedad hepática](#)”, disponible en la [página de recursos sobre COVID-19 de la AASLD](#)

Descripción general y fundamentos

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, ha afectado todos los aspectos de la vida y la atención médica en 2020-2021 y en el futuro cercano. Los pacientes con enfermedad hepática crónica, incluida la cirrosis, podrían tener un mayor riesgo de muerte por COVID-19, pero no están claramente definidos los factores de riesgo clínicos en enfermedades hepáticas específicas, como la hepatitis autoinmune (autoimmune hepatitis, AIH), el cáncer de hígado o los receptores de trasplante. Debido a la cantidad extraordinaria de datos que emergen rápidamente sobre la COVID-19, es difícil para cualquier médico mantenerse al tanto de la información más reciente. La primera versión de este documento fue publicada en línea el 23 de marzo de 2020 y en forma impresa en *Hepatology* el 16 de abril de 2020. Este documento en línea ha sido actualizado periódicamente para incluir los rápidos cambios en la información relevante para el personal de la salud en el campo de la hepatología. Los objetivos de este documento son proporcionar datos sobre lo que se sabe actualmente acerca de la COVID-19, y cómo esta enfermedad puede afectar a los hepatólogos, a los especialistas en trasplante hepático y a sus pacientes. Nuestro objetivo es proporcionar una guía para desarrollar recomendaciones clínicas y políticas para mitigar el impacto de la pandemia de COVID-19 en los pacientes con enfermedades hepáticas y el equipo de salud a su cargo y para brindar una atención médica segura y óptima en respuesta a los cambios en nuestro trabajo y entorno.

Efectos del SARS-CoV-2 en el hígado y evaluación de los pacientes con COVID-19 y elevación del perfil bioquímico hepático

- En nuevo coronavirus SARS-CoV-2 es muy similar a los coronavirus beta, SARS-CoV y MERS-CoV, los agentes responsables del brote de SARS en 2002-2003 y el brote de MERS que comenzó en 2012, respectivamente.
- El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario positivo que se replica usando una polimerasa del ARN dependiente del ARN codificada por el virus.
- El SARS-CoV-2 se une a las células objetivo y se internaliza en las mismas por medio de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), que actúa como un receptor funcional.^{1,2}
- La ACE2 está presente en las células del epitelio biliar y hepático; en consecuencia, el hígado es un posible objetivo de la infección.³
 - Se han identificado partículas de coronavirus en el citoplasma de hepatocitos asociadas con evidencia histológica típica de infección viral.⁴⁻⁶
- La incidencia de elevación del perfil bioquímico hepático en suero en pacientes hospitalizados con COVID-19 oscila entre el 14 % y el 83 %.⁷⁻¹⁶
 - Se observa principalmente elevación de la aspartato transaminasa (aspartate transaminase, AST) y alanina transaminasa (alanine aminotransferase, ALT) 1-2 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) y bilirrubina total normal a modestamente elevada al inicio del proceso patológico.^{13-15,17}
 - Se observan elevaciones de la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transferasa en 6 % y 21 % de los pacientes con COVID-19, respectivamente.¹⁸
 - Las lesiones hepáticas son más frecuentes en casos graves de COVID-19 que en casos leves.^{12,14,19}
 - Se han descrito casos infrecuentes de hepatitis aguda grave en pacientes con COVID-19.^{8,13,14,20}
 - Los predictores de pruebas hepáticas con valores pico anormales >5 veces el ULN incluyen la edad, el sexo masculino, el índice de masa corporal, la diabetes mellitus, medicamentos (p. ej., lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina, remdesivir, tocilizumab) y marcadores inflamatorios (IL-6, ferritina).^{14,16}
 - Se ha informado insuficiencia hepática aguda secundaria al virus del herpes simple 1 en pacientes con COVID-19 después de la terapia con tocilizumab y corticosteroides.²¹

- La lesión hepática en los casos leves de COVID-19 suele ser transitoria y no requiere tratamiento específico más allá de los cuidados de apoyo.¹²
- Un nivel bajo de albúmina sérica en la admisión hospitalaria es un marcador de la gravedad de la COVID-19.^{11,14,22-24}
- La AST suele estar más elevada que la ALT y se asocia con COVID-19 grave y mortalidad, lo cual podría reflejar una lesión no hepática.^{10,14,15,19}
- Las anomalías en el perfil hepático basal se asocian con riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y tienden a mejorar con el tiempo.²⁵
- Los pacientes con COVID-19 con elevación del perfil bioquímico hepático tienen un mayor riesgo de muerte y de COVID-19 grave comparados con los pacientes con COVID-19 que no tienen elevación del perfil bioquímico hepático.¹⁸
- Los valores máximos de fosfatasa alcalina se correlacionan con el riesgo de muerte y pueden predecir un peor pronóstico.²⁵
- La lesión hepática grave en la COVID-19 es infrecuente en niños; en los raros casos de COVID-19 pediátrica grave, las elevaciones de ALT o AST, cuando están presentes, suelen ser leves (<2 veces el ULN).^{26,27}
- La COVID-19 se asocia con síndrome inflamatorio multisistémico en niños (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), con superposición de rasgos de la enfermedad de Kawasaki y prueba de anticuerpos de COVID-19 positiva, lo cual sugiere una entidad posinfecciosa.²⁸
- La evaluación histológica del hígado ha sido limitada, pero hasta ahora es inespecífica y va de la esteatosis microvesicular moderada con actividad lobulillar y portal mixta leve a la necrosis focal.^{5,29,30}
- Varias series de autopsia han demostrado la presencia de SARS-CoV-2 en el interior de los hepatocitos, lo cual confirma que se produce infección hepática directa en la COVID-19.^{4,5,31}
 - También se ha observado evidencia histológica típica de infección viral en esos hepatocitos; sin embargo, sigue siendo confuso el impacto que tiene la infección directa de los hepatocitos por SARS-CoV-2 en la insuficiencia hepática o la evolución de la COVID-19.
 - Una serie de autopsias estadounidense demostró hallazgos histológicos de esteatosis macrovesicular, hepatitis aguda leve (necroinflamación lobulillar) e inflamación portal leve. Además, se detectó ARN viral de SARS-CoV-2 por PCR en el 55 % de las muestras hepáticas que se analizaron.⁵
 - Una serie de autopsias italiana mostró inflamación hepática mínima pero trombosis portal y sinusoidal extensa.³¹ Se detectó SARS-CoV-2 en 15 de 22 muestras evaluadas.
- La elevación del perfil bioquímico hepático puede reflejar un efecto citopático directo inducido por el virus y/o daño inmunitario por la respuesta inflamatoria provocada y el síndrome de liberación de citocinas.^{9,32}
- Los agentes terapéuticos que se emplean para el manejo de la COVID-19 pueden ser hepatotóxicos, pero rara vez llevan a la interrupción del tratamiento.¹² Estos incluyen remdesivir y tocilizumab.³³⁻³⁶
- La incidencia combinada de lesión hepática inducida por fármacos en pacientes con COVID-19 es del 25.4 % (intervalo de confianza [confidence interval, CI] del 95 % 14.2- 41.4).¹⁸
- No se sabe si la infección por SARS-CoV-2 exacerba la colestasis en pacientes con enfermedad hepática colestásica de base, como colangitis biliar primaria (primary biliary cholangitis, PBC) o colangitis esclerosante primaria (primary sclerosing cholangitis, PSC), o que tienen cirrosis de base.¹²
- Se han informado signos colestásicos, que incluyen proliferación de conductos biliares y tapones en los canaliculos/conductos biliares, en evaluaciones post-mórtem de pacientes con COVID-19.^{5,37}
- Se ha informado colangitis esclerosante secundaria del paciente con enfermedad crítica y colangiopatía en pacientes con COVID-19 grave y durante la recuperación.^{38,39}

- Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, incluidos los pacientes con deficiencia de alfa 1 antitripsina, pueden tener un mayor riesgo de COVID-19 grave.
- La COVID-19 puede predisponer a los pacientes a sufrir enfermedad tromboembólica, y la anticoagulación puede mejorar la evolución en pacientes hospitalizados.^{40,41}
 - Se ha informado trombosis aguda de la vena porta en pacientes con COVID-19; sin embargo, no se ha establecido un vínculo causal definitivo con la COVID-19.⁴²
 - Es necesario tener en cuenta la alta tasa de eventos trombóticos en la COVID-19, ya que eso podría influir negativamente la evolución de los pacientes con enfermedad hepática crónica.
- Será difícil diferenciar si las elevaciones en el perfil bioquímico hepático se deben a la infección por SARS-CoV-2 en sí; sus complicaciones, que incluyen miositis (en especial con AST>ALT), síndrome de liberación de citocinas, isquemia/hipotensión; y/o lesión hepática inducida por fármacos.^{12,29}
- Se muestra un abordaje para la evaluación del paciente con COVID-19 y elevación del perfil bioquímico hepático en la [Figura 1](#).

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON COVID-19 Y ELEVACIÓN DEL PERFIL BIOQUÍMICO HEPÁTICO

- Considere etiologías no relacionadas con la COVID-19, incluidos otros virus, como los de la hepatitis A, B y C, y lesión hepática inducida por fármacos al evaluar pacientes con COVID-19 y elevación del perfil bioquímico hepático.¹⁶
- Para limitar una exposición innecesaria a la COVID-19, se deben evitar las ecografías u otros estudios por imágenes avanzados (como la resonancia magnética [magnetic resonance imaging, MRI]/colangiopancreatografía por resonancia magnética [magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP]) a menos que sea probable que influyan en el manejo, p. ej., sospecha clínica de obstrucción biliar o trombosis de la vena hepática/porta.
- Considere otras causas de elevación del perfil bioquímico hepático, incluidas miositis (en especial cuando AST>ALT), lesión cardíaca, isquemia, lesión hepática inducida por fármacos y síndrome de liberación de citocinas.
- Considere la presencia de colangiopatía o colangitis esclerosante secundaria del paciente con enfermedad crítica en los pacientes que tienen COVID-19 grave con agravamiento de la colestasis.
- La presencia de un perfil bioquímico hepático anormal no debe ser una contraindicación para el uso de agentes terapéuticos en investigación o el uso de agentes terapéuticos fuera de la indicación autorizada en casos de COVID-19, aunque niveles de AST o ALT >5 veces el ULN pueden ser una exclusión para que se considere en esos pacientes el uso de algunos agentes en investigación.
- Se debe monitorear periódicamente el perfil bioquímico hepático en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, en especial aquellos tratados con remdesivir o tocilizumab, independientemente de los valores basales.
- En pacientes con AIH o en receptores de trasplante hepático con COVID-19 activa y perfil bioquímico hepático elevado, no se debe suponer una exacerbación de la enfermedad o rechazo celular agudo sin una confirmación por biopsia.
- Se debe evaluar a todos los niños con elevación de AST o ALT para determinar si hay enfermedades hepáticas subyacentes o infecciones coexistentes, ya que la COVID-19 no suele asociarse con perfil bioquímico hepático anormal en niños.²⁶
- Siga la guía de su protocolo de estudio clínico y/o de la Food and Drug Administration ([FDA](#)) para el monitoreo del perfil bioquímico hepático y la interrupción del fármaco del estudio usado para tratar la COVID-19.

Manejo de la enfermedad hepática crónica durante la pandemia de COVID-19

- La enfermedad hepática crónica (chronic liver disease, CLD) no es más prevalente entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, pero se asocia con la gravedad y la mortalidad de la COVID-19.^{24,43-47}

- Un metaanálisis que incluyó 73 estudios y 24,299 pacientes informó que la prevalencia de CLD fue del 3 % entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, lo cual es similar a lo observado en la población negativa para COVID-19. La CLD se asoció con la gravedad (cociente de probabilidades [odds ratio, OR] combinado 1.48) y la mortalidad (OR combinado 1.78) de la COVID-19.⁴³
- En un estudio de cohortes de gran tamaño que analizó datos de registros médicos electrónicos de más de 17 millones de pacientes (>100,000 con CLD) en el Reino Unido, la CLD fue un factor de riesgo para muerte en el hospital por COVID-19.⁴⁴
- La CLD se asoció con una mortalidad significativamente más alta (RR 2.8) en una cohorte de 2780 pacientes estadounidenses con COVID-19, y el riesgo de muerte fue más alto en pacientes con cirrosis (RR 4.6).⁴⁵
- En un estudio retrospectivo italiano de 50 pacientes con COVID-19 y cirrosis, los pacientes con cirrosis tuvieron una tasa de mortalidad a 30 días más alta comparados con pacientes sin cirrosis (34 % frente a 18 %).²⁴
- En un estudio multicéntrico de pacientes hospitalizados con cirrosis y COVID-19 comparados con pacientes equiparados por edad/sexo que tenían COVID-19 sola y cirrosis sola, los pacientes con cirrosis y COVID-19 tuvieron un mayor riesgo de muerte comparados con los pacientes con COVID-19 sola (pero el riesgo de muerte no fue significativamente mayor que el de la cirrosis sola sin COVID-19).⁴⁶
- La mortalidad por COVID-19 es más alta en caso de enfermedad hepática más avanzada, y hay una fuerte asociación con la descompensación hepática.^{47,48}
 - En un estudio de registro internacional de gran tamaño, pacientes con cirrosis clase C de Child-Turcotte-Pugh y COVID-19 tuvieron un aumento de 4.6 veces en la mortalidad comparados con pacientes con cirrosis clase A de Child-Turcotte-Pugh.⁴⁷
 - La descompensación hepática aguda durante la COVID-19 mostró una fuerte asociación con el riesgo posterior de muerte (44 % con descompensación nueva murieron frente 22 % sin descompensación).
 - El 21 % con descompensación hepática aguda no tenía síntomas respiratorios al momento de la presentación.
 - La descompensación hepática fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad (HR 2.91) en una cohorte multicéntrica, observacional de EE. UU. de pacientes con COVID-19 y cirrosis.⁴⁸
- La enfermedad hepática asociada con consumo de alcohol es un potente predictor de mortalidad en la COVID-19.^{47,48}
- El carcinoma hepatocelular (hepatocellular carcinoma, HCC) se asocia con un aumento de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con COVID-19.⁴⁸
- La hepatitis B o C crónica no se ha asociado con mortalidad por COVID-19.
- La AIH no se ha asociado con hospitalización o muerte debida a infección por SARS-CoV-2.⁴⁹
 - Entre los 932 pacientes con CLD e infección por SARS-CoV-2 en un estudio de registro internacional que incluyó 70 pacientes con AIH, la AIH se asoció con un aumento del riesgo de hospitalización pero no de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (intensive care unit, ICU) o muerte.
 - El 83 % de los sujetos con AIH en este estudio recibía uno o más fármacos inmunosupresores.
- El impacto de la hepatopatía grasa no alcohólica (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) en la COVID-19 es controvertido, pero los factores de riesgo metabólicos, como obesidad, diabetes mellitus e hipertensión, se asocian con la gravedad de la COVID-19.^{50,51}
 - La NAFLD se asocia con COVID-19 progresiva y peores resultados, independientemente de la obesidad y las comorbilidades.^{50,52}
- El complejo proceso de la toma de decisiones en relación con la realización o no de un trasplante se ha vuelto más difícil debido a la pandemia de COVID-19.
- La COVID-19 ha tenido un impacto significativo en la lista de espera de trasplantes y los patrones de práctica de los centros de trasplante.⁵³

GUÍA PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

- Consulte las recomendaciones de los CDC [Pautas para los centros de atención médica](#).
- Optimice el uso de los servicios de telemedicina para el manejo de pacientes ambulatorios estables con CLD.
- Evalúe a todos los pacientes para detectar síntomas de COVID-19 o exposición reciente antes del ingreso al centro (p. ej., llamada telefónica 24 horas antes de una visita programada) y repita al momento de registrarse o al ingresar al centro.
- En los pacientes con síntomas de COVID-19, se debe reprogramar la visita y hacer análisis de SARS-CoV-2.
- Siga las recomendaciones de los CDC para el uso de equipo de protección personal (personal protective equipment, PPE) y distanciamiento social en la clínica, incluidas las salas de espera.
- Los pacientes, cuidadores y proveedores deben usar mascarilla mientras estén en la clínica.
- Considere limitar la cantidad de visitantes que acompañan a los pacientes a las visitas a uno, como máximo, si es necesario.
- Continúe el tratamiento de la hepatitis B, hepatitis C, AIH o PBC si ya se ha iniciado el tratamiento.
- No hay contraindicaciones para iniciar el tratamiento de la hepatitis B, hepatitis C, AIH o PBC en los pacientes *que no tienen* COVID-19 si este se justifica clínicamente.
- No está contraindicado el inicio del tratamiento de la hepatitis B en un paciente *que tiene* COVID-19, y se debe considerar si hay sospecha clínica de una exacerbación de la hepatitis B o al iniciar una terapia inmunosupresora.
- El inicio del tratamiento de la hepatitis C o PBC en un paciente *que tiene* COVID-19 normalmente no está indicado y se puede diferir hasta la recuperación de la COVID-19.
- Considere advertir a los pacientes que eviten asistir a reuniones comunitarias de apoyo para la recuperación, como Alcohólicos Anónimos, y proporcione recursos alternativos por vía telefónica o en línea.
- Continúe el monitoreo de pacientes que estén recibiendo o no terapia para el HCC y continúe la vigilancia radiológica en pacientes con riesgo de HCC (cirrosis, hepatitis B crónica) siguiendo el cronograma tanto como las circunstancias lo permitan, aunque una demora arbitraria de 2 meses es razonable. Converse con el paciente sobre los riesgos y beneficios de demorar la vigilancia radiológica y documente la conversación.
- Evite la vigilancia del HCC en pacientes con COVID-19 hasta que la infección se resuelva.
- Proceda con los tratamientos para el cáncer de hígado o la resección quirúrgica cuando sea posible y no los postergue debido a la pandemia.
- Mantenga un umbral bajo para considerar COVID-19 en pacientes con complicaciones nuevas de la cirrosis. Evalúe a los pacientes con descompensación hepática aguda para detectar si tienen SARS-CoV-2.

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 que necesitan urgentemente un trasplante hepático? Es imposible ponderar el valor de la vida de un paciente con COVID-19 respecto de la de un paciente que necesita un trasplante hepático que podría salvarle la vida. No debemos agravar el efecto negativo de la pandemia arriesgando la vida de los pacientes que necesitan un trasplante hepático. Nuestro objetivo es asegurar que la cama y el personal adecuado de la ICU estén disponibles para cada paciente que lo requiera.

- Un argumento que se ha presentado para justificar diferir algunos trasplantes es la preocupación sobre el uso de inmunosupresión en los pacientes durante la pandemia de COVID-19. Sin embargo, los pacientes inmunosuprimidos podrían no tener mayor riesgo de padecer cuadros graves de COVID-19.^{27,54} No obstante, los pacientes inmunosuprimidos presentan títulos virales más altos y pueden ser más contagiosos que las personas inmunocompetentes.⁵⁵
- El CMS aclaró que los trasplantes entran en el [Nivel 3b](#) y no deben posponerse.
- Otros temas que se deben considerar en los hospitales con una alta prevalencia de COVID-19 incluyen el riesgo de transmisión nosocomial durante el ingreso para el trasplante, la dificultad para obtener procedimientos u otros recursos cuando surgen complicaciones, y las limitaciones en las visitas de familiares y cuidadores durante un período posoperatorio que a menudo depende del compromiso de los cuidadores.
- Estas cuestiones éticas pueden surgir en los programas de trasplante cuando la incidencia de infección en la comunidad es alta y los pacientes hospitalizados con COVID-19 utilizan más recursos; y se centran predominantemente en la necesidad de camas de ICU, ventiladores y hemoderivados cuando estos son limitados. Cada programa tendrá que establecer su capacidad institucional para realizar trasplantes hepáticos y un proceso para determinar si se debe proceder o no cuando haya un órgano disponible.
- Estas decisiones deben tomarse idealmente con consulta a los comités locales de ética médica.⁵⁶

Trasplante hepático, utilización de recursos y consideraciones éticas

- La utilización de recursos y las consideraciones éticas están inherentemente ligadas al trasplante hepático. Esta es un área crítica y desafiante para la cual se deben considerar y desarrollar cuidadosamente los protocolos y las políticas. No existe una política general que pueda o deba aplicarse a todos los centros de trasplante; estos temas deberán ser analizados y desarrollados localmente.
- A pesar de una disminución inicial de los trasplantes de hígado al inicio de la pandemia de COVID-19, en especial en el caso de trasplantes de hígado de donantes vivos, [el volumen de trasplantes de hígado en EE. UU.](#) ha vuelto a elevarse a los niveles de 2019, con 8,896 trasplantes de hígado realizados en 2019 y 8,908 realizados en 2020. Hubo 524 trasplantes de hígado de donantes vivos en 2019 y 491 en 2020.
- Todas las organizaciones de procuración de órganos están evaluando a los donantes para detectar ARN del SARS-CoV-2 en muestras de hisopado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar (bronchoalveolar lavage, BAL) o ambas. Consulte la [Tabla 1](#).
- Hay una tasa significativa de falsos negativos, y los programas de trasplante deben considerar los síntomas de COVID-19 en un posible donante o receptor como un indicio fuerte de infección a pesar de un análisis negativo.
 - Se deben considerar datos adicionales, como radiografía de tórax o tomografía computarizada (computed tomography, CT) de tórax sin contraste.⁵⁷
- La PCR para SARS-CoV-2 puede seguir siendo positiva durante meses tras la resolución de la infección y la infectividad.
- Los órganos de donantes con antecedentes previos de COVID-19 pero que se recuperaron y ya no diseminan virus competente para la replicación pueden ser aptos para la donación.⁵⁸
- Hasta la fecha no se ha informado “reactivación” del SARS-CoV-2 después de un trasplante de órgano sólido.
- Actualmente, no se recomienda como rutina el trasplante en candidatos a trasplante con SARS-CoV-2 positivo hasta que hayan pasado al menos 14 días de la recuperación clínica.
 - Datos limitados sugieren que hay un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad posoperatorias relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 y, en particular, para la cirugía de emergencia.
 - Se desconocen los riesgos del trasplante hepático de emergencia en pacientes con insuficiencia hepática aguda positivos para SARS-CoV-2.

- El Registro Científico de Receptores de Trasplantes (SRTR) modificará las métricas para la evaluación de programas de trasplante y organizaciones de procuración de órganos (OPO), y ha [recomendado](#) eliminar los datos de pacientes y donantes de las métricas de desempeño tras la declaración de una emergencia nacional el 13 de marzo de 2020.

GUÍA PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Programas de trasplante

- **Elabore una política específica del hospital para la aceptación de órganos.**
- **Manténgase al tanto del estado de camas de ICU sin COVID-19 para receptores de trasplantes y suministros de plaquetas y otros hemoderivados necesarios para realizar trasplantes en forma segura y para el manejo inicial del período posoperatorio.**
- **Considere la utilización de recursos, incluidas las camas de ICU, quirófanos, ventiladores, equipo de hemodiálisis, PPE y suministro de hemoderivados (en especial plaquetas y concentrados de glóbulos rojos del tipo específico) en la decisión para proceder con el trasplante hepático.**
- **Notifique a los pacientes que el acceso de familiares y visitas durante la estadía en el hospital puede estar limitado o prohibido.**
- **Haga un análisis de SARS-CoV-2 a todos los receptores y donantes antes del trasplante.**
- **Considere el riesgo de falsos negativos, la prevalencia de la enfermedad y los plazos para obtener los resultados de los análisis en su área.**
- **Repase tanto como sea posible los antecedentes del donante para detectar posible fiebre, síntomas respiratorios y hallazgos radiográficos.**

Posibles donantes

- **Examine a los posibles donantes para detectar exposiciones y síntomas clínicos/fiebre compatibles con COVID-19 (independientemente de los resultados del análisis o su disponibilidad).⁵⁹**
- **Se puede considerar la donación de órganos de donantes fallecidos que se recuperaron de la COVID-19 si:⁶⁰**
 - **La repetición del análisis de ARN de SARS-CoV-2 es negativa.**
 - **El análisis de ARN de SARS-CoV-2 es positivo pero el paciente está asintomático y la infección ocurrió entre 21 y 90 días antes de la evaluación del donante.**
 - **Se desconoce la seguridad de los donantes fallecidos con antecedentes de COVID-19 leve de más de 10 y menos de 21 días después del inicio de la enfermedad y la resolución de los síntomas. Esos órganos pueden usarse según lo decidido caso por caso y ponderando los riesgos de SARS-CoV-2 residual no detectado frente a continuar con la espera.**
- **No debe considerarse la donación de órganos de donantes fallecidos que se recuperaron de COVID-19, si transcurrieron más de 90 días desde la infección inicial del donante y la repetición del análisis de ARN de SARS-CoV-2 es positiva. Esto debe considerarse como positivo verdadero y reinfección del donante.⁶⁰**
- **La donación de donantes vivos con COVID-19 leve o asintomática probablemente sea segura 21-28 días después del inicio de la enfermedad.⁶⁰**
- **Consulte las últimas actualizaciones sobre los cambios en la política de [OPTN relacionados con la COVID-19](#).**

Posibles receptores

- **Examine a posibles receptores con oferta de un órgano aceptable para detectar síntomas de COVID-19/fiebre antes de que dejen su casa para el trasplante.**

- **Idealmente, el trasplante en candidatos a trasplante positivos para SARS-CoV-2 debe aplazarse durante al menos 14-21 días después de la resolución de los síntomas y 1 o 2 pruebas de diagnóstico de SARS-CoV-2 negativas.**
- **La decisión de proceder con un trasplante en un candidato positivo para SARS-CoV-2 debe ser personalizada y basarse en varios factores, que incluyen la urgencia del trasplante, la evaluación clínica incluida la presencia de síntomas respiratorios, tiempo desde el diagnóstico inicial, gravedad**

Manejo de pacientes postrasplante hepático y de pacientes con agentes inmunosupresores durante la pandemia de COVID-19

- El SARS-CoV-2 es más contagioso durante el inicio de los síntomas, y la infectividad disminuye prácticamente a cero después de alrededor de 10 días en pacientes con enfermedad leve a moderada y de 20 días en pacientes con enfermedad grave e inmunocomprometidos.⁶¹
- La respuesta inmunitaria puede ser el principal impulsor de la lesión pulmonar atribuible a la COVID-19, y posiblemente la inmunosupresión sea protectora.^{10,27,62,63}
- Los corticosteroides mejoran la supervivencia en pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 que requieren oxígeno suplementario.^{64,65}
- La inmunosupresión de base con tacrolimus se asoció con una mejor supervivencia en receptores de trasplante hepático con COVID-19.⁶³
- La inmunosupresión de base con micofenolato fue un predictor independiente de COVID-19 grave en receptores de trasplante hepático⁶⁶
- La disminución de la inmunosupresión, principalmente antimetabolitos, en receptores de trasplante hepático con COVID-19 durante un período de infección activa no ha demostrado un aumento del riesgo de rechazo, siempre que se monitoree el perfil bioquímico hepático.^{23,62,67}
- La reducción de la dosis o la interrupción de los inmunosupresores sin monitoreo del perfil bioquímico hepático puede provocar una exacerbación en un paciente con AIH o precipitar rechazo agudo en un receptor de trasplante hepático.⁵⁴
 - Las [pautas de tratamiento de la COVID-19 del NIH](#) recomiendan que no se debe interrumpir la terapia con corticosteroides orales usada antes del diagnóstico de COVID-19 para otra afección subyacente.⁶⁸
- La evolución de la COVID-19 en pacientes con AIH que reciben inmunosupresores puede ser similar a la de pacientes que no están inmunosuprimidos.⁵⁴
- Cuando se hacen ajustes por múltiples factores de riesgo, los receptores de trasplante hepático podrían no tener un riesgo de muerte significativamente mayor en comparación con la población general con COVID-19.^{66,67,69,70}
- No se ha demostrado que los agentes terapéuticos anti-IL-6 aumenten el riesgo de rechazo celular agudo.

GUÍA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO Y PACIENTES QUE RECIBEN AGENTES INMUNOSUPRESORES DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19 Pacientes postrasplante *sin* COVID-19:

- **Optimice el uso de los servicios de telemedicina para el manejo de pacientes ambulatorios estables.**
- **No se anticipe a ajustar los fármacos inmunosupresores o las dosis actuales.**

- Enfatice las medidas de prevención para minimizar el riesgo de contraer SARS-CoV-2: lavado frecuente de las manos, limpieza de superficies de contacto frecuente, evitar las multitudes, no acercarse a personas enfermas, etc.
- Aliente la [vacunación](#) contra la COVID-19 de todos los receptores de trasplante hepático (idealmente, al menos 6 semanas después del trasplante hepático).⁷¹

Pacientes post-trasplante *con* COVID-19:

- Considere reducir el nivel general de inmunosupresión, en especial las dosis de antimetabolitos (p. ej., azatioprina o micofenolato) con base en los principios generales para el manejo de infecciones en receptores de trasplante y para disminuir el riesgo de una infección agregada.
- Monitoree la función renal y los niveles de los inhibidores de calcineurina.
- Ajuste los medicamentos inmunosupresores en función de la gravedad de la COVID-19 y el riesgo de rechazo del injerto y de lesión renal.
- Siga las guías del [NIH](#).⁶⁸

Pacientes con AIH que reciben inmunosupresión *sin* COVID-19:

- No se anticipe a ajustar los fármacos inmunosupresores o las dosis actuales.
- Aliente a todos los pacientes a [vacunarse](#) contra la COVID-19.⁷¹

Pacientes con AIH con inmunosupresión *con* COVID-19:

- Considere reducir el nivel general de inmunosupresión, en especial las dosis de antimetabolitos (p. ej., azatioprina o micofenolato) con base en los principios generales para el manejo de infecciones en pacientes inmunosuprimidos y para disminuir el riesgo de una infección agregada.
- Ajuste los medicamentos inmunosupresores en función de la gravedad de la COVID-19.
- Siga las guías del [NIH](#).⁶⁸

Pacientes que requieren inicio o modificación de la terapia inmunosupresora:

- Inicie la terapia inmunosupresora en pacientes con enfermedad hepática con o sin COVID-19 que tengan una indicación sólida para el tratamiento (p. ej., AIH, rechazo del injerto).
- En pacientes con COVID-19, tenga precaución al iniciar prednisona, prednisolona u otras terapias inmunosupresoras cuando los riesgos puedan superar el posible beneficio (p. ej., hepatitis asociada al consumo de alcohol).

Manejo ambulatorio de la COVID-19 en pacientes con enfermedad hepática crónica y trasplante hepático

Preparaciones de anticuerpos monoclonales

- Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 han recibido la autorización de uso en emergencia (emergency use authorization, EUA) por parte de la FDA.
 - Casirivimab + imdevimab ([Regeneron](#)).
 - Bamlanivimab solo y bamlanivimab + etesevimab ([Eli Lilly](#)).

- Los criterios de la EUA para el tratamiento incluyen los siguientes:
 - COVID-19 demostrada leve a moderada.
 - Pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con un peso de al menos 40 kg.
 - Con alto riesgo de progresar a COVID-19 grave u hospitalización.
 - No estar actualmente hospitalizado por COVID-19 (se permite si la hospitalización es por otro motivo).
 - No requerir oxigenoterapia o aumento de la oxigenoterapia de base.
 - Se debe administrar en un contexto que permita el tratamiento de reacciones a la infusión.
- La totalidad de los datos indican que cuando se administran al inicio de la evolución de la COVID-19 (mediana de 4 días después del inicio de los síntomas en los estudios de bamlanivimab), los anticuerpos monoclonales disminuyen la necesidad de hospitalización y las muertes (reducción de 70 %) y disminuyen la carga viral.⁷²⁻⁷⁴
- Los anticuerpos monoclonales parecen funcionar mejor en pacientes con una alta carga viral.⁷⁴
- Los anticuerpos monoclonales demostraron falta de eficacia cuando se administran a pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.⁷⁵
- Las variantes emergentes pueden reducir o eliminar la eficacia de los anticuerpos monoclonales, en especial cuando se usa un anticuerpo solo.⁷⁶
- Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales son eficaces para [prevenir la COVID-19 en personas expuestas](#), pero la FDA no ha otorgado la EUA para esta indicación.

Otros tratamientos ambulatorios

- Los tratamientos que han demostrado ser ineficaces o perjudiciales incluyen hidroxiclороquina (con o sin azitromicina), azitromicina sola o lopinavir/ritonavir.⁷⁷
- Los corticosteroides no se han estudiado bien en el contexto ambulatorio, y la inmunosupresión puede ser perjudicial en las primeras etapas de la COVID-19.
- Un estudio demostró el beneficio del plasma de convaleciente con título alto si se administra muy tempranamente (dentro de las 72 horas del inicio de los síntomas) a pacientes ancianos de alto riesgo con COVID-19 leve.⁷⁸
 - En los Estados Unidos, por lo general se usan anticuerpos monoclonales en estas circunstancias, y el uso ambulatorio de plasma de convaleciente no está cubierto en la EUA actual.

Consulte la [Tabla 2](#) para ver más detalles sobre los tratamientos para la COVID-19.

GUÍA PARA EL MANEJO AMBULATORIO DE LA COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA Y TRASPLANTE HEPÁTICO

- **A los pacientes con enfermedad hepática y a los que han recibido un trasplante hepático se les debe ofrecer tratamiento con un anticuerpo monoclonal si se cumplen los criterios de la EUA (ver arriba) y si el anticuerpo monoclonal está disponible.**
- **Entre las preparaciones de anticuerpos monoclonales disponibles actualmente en virtud de una EUA, no recomendamos ningún producto por encima de otro; no obstante, esto podría cambiar a medida que surjan variantes de cepas.**
- **Excepto por la atención de apoyo, no se recomienda ningún otro tratamiento específico dirigido al SARS-CoV-2 o la respuesta inflamatoria asociada en pacientes ambulatorios.**

- **No está claro si los AINE son perjudiciales en pacientes con COVID-19; sin embargo, en ausencia de contraindicaciones, se prefieren los analgésicos a base de acetaminofeno.**

Manejo de la COVID-19 en el hospital en pacientes con enfermedad hepática crónica y trasplante hepático

- La infección por SARS-CoV-2 incluye una fase temprana de replicación viral seguida, en algunos pacientes, por una fase inflamatoria. Por tanto, el momento preciso en que se administra el tratamiento parece ser crítico para su eficacia.

Remdesivir

- El remdesivir es un análogo nucleótido con actividad demostrada contra el SARS-CoV-2 en líneas celulares humanas.⁷⁹
- La FDA aprobó el remdesivir el 22 de octubre de 2020 para el uso en pacientes adultos y pediátricos >12 años de edad y >40 kg de peso con COVID-19 que requiere hospitalización.
- No se ha demostrado un beneficio en la mortalidad, pero el remdesivir acorta la duración de la enfermedad y la hospitalización y parece alcanzar su máxima eficacia cuando se administra a pacientes que están recibiendo oxígeno suplementario dentro de los 10 días del inicio de los síntomas.³⁵
- No se ha observado un beneficio en aquellos pacientes que requieren alto flujo de oxígeno, ventilación no invasiva, ventilación mecánica o ECMO.³⁵
- No se ha observado eficacia del tratamiento con una duración de más de 5 días.³³
- Se observaron elevaciones de los niveles de aminotransaminasas en pacientes y voluntarios sanos tratados con remdesivir, aunque en ensayos clínicos, las elevaciones de las aminotransaminasas no fueron más frecuentes en pacientes tratados con remdesivir comparado con el placebo.⁸⁰
 - No se han informado casos de lesión hepatocelular con ictericia debido al tratamiento a corto plazo con remdesivir para la COVID-19.

Dexametasona

- La dexametasona administrada en dosis de 6 mg diarios durante un máximo de 10 días disminuye la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario.⁶⁴
 - El mayor beneficio se observó en pacientes que requieren ventilación mecánica; se observó una tendencia a un efecto perjudicial en pacientes que no requerían oxígeno suplementario y no se observaron beneficios en pacientes en los que habían transcurrido más de 7 días desde el inicio de los síntomas.
- Muy pocos pacientes con enfermedad hepática grave fueron incluidos en el ensayo [RECOVERY](#) (<3 %) y no se informó la cantidad de pacientes incluidos con trasplante de órgano sólido.⁶⁴

Inhibidores de la IL-6 (p. ej., tocilizumab, sarilumab)

- El tocilizumab y el sarilumab son inhibidores de la IL-6 aprobados por la FDA para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias (como la artritis reumatoide) y el síndrome de liberación de citocinas inducido por células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T).
- Al inicio de la pandemia de COVID-19, algunas series de casos sugirieron que la inhibición por parte de la IL-6 del estado inflamatorio que se da en algunos pacientes con COVID-19 podría mejorar la evolución.⁸¹

- Se han informado los resultados de siete ensayos aleatorizados, y estos fueron contradictorios. En general, cuando se agrega a dexametasona, el tocilizumab (hay menos datos disponibles para el sarilumab) puede mejorar la mortalidad y la duración de la enfermedad crítica y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con necesidad reciente (24 horas) o inminente de ventilación mecánica y marcadores de inflamación elevados (niveles de CRP > 75 mg/l).^{82,83}
- Se sugiere el uso de tocilizumab en quienes no responden a esteroides solos y tienen un alto nivel de inflamación.⁷⁷
- Se han observado elevaciones de las aminotransaminasas y lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con tocilizumab.⁸⁴

Baricitinab

- Los inhibidores de la cinasa reducen la inflamación que puede empeorar el daño de los órganos en pacientes con COVID-19, y pueden tener propiedades antivirales directas.
- El baricitinab está aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoidea refractaria.
- En el ensayo ACTT-2, baricitinib + remdesiver se compararon con baricitinib solo en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los pacientes aleatorizados al grupo de baricitinib se recuperaron más rápido y se observó el mayor beneficio en los que recibían alto flujo de oxígeno o ventilación no invasiva. En general, la mortalidad fue baja y no se observó un beneficio en la mortalidad.⁸⁵
- Se desconoce si el baricitinab produce en beneficio adicional en los pacientes que reciben corticosteroides.

Plasma de convaleciente

- El plasma de pacientes que se recuperaron de una infección por SARS-CoV-2 contiene anticuerpos policlonales (y posiblemente otros factores) que podrían beneficiar a los pacientes con COVID-19.
- La FDA emitió una EUA para el plasma de convaleciente el 23 de agosto de 2020 para pacientes hospitalizados con COVID-19, y [modificó la EUA](#) el 3 de febrero de 2021 para excluir el uso de plasma con título bajo.
- Actualmente, muchas unidades de plasma disponible no tienen una medición del título de anticuerpos.
- La totalidad de los datos sugieren que el plasma de convaleciente con título alto administrado en una etapa muy temprana (es decir, dentro de las 72 horas) después del inicio de los síntomas puede reducir el riesgo de progresión a un cuadro más grave de la enfermedad en personas de alto riesgo con enfermedad leve, pero el beneficio es escaso en pacientes con enfermedad grave.^{78,86,87}
- El beneficio del plasma de convaleciente sigue siendo desconocido y es teórico en pacientes inmunosuprimidos con COVID-19 grave o prolongada que no generan una respuesta humoral adecuada.
 - El tratamiento repetido plantea la inquietud de que puede favorecer el desarrollo de variantes resistentes.

Consulte la [Tabla 2](#) para ver más detalles sobre los tratamientos para la COVID-19.

GUÍA PARA EL MANEJO AMBULATORIO DE LA COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA Y TRASPLANTE DE HÍGADO

- **El remdesivir debe ofrecerse con una duración de 5 días a pacientes hospitalizados con enfermedad hepática o a receptores de trasplante de hígado hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario.**
- **En pacientes que necesitan alto flujo de oxígeno o ventilación mecánica no invasiva, se debe**

- El remdesivir no debe usarse en pacientes con enfermedad hepática o trasplante hepático que requieren ventilación mecánica.
- Se debe hacer un análisis basal del perfil bioquímico hepático antes de iniciar el remdesivir, y el análisis debe repetirse con frecuencia durante el tratamiento; el fármaco se debe interrumpir en caso de elevaciones >10 veces el ULN o signos o síntomas de inflamación hepática.
- Si bien no se dispone de informes sobre la experiencia en un gran número de pacientes con enfermedad hepática o que recibieron un trasplante hepático, estos grupos de pacientes hospitalizados con COVID-19 y que requieren oxígeno suplementario o ventilación mecánica deben recibir dexametasona 6 mg al día durante un máximo de 10 días si no hay contraindicación (p. ej., infección grave no causada por SARS-CoV-2, hiperglucemia no controlada).
- Si ya están recibiendo corticosteroides a una dosis más baja que el equivalente a 6 mg diarios de dexametasona (prednisona 40 mg), la dosis debe aumentarse a un equivalente a la dosis diaria de 6 mg de dexametasona.
- Si no se dispone de dexametasona, se puede reemplazar por un corticosteroide alternativo a una dosis equivalente.
- Si bien el tocilizumab puede beneficiar a un subconjunto de pacientes con enfermedad crítica que presentan deterioro de su estado cuando ya están recibiendo corticosteroides, no se puede hacer ninguna recomendación con respecto al uso en pacientes con enfermedad hepática o trasplante de órgano sólido en función de los datos disponibles en la actualidad.
- Se podría considerar el baricitinab en pacientes con enfermedad hepática o en receptores de trasplante que no toleran los corticosteroides pero que, por lo demás, tendrían indicación para el uso de corticosteroides.
- En la mayoría de las situaciones, el plasma de convaleciente no está indicado para pacientes hospitalizados con enfermedad hepática o receptores de trasplante hepático. No obstante, los pacientes con inicio reciente de los síntomas (dentro de las 72 horas) y enfermedad leve con factores de riesgo para la progresión podrían beneficiarse con el plasma con título alto.
- Aún se desconoce el rol del plasma de convaleciente con título alto en pacientes inmunosuprimidos que no pueden generar una respuesta inmunitaria adecuada. Un riesgo de este abordaje es la generación de variantes de escape inmunitario.

Investigación

- Debido a las restricciones de viaje relacionadas con la cuarentena y las posibles interrupciones en la cadena de suministro, la [FDA](#) y el [NIH](#) han publicado documentos de orientación sobre la realización de ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19.
- Como indica la FDA, es posible que se necesiten desviaciones a los protocolos, y estas dependerán de muchos factores contextuales relacionados con la naturaleza del estudio, la población de pacientes y las circunstancias del entorno.
- La seguridad de los pacientes es de primordial importancia y debe ser la guía para las decisiones que afecten el ensayo, incluido el reclutamiento, las decisiones relativas a la continuación, el monitoreo de los pacientes, las demoras en las evaluaciones y la entrega de los productos en investigación.
- Es posible que haya que evaluar la realización de visitas alternativas, que incluyan el contacto virtual, telefónico o remoto, si se puede garantizar la seguridad del paciente con un enfoque alternativo.
- Los cambios en el protocolo para reducir el peligro inmediato para los participantes de la investigación y proteger su bienestar se pueden implementar antes de la aprobación por parte de la Junta de revisión institucional (IRB), pero deben ser cuidadosamente documentados e informados posteriormente.

GUÍA PARA LA INVESTIGACIÓN DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

- Reinicie los ensayos clínicos suspendidos o demorados en la medida de lo posible según la prevalencia local de SARS-CoV-2 y las políticas locales/institucionales.
- El médico del estudio —en consulta con el equipo del estudio, el médico del paciente, el paciente y la familia del paciente— debe seguir evaluando minuciosamente la necesidad y los riesgos de las visitas presenciales del estudio.
- El personal de la investigación debe seguir haciendo lo posible por emplear métodos alternativos para llevar a cabo las visitas de la investigación o realizar pruebas como controles de los participantes mediante llamadas telefónicas, y/o realizando los análisis de laboratorio relacionados con la investigación en centros de análisis de laboratorio si es factible.
- El personal de la investigación debe continuar trabajando en forma remota y seguir la guía del centro/institución para el trabajo presencial cuando sea necesario y esté permitido. La presencia en el centro es necesaria para ciertos procedimientos relacionados con el estudio, como la obtención de biopsias de hígado y el procesamiento de muestras y su envío a laboratorios centrales.
- Haga los arreglos para que el patrocinador del estudio envíe los medicamentos de la investigación a los sujetos si la farmacia de la investigación no está disponible.⁸⁸ La entrega del producto en investigación en el centro puede ir aumentando gradualmente en función de las visitas a los centros permitidas a los pacientes de la investigación.
- Las políticas institucionales sobre investigaciones clínicas y de laboratorio pueden ser más restrictivas y deben anteponerse a las recomendaciones de este documento.



Grupo de trabajo sobre COVID-19 de la AASLD

Oren K. Fix, MD, MSc, FAASLD*
Washington State University, Spokane, WA

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

Jorge A. Bezerra, MD, FAASLD
Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH

Kimberly A. Brown, MD, FAASLD
Henry Ford Health System, Detroit, MI

Jaime Chu, MD
Icahn School of Medicine at Mt Sinai, NY, NY

Raymond T. Chung, MD, FAASLD
Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Elizabeth K. Goacher, PA-C, AF-AASLD
Duke University, Durham, NC

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

Daniel R. Kaul, MD
University of Michigan, Ann Arbor, MI

Laura M. Kulik, MD
Northwestern Medicine, Chicago, IL

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

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

Daniel S. Pratt, MD, FAASLD
Massachusetts General Hospital, Boston, MA

David C. Mulligan, MD, FAASLD
Yale University, New Haven, CT

Jennifer C. Price, MD, PhD
University of California, San Francisco, CA

Nancy S. Reau, MD, FAASLD
Rush University, Chicago, IL

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

Norah A. Terrault, MD, MPH, FAASLD
Keck Medicine of USC, Los Angeles, CA

Andrew Reynolds (Patient Advocate)
San Francisco AIDS Foundation, San Francisco, CA

Elizabeth C. Verna, MD, MS
Columbia University, New York, NY

***Co-Directores del Subcomité de
Supervisión Clínica y Educación sobre la
COVID-19 de la AASLD**

Referencias

1. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020 May;581:215–220.
2. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003 November 27;426:450–454.
3. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020 May 21;526:135–140.
4. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:807–816.
5. Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* 2020 November;33:2147–2155.
6. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alessio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver and COVID 19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. *Preprints* 2020 April 24. doi: 10.20944/preprints202004.0438.v1. [Preprint article that has not been peer-reviewed]
7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 April 30;382:1708–1720.
8. 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 15;395:507–513.
9. Fan Z, Chen L, Li J, Xin C, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 June;18:1561–1566.
10. 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 February 15;395:497–506.
11. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020 May;40:998–1004.
12. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May 1;5:428–430.
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020 April 22;323:2052–2059.
14. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute liver injury in COVID-19: Prevalence and association with clinical outcomes in a large US cohort. *Hepatology* 2020 September;72:807–817.

15. Ferm S, Fisher C, Pakala T, Tong M, Shah D, Schwarzbaum D, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 September;18:2378–2379.
16. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal liver tests in COVID-19: A retrospective observational cohort study of 1827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology* 2020 October;72:1169–1176.
17. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoC-2 infection in the United States: A multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020 August;159:765–767.
18. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: Liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 August;52:584–599.
19. Lei F, Liu Y-M, Zhou F, Qin J-J, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020 August;72:389–398.
20. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2020 June;115:941–942.
21. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiari M, et al. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. *Clin Infect Dis* 2020 August 25. doi: 10.1093/cid/ciaa1246. [Online ahead of print]
22. Liu W, Tao Z-W, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J* 2020 May 5;133:1032–1038.
23. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* 2020 July;20:1800–1808.
24. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020 November;73:1063–1071.
25. Ponziani FR, Del Zompo F, Nesci A, Santopaolo F, Ianiro G, Pompili M, et al. Liver involvement is not associated with mortality: Results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 September;52:1060–1068.
26. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020 April 23;382:1663–1665.
27. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 June;26:832–834.
28. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020 July 23;383:334–346.
29. 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 April;8:420–422.

30. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020 May 8;49:411–417.
31. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Grazia Alessio M, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int* 2020 September;40:2110–2116.
32. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020 May;158:1518–1519.
33. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 November 5;383:1827–1837.
34. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, Vukčević B, Ratković M, Lazović R, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int* 2020 August;40:1901–1905.
35. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020 November 5;383:1813–1826.
36. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020 June;38:529–532.
37. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: Results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med* 2020 September 1;173:350–361.
38. Edwards K, Allison M, Ghuman S. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: A rare disease precipitated by severe SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep* 2020 November 9;13:e237984.
39. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: A novel entity. *Am J Gastroenterol* 2021 January 14. doi: 10.14309/ajg.0000000000001154. [Online ahead of print]
40. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 June 16;75:2950–2973.
41. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020 July 7;76:122–124.
42. Ofosu A, Ramai D, Novikov A, Sushma V. Portal vein thrombosis in a patient with COVID-19. *Am J Gastroenterol* 2020 September;115:1545–1546.
43. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020 September;14:612–620.
44. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.

45. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: A multi-center research network study. *Gastroenterology* 2020 August;159:768–771.
46. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Kamath PS, Wong F, McGeorge S, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: Multicentre matched cohort. *Gut* 2021 March;70:531–536.
47. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2021 March;74:567–577.
48. Kim D, Adeniji N, Latt N, Kumar S, Bloom PP, Aby ES, et al. Predictors of outcomes of COVID-19 in patients with chronic liver disease: US multi-center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 September 17. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.027. [Online ahead of print]
49. Marjot T, Buescher G, Sebode M, Barnes E, Barritt AS, Armstrong MJ, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2021 January 26. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.021. [Online ahead of print]
50. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020 August;73:451–453.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Published April 2, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Accessed March 2021.
52. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: A pooled analysis. *SN Compr Clin Med* 2020 November 6:1–4.
53. Agopian V, Verna E, Goldberg D. Changes in liver transplant center practice in response to COVID-19: Unmasking dramatic center-level variability. *Liver Transpl* 2020 August;26:1052–1055.
54. Gerussi A, Rigamonti C, Elia C, Cazzagon N, Floreani A, Pozzi R, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in autoimmune hepatitis: A lesson from immunosuppressed patients. *Hepatology Communications* 2020 June 9;4:1257–1262.
55. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQs for organ donation and transplantation. Published March 20, 2020. <https://www.myast.org/sites/default/files/COVID19%20FAQ%20Tx%20Centers%2003.20.2020-FINAL.pdf>. Accessed March 2021.
56. Chopra V, Toner E, Waldhorn R, Washer L. How should U.S. hospitals prepare for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Ann Intern Med* 2020 May 5;172:621–622.
57. Galvan NTN, Moreno NF, Garza JE, Bourgeois S, Hemmersbach-Miller M, Murthy B, et al. Donor and transplant candidate selection for solid organ transplantation during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant* 2020 November;20:3113–3122.

58. Neidlinger NA, Smith JA, D'Alessandro AM, Roe D, Taber TE, Pereira MR, et al. Organ recovery from deceased donors with prior COVID-19: A case series. *Transpl Infect Dis* 2020 November 10:e13503.
59. American Society of Transplantation. SARS-CoV-2 (Coronavirus, 2019-nCoV): Recommendations and guidance for organ donor testing. Published October 5, 2020. https://www.myast.org/sites/default/files/Donor%20Testing_100520_revised_ReadyToPostUpdated10-12.pdf. Accessed March 2021.
60. OPTN. Summary of current evidence and information– donor SARS-CoV-2 testing & organ recovery from donors with a history of COVID-19. <https://optn.transplant.hrsa.gov/media/4424/sars-cov-2-summary-of-evidence.pdf>. Accessed March 2021.
61. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectivity: When is it safe to discontinue isolation? *Clin Infect Dis* 2020 August 25. doi: 10.1093/cid/ciaa1249. [Online ahead of print]
62. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: Preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 June 1;5:P532-533.
63. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, Conti S, Karam V, Adam R, et al. Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with Covid-19: Results from the ELITA/ELTR multicenter European study. *Gastroenterology* 2020 December 9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.045. [Online ahead of print]
64. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2021 February 25;384:693–704.
65. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* 2020 September 2;324:1–13.
66. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2021 January;74:148–155.
67. Rabiee A, Sadowski B, Adeniji N, Perumalswami P, Nguyen V, Moghe A, et al. Liver injury in liver transplant recipients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): US multicenter experience. *Hepatology* 2020 December;72:1900–1911.
68. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Published February 23, 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Accessed March 2021.
69. Belli LS, Duvoux C, Karam V, Adam R, Cuervas-Mons V, Pasulo L, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: Preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 August;5:724–725.
70. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: An international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 November;5:1008–1016.

71. Fix OK, Blumberg EA, Chang K-M, Chu J, Chung RT, Goacher EK, et al. AASLD expert panel consensus statement: Vaccines to prevent COVID-19 infection in patients with liver disease. *Hepatology* 2021 February 12. doi: 10.1002/hep.31751. [Online ahead of print]
72. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 January 21;384:229–237.
73. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 January 21;384:238–251.
74. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate Covid-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021 February 16;325:632–644.
75. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 December 22. doi: 10.1056/NEJMoa2033130. [Online ahead of print]
76. Starr TN, Greaney AJ, Addetia A, Hannon WW, Choudhary MC, Dingens AS, et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science* 2021 February 19;371:850–854.
77. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Published February 22, 2021. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed March 2021.
78. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med* 2021 February 18;384:610–618.
79. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 March;30:269–271.
80. Gilead Sciences, Inc. Veklury (remdesivir): Highlights of prescribing information. Published February 2021. https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/covid-19/veklury/veklury_pi.pdf. Accessed March 2021.
81. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS* 2020 May 19;117:10970–10975.
82. RECOVERY Trial. Tocilizumab reduces deaths in patients hospitalised with COVID-19. Published February 11, 2021. <https://www.recoverytrial.net/news/tocilizumab-reduces-deaths-in-patients-hospitalised-with-covid-19>. Accessed March 2021.
83. The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 – preliminary report. *MedRxiv* 2021 January 9. doi: 10.1101/2021.01.07.21249390. [Preprint article that has not been peer-reviewed]
84. Marra F, Smolders EJ, El-Sherif O, Boyle A, Davidson K, Sommerville AJ, et al. Recommendations for dosing of repurposed COVID-19 medications in patients with renal and hepatic impairment. *Drugs R D* 2020 December 17. doi: 10.1007/s40268-020-00333-0. [Online ahead of print]

85. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 December 11. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. [Online ahead of print]
86. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021 February 18;384:619–629.
87. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020 October 22;371:m3939.
88. Verna EC, Serper M, Chu J, Corey K, Fix OK, Hoyt K, et al. Clinical research in hepatology in the COVID-19 pandemic and post-pandemic era: Challenges and the need for innovation. *Hepatology* 2020 November;72:1819–1837.

Registros de COVID-19 en enfermedad hepática y trasplante hepático

- [SECURE-Cirrhosis](#) (COVID-19 en pacientes con cirrosis y receptores de trasplante hepático “sin información médica personal (personal health information, PHI)”, América del Norte o del Sur, China/Japón/Corea)
- [COVID-Hep](#) (COVID-19 en pacientes con cirrosis y receptores de trasplante hepático “sin PHI” para casos fuera de América del Norte o del Sur, China/Japón/Corea)
- [University of Washington](#) (COVID-19 en receptores de trasplante de órgano sólido, “sin PHI”)
- COVID-LT Consortium (COVID-19 en pacientes con cirrosis y receptores de trasplante hepático)
- [NASPGHAN y SPLIT-TTS- COVID-19 Pediatric Registry](#) (pacientes pretrasplante y postrasplante de hígado e intestino, 0-21 años, “sin PHI”)

Recursos útiles

- Los folletos para pacientes de AASLD se encuentran en el [sitio web de la AASLD sobre COVID-19 y el hígado](#)
- [Asian Pacific Association for the Study of the Liver \(APASL\)](#)
- [American Society of Transplantation \(AST\) COVID-19 Information for Transplant Community](#)
- [European Association for the Study of the Liver \(EASL\)](#)
- Centers for Disease Control and Prevention, [sitio web sobre COVID-19](#)
 - Recomendaciones de los CDC para proveedores de atención médica.
 - Recomendaciones de los CDC para la limpieza y desinfección de salas o zonas visitadas por personas con sospecha o confirmación de COVID-19
- [The Transplantation Society Guidance](#) , guía sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) para médicos del área de trasplante
- Association of Organ Procurement Organizations [Boletín sobre COVID-19](#)
- [Realización de ensayos clínicos según la FDA durante la pandemia de COVID-19](#)
- [Guía del NIH](#) sobre ensayos clínicos y estudios en sujetos humanos afectados por la COVID-19 patrocinados por el NIH
- [Guía ampliada del NIH para solicitantes que preparen solicitudes durante la pandemia de COVID-19](#)
- [Medicare Telemedicine](#) Hoja informativa para proveedores de atención médica
- [Flexibilidades para volar de los CMS en la pandemia de COVID-19](#)
- [Respuesta de ACGME a la crisis pandémica](#)
- [Joint GI Society](#) Mensaje para gastroenterólogos y proveedores de atención en el área de gastroenterología
- [Recursos sobre COVID-19 de ASGE](#)
- [Guía de ASGE](#) para retomar la operaciones de endoscopia y prácticas GI después de la pandemia de COVID-19
- [Joint GI Society, Mensaje sobre sobre telesalud](#)
- [Joint GI Society, Consejos para el examen físico virtual](#)
- University of Liverpool Drug Interactions Group [Lista de verificación de interacciones farmacológicas para COVID-19](#)

Tablas

Tabla 1. Métodos de diagnóstico para la detección del SARS-CoV-2

Tipo de ensayo	Muestra	Ventajas	Limitaciones
PCR	Hisopado nasofaríngeo o nasal/de garganta, saliva, líquido de BAL	Patrón oro para el diagnóstico de enfermedad activa	<p>Los resultados positivos pueden persistir tras la resolución de la infección activa/transmisible</p> <p>Puede requerir de un laboratorio hospitalario, aunque existen plataformas más sencillas</p> <p>Puede producir falsos negativos; la sensibilidad disminuye a medida que aumenta el tiempo desde la infección</p>
RT-LAMP	Hisopado nasofaríngeo o nasal/de garganta, saliva, líquido de BAL	<p>Simple de realizar</p> <p>Desempeño similar al de la PCR</p> <p>Kit hogareño aprobado por la FDA (Lucira)</p>	Los resultados positivos pueden persistir tras la resolución de la infección activa/transmisible
Antígeno	Hisopado nasofaríngeo o nasal/de garganta, saliva, líquido de BAL	<p>Simple de realizar</p> <p>Útil como parte de programas de detección más amplios</p> <p>Rápido y económico</p> <p>Kits hogareños aprobados por la FDA (Ellume, BinaxNOW)</p>	Sensibilidad reducida en comparación con la PCR, las pruebas negativas pueden requerir confirmación en personas sintomáticas
Serología	Sangre	<p>Determina una infección pasada usando anticuerpos IgG o IgM contra la proteína de la nucleocápside o la glucoproteína de la espícula</p> <p>Puede ser una ayuda útil para el diagnóstico 14-21 días después del inicio de los síntomas en casos seleccionados con PCR negativa; los anticuerpos IgG pueden volverse indetectables en un plazo de 6 a 12 meses después de la infección</p> <p>Útil para estudios seroepidemiológicos</p>	<p>Negativo en la etapa inicial de la infección</p> <p>Las tasas de seroconversión en personas inmunocomprometidas pueden ser más bajas</p> <p>Los resultados positivos pueden no indicar protección contra una reinfección</p> <p>No se debe usar para evaluar la respuesta a la vacuna.</p>

Tabla 2. Tratamientos para la COVID-19

Agente (vía/mecanismo)	Población objetivo	Cuestiones de seguridad	Cuestiones relacionadas con la enfermedad hepática	Estado de aprobación
Dexametasona (oral o IV/antiinflamatorio)	Pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario	Potencial de hiperglucemia y reactivación de hepatitis B latente, tuberculosis, herpes	La reactivación de la hepatitis B puede ocurrir en el plazo de 1 semana de la hospitalización	Aprobado por la FDA para múltiples indicaciones, 6 mg diarios por hasta 10 días
Combinación de anticuerpos monoclonales (IV/proteínas objetivo de SARS-CoV-2) Casirivimab+imdevimab (Regeneron) Bamlanivimab, bamlanivimab+etesevimab (Eli Lilly)	Enfermedad leve a moderada, pacientes ambulatorios Adultos y pediátricos de 12 años en adelante En riesgo de progresar a COVID-19 grave u hospitalización, no estar hospitalizado actualmente por COVID-19 No requerir oxigenoterapia o aumento de la oxigenoterapia basal Debe administrarse en un entorno que permita monitorear reacciones a la infusión	Vida media de 18-21 días Disminuye las hospitalizaciones y muertes	Eventos adversos de grado 3 o 4 similares en el grupo de casirivimab+imdevimab y el grupo de placebo, 1 % cada uno, no relacionados con el hígado	Recibió la EUA de la FDA el 11/21/2020
Inhibidores de la IL-6 (IV/anticuerpos monoclonales antagonistas de los receptores de IL-6) Tocilizumab y sarilumab	Grave (niveles altos de IL-6)	ALT de grado 1-2 20 %-40 % ALT de grado 3+ 1 %-2 % Insuficiencia hepática aguda <1 % Neutropenia 3 % Trombocitopenia 2 % Infecciones oportunistas <i>Exclusiones:</i> ANC <2,000/m ³ Plaquetas <100,000/m ³ ALT >5 veces el ULN	Incidencia de AST Incidencia de elevaciones de ALT similar a la del placebo	Aprobado por la FDA para RA Dosis de 8 mg/kg IDSA sugiere su consideración en pacientes que no responden a dexametasona, necesitan oxígeno suplementario o tienen enfermedad crítica con CRP >75 mg/dl ⁷⁷
Plasma de convaleciente (IV/anticuerpos neutralizantes)	Pacientes hospitalizados	Posible TRALI/ anafilaxia Requiere monitoreo en la ICU Se debe analizar al donante para detectar otros patógenos transmisibles		La FDA modificó la EUA el 2/3/2021 para excluir el uso de plasma con título bajo

Figuras

Figura 1. Abordaje del paciente con COVID-19 y elevación del perfil bioquímico hepático en suero

