



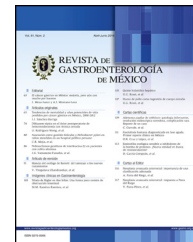
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ESPECIAL COVID-19

Manejo farmacológico de pacientes con enfermedades hepáticas y pancreáticas que involucran terapias inmunosupresoras. Posicionamiento en el marco de la pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19)



G. Miranda-Zazueta^a, J.A. González-Regueiro^a, I. García-Juárez^b,
C. Moctezuma-Velázquez^b, F.J. López-Díaz^a, B. Pérez-González^a,
L.F. Uscanga-Domínguez^a y M. Peláez-Luna^{a,*}

^a Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México

^b Departamento de Gastroenterología, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México

Recibido el 7 de mayo de 2020; aceptado el 11 de junio de 2020

Disponible en Internet el 17 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Inmunosupresión;
Coronavirus;
Trasplante hepático;
Hepatitis autoinmune

Resumen La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el virus del síndrome respiratorio agudo grave-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La COVID-19 ha afectado a unos 6 millones de personas en todo el mundo en menos de 4 meses posterior al reporte de los primeros casos en China en diciembre de 2019. La relación que guarda la enfermedad por SARS-CoV-2 con el tratamiento inmunosupresor utilizado en diversos trastornos gastrointestinales es incierta, y esto genera el debate sobre suspender el tratamiento inmunosupresor para mejorar el pronóstico de la infección, lo cual incluye el riesgo inherente de rechazo de injerto o agudización de enfermedades autoinmunes que potencialmente pudieran agravar el curso de la infección. En base a la evidencia disponible se logra establecer una postura de tratamiento en pacientes con enfermedades gastrointestinales que requieren terapia inmunosupresora.

© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Av. Vasco de Quiroga número 15. Colonia sección XVI, Tlalpan, CP: 14000, Ciudad de México, México. Teléfono: 5536607790

Correo electrónico: mariopl@prodigy.net.mx (M. Peláez-Luna).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.06.001>

0375-0906/© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

COVID-19;
Immunosuppression;
Coronavirus;
Liver transplantation;
Autoimmune
hepatitis

Pharmacologic management of patients with hepatic and pancreatic diseases that involve immunosuppressive therapies. Position statement within the framework of the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic

Abstract The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus. COVID-19 affected more than 6 million persons worldwide in fewer than 4 months, after the report of the first cases in China in December 2019. The relation of the disease caused by SARS-Cov-2 to immunosuppressive treatment used in different gastrointestinal disorders is uncertain, resulting in debate with regard to suspending immunosuppressive therapy to improve infection outcome. Said suspension implies the inherent risk for graft rejection or autoimmune disease exacerbation that can potentially worsen the course of the infection. Based on the presently available evidence, a treatment stance has been established for patients with gastrointestinal diseases that require immunosuppressive therapy.

© 2020 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el virus del síndrome respiratorio agudo grave-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La COVID 19 ha afectado a más de 6 millones de personas en todo el mundo en menos de 4 meses posterior al reporte de los primeros casos en China en diciembre 2019. En marzo 2020 se reportaron los primeros casos en Estados Unidos¹, y casi simultáneamente se reportó el primer caso importado en la Ciudad de México; desde entonces el número de casos en el continente se ha multiplicado exponencialmente, siendo responsable de aproximadamente el 45% de todos los casos a nivel mundial.

Del 70 al 80% de los casos siguen un curso leve; sin embargo, los pacientes mayores de 65 años y/o con comorbilidades como diabetes, obesidad e hipertensión se consideran grupos de riesgo para una evolución grave. Debido a la rapidez con la que ha incrementado el número de contagios y de tratarse de un patógeno nuevo, se desconoce el efecto que pueda tener sobre diversas patologías crónicas, incluyendo las de tipo gastrointestinal. Al respecto, un reporte preliminar de un estudio multinacional que incluyó a 103 pacientes con cirrosis hepática encontró que los pacientes con cirrosis hepática requirieron ser admitidos en terapia intensiva en el 23.3% y uso de ventilación mecánica invasiva en el 17.5%. En este mismo estudio se reportó una mortalidad del 39.8%, cifra que excede por mucho a la de la población general con neumonía por COVID-19².

Igualmente importante e incierta es la relación que guarda la enfermedad por SARS-CoV-2 con el tratamiento inmunosupresor utilizado en diversos trastornos gastrointestinales. Esto genera el debate sobre suspender el tratamiento inmunosupresor para mejorar el pronóstico de la infección, lo cual incluye el riesgo inherente de rechazo de injerto o agudización de enfermedades autoinmunes que potencialmente pudieran agravar el curso de la infección.

La actividad científica está dirigiendo sus esfuerzos a la búsqueda de un tratamiento específico y al desarrollo de

vacunas, mientras que la práctica clínica y los sistemas de salud nacionales han modificado sus prioridades dirigiendo gran parte de los recursos médicos (humanos y tecnológicos) a la atención de la COVID-19. Esto, asociado a las medidas de distanciamiento social implementadas, ha cambiado y limitado la forma de atención y vigilancia de pacientes con padecimientos crónicos. Dentro de estos, existe un grupo de padecimientos gastrointestinales que requieren tratamiento inmunosupresor; afortunadamente son pocos, y se asocian a bajas tasas de incidencia y prevalencia (p.ej., trasplante hepático, hepatopatía autoinmune, pancreatitis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal). El riesgo de infección por COVID-19 de esta población no parece ser mayor que el de la población general, pero se desconoce si su evolución será la misma o si la probabilidad de requerir atención intrahospitalaria se incrementa. En base a reportes provenientes de China y de otros países asiáticos, los pacientes infectados pueden cursar con elevación de transaminasas, diarrea o dolor abdominal, y en un cuadro agudo de COVID-19 es difícil diferenciar si estos síntomas son ocasionados directamente por la infección viral, por la toxicidad por fármacos, por la respuesta inflamatoria sistémica o bien por la actividad de la enfermedad de base³.

Otras interrogantes sobre el manejo de estas enfermedades surgen en el grupo de pacientes que reciben algún tipo de inmunosupresión. Debido a la escasa y baja calidad de la evidencia disponible, las clínicas de hígado, páncreas y trasplante hepático del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) decidieron documentar y reportar su posicionamiento y emitir recomendaciones sobre el manejo de hepatopatías autoinmunes, trasplante hepático y pancreatitis autoinmune en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Las potenciales modificaciones terapéuticas deben considerar el desconocimiento que tenemos sobre los efectos que puede tener el SARS-CoV-2 sobre estos padecimientos crónicos, y como estos últimos y el uso de inmunosupresores pudieran contribuir a un curso grave.

Pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes

El grupo de pacientes con hepatopatías autoinmunes incluyen a aquellos con diagnóstico de hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria; sin embargo, solo en la primera es donde está indicado el uso de inmunosupresores. Estos pacientes pueden estar en riesgo de mayor infección o enfermedad grave por el uso crónico de inmunosupresores y la presencia de enfermedad hepática avanzada. Por lo anterior, se recomienda extremar las precauciones generales y el aislamiento social en este grupo de pacientes.

La infección por SARS-CoV-2 se asocia a alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, y se desconoce si esto incrementa el riesgo de provocar descompensación aguda de la hepatopatía crónica.

Los medicamentos más comúnmente utilizados en estas patologías incluyen corticoesteroides, fármacos antiproliferativos (p.ej., azatioprina, mofetil micofenolato) e inhibidores de calcineurina (p.ej., tacrolimus y ciclosporina) tanto para inducción a la remisión como para terapia de mantenimiento⁴.

Pacientes no infectados por COVID-19

Por consenso internacional no se debe modificar el esquema basal de tratamiento inmunosupresor durante la pandemia de COVID-19 en pacientes no infectados⁵.

- En caso de pacientes con reciente diagnóstico de enfermedades hepáticas autoinmunes, se debe iniciar el tratamiento inmunosupresor de manera usual a lo establecido, previo a la pandemia de COVID-19⁴.
- No disminuir el grado de inmunosupresión de forma rutinaria.
- Verificar que el paciente cuenta con inmunizaciones contra influenza y neumococo.

Infección aguda por COVID-19

En caso adquirir la infección, el ajuste de tratamiento debe individualizarse considerando la gravedad del cuadro infeccioso³, el grado de actividad actual de la enfermedad hepática de base y el riesgo de reactivación de la misma al modificar el tratamiento, especialmente en el caso de hepatitis autoinmune. Es muy importante no asumir que la transaminasemia en un paciente con infección por COVID-19 se debe a actividad de la hepatopatía de base, ya que la COVID-19 puede alterar las pruebas de función hepática⁵.

Hasta este momento se han emitido las siguientes recomendaciones en pacientes infectados por COVID-19 que tienen una enfermedad hepática autoinmune de base y usan inmunosupresores⁵⁻⁸:

- Presentar alteraciones en las pruebas de función hepática no limita iniciar el tratamiento para COVID-19.
- Considerar reducir las dosis elevadas de prednisona, manteniendo al menos 10 mg/día para evitar insuficiencia suprarrenal.

- Considerar reducir la dosis de azatioprina, 6-mercaptopurina o micofenolato de mofetilo, especialmente en el contexto de linfopenia, fiebre o deterioro de la neumonía por COVID-19.
- Considerar reducir, pero no suspender, la dosis diaria de inhibidores de calcineurina, especialmente en el contexto de linfopenia, fiebre o deterioro de la neumonía por COVID-19.
- Vigilar de manera continua las interacciones de los inmunosupresores y los medicamentos *off label* para COVID-19. Verificar periódicamente el sitio <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- Algunas de las interacciones más comunes son entre prednisona + hidroxiclороquina, provocando un ligero incremento en riesgo de convulsiones, y de azatioprina con hidroxiclороquina, incrementando el riesgo de citopenias⁹. Es importante mencionar que la FDA ha lanzado advertencias frente al uso de estos medicamentos en pacientes ambulatorios por el riesgo de desarrollar arritmias¹⁰.
- En el caso de enfermedades colestásicas se puede continuar la misma dosis de ácido ursodeoxicólico siempre y cuando tolere la vía oral. Este fármaco no tiene interacciones con los medicamentos *off label* utilizados hasta el momento para el manejo de la COVID-19⁹.

Vigilancia ambulatoria de pacientes con cirrosis

Cirrosis compensada

- Considerar retrasar la vigilancia de carcinoma hepatocelular arbitrariamente hasta por 2 meses en quienes tengan un ultrasonido normal dentro de los 6 meses previos; en su defecto se pueden valorar niveles de alfa-fetoproteína, con las limitaciones que esto implica.
- En pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa que estén bajo profilaxis primaria con ligadura, considerar diferir las endoscopias de seguimiento y cambiar la estrategia a una con betabloqueadores no selectivos (BBNS), titulando la dosis en base a la frecuencia cardíaca (55-60 lpm) y evitando presión arterial sistólica < 90 mmHg¹¹.
- En pacientes con diagnóstico previo de hipertensión portal clínicamente significativa que tengan programada endoscopia de tamizaje, considerar diferirla e iniciar BBNS al menos temporalmente titulando su dosis (ver arriba).
- En pacientes sin diagnóstico previo de hipertensión portal clínicamente significativa programados para endoscopia de tamizaje, considerar diferirla; en su defecto, se puede valorar el recuento plaquetario (< 150,000), y si este sugiere hipertensión portal clínicamente significativa, iniciar BBNS al menos temporalmente titulando su dosis (ver arriba).
- En los pacientes con nódulos hepáticos sospechosos es recomendable no retrasar el abordaje diagnóstico de los mismos; en caso de carcinoma hepatocelular es recomendable no retrasar el tratamiento.
- En pacientes que requieran estudios de gabinete y/o de laboratorio, estos deberán realizarse de preferencia en centros de diagnóstico periféricos y no dentro de medios hospitalarios.

- En los pacientes con inicio reciente de profilaxis primaria con BBNS la titulación de este puede realizarse por telemedicina, llamada telefónica, mensajes de texto si el paciente tiene forma de medir su frecuencia cardiaca y presión arterial.

Cirrosis descompensada

- Apegarse a los protocolos de tratamiento establecidos por las guías internacionales, pero minimizando en la medida de lo posible la estancia hospitalaria, además de realizar interconsultas a otros servicios por telemedicina¹².
- Enlistar para trasplante hepático solo aquellos con mal pronóstico a corto plazo, como lo son los pacientes con puntaje MELD alto (individualizando cada caso de acuerdo a comité y protocolo de trasplante hepático interno), carcinoma hepatocelular cercano a salir de criterios de Milán, y pacientes con falla hepática aguda¹³ (ver fig. 1).
- Tener especial énfasis en optimizar la profilaxis para encefalopatía, sangrado variceal y peritonitis bacteriana espontánea en los grupos que lo ameriten, ya que eso limitará las visitas al hospital.

Biopsia hepática durante la pandemia de COVID-19

- De preferencia diferir este tipo de procedimientos.
- En caso de sospechar colangitis biliar primaria seronegativa, considerar iniciar tratamiento en lugar realizar biopsia hepática.

En caso de sospechar hepatitis autoinmune, se deberá considerar la gravedad de la enfermedad para determinar la necesidad de una biopsia urgente; se puede considerar incluso iniciar tratamiento sin biopsia en casos particulares⁵.

Atención a pacientes con trasplante hepático

Impacto de la COVID-19 en pacientes con trasplante

Hasta la elaboración de este manuscrito no existen estudios con número de pacientes suficientes que nos permitan evaluar los desenlaces de SARS-CoV-2 (COVID-19) en población con trasplante hepático. Sin embargo, algunos reportes de casos indican que la presentación clínica, radiológica y bioquímica es similar a la de los pacientes inmunocompetentes, aunque la progresión y la tasa de admisión a las unidades de cuidados intensivos pueden ser mayor, así como la frecuencia de sobreinfecciones bacterianas¹⁴. En infecciones virales de vías respiratorias bajas causadas por otros agentes distintos al SARS-CoV-2 sabemos que el periodo de mayor incidencia es el postrasplante temprano, donde se han descrito repercusiones como inducción al rechazo y mortalidad, que puede llegar hasta el 20% en el caso del virus sincitial respiratorio¹⁵. En un artículo de correspondencia se reportó la experiencia de un centro de trasplante hepático en el norte de Italia: en esta serie de casos, 3 pacientes de 111 (periodo de trasplante mayor a 10 años) fallecieron por COVID-19; los 3 pacientes compartían las características de ser hombres, mayores de 65 años, tener sobrepeso, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Así mismo, 3 de 40 pacientes en estatus postrasplante hepático (periodo de

trasplante menor a 2 años) que padecieron neumonía por COVID-19 tuvieron un curso benigno¹⁶. Aún se desconoce si la inmunosupresión en los pacientes trasplantados de hígado los vuelve más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, hasta ahora su mortalidad no ha sido mayor a la de la población general y parece estar más relacionada con la presencia de complicaciones metabólicas posteriores al trasplante que con la propia inmunosupresión.

Alteración de pruebas de función hepática en pacientes con trasplante hepático

Sabemos que del 14 al 53% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden presentar alteración en las pruebas de función hepática, con elevación de AST y ALT principalmente¹⁷. Esta elevación suele ser transitoria y no requiere tratamiento específico. Los mecanismos de daño que se han sugerido son:

1. *Daño directo*. El SARS-CoV-2 tiene afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina. Esta unión permite que se internalice en las células blanco, y este receptor se expresa en los hepatocitos y colangiocitos permitiendo que el hígado sea un órgano blanco de infección¹⁷.
2. *Toxicidad farmacológica*. Los agentes terapéuticos que forman parte del tratamiento en México pueden tener efectos hepatotóxicos, como el remdesivir y el tocilizumab.

Al respecto, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) menciona que no se debe asumir un rechazo celular agudo en el escenario de COVID-19 y trasplante hepático. Sin embargo, se ha documentado que las neumonías virales pueden inducir rechazo agudo, por lo que en caso de elevación moderada a grave de transaminasas y/o falta de descenso de las mismas posterior a la resolución de la infección por COVID-19 debe mantenerse la sospecha.

Dentro del abordaje diagnóstico en un paciente trasplantado de hígado se recomienda:

- Panel de hepatitis viral hepatotrópicos y no hepatotrópicos.
- Estudios de gabinete (USG o colangiorresonancia) solo en caso de un patrón colestásico con sospecha de problemas vasculares y/o colangitis (factor R < 2).
- Las pruebas de funcionamiento hepático deben ser monitorizadas cada 24-48 h.
- Presentar alteraciones en las pruebas de función hepática no limita iniciar el tratamiento para COVID-19.

Ajustes anticipados en la inmunosupresión en pacientes con trasplante hepático

Ante la falta de estudios, no existe una estrategia de prevención diferente a las medidas generales aplicadas al resto de la población. Los datos actuales sugieren que la respuesta inmune innata puede jugar un papel importante en el daño pulmonar, y la inmunosupresión teóricamente pudiera ser protectora^{18,19}. Además sabemos que la inmunosupresión no

fue un factor de riesgo para mortalidad asociada a los brotes previos de SARS o MERS. También, hasta el momento, no se ha reportado una asociación con mayor riesgo de infección, formas graves o mortalidad en pacientes trasplantados^{19,20}. Al momento, y concordando con otras asociaciones, concluimos lo siguiente:

- No se deben hacer ajustes anticipados a las dosis de los inmunosupresores.
- No se deben recomendar cambios en el esquema de inmunosupresión.

Medidas generales recomendadas para pacientes con trasplante hepático

Las medidas generales recomendadas para pacientes trasplantados son las mismas que se aplican para la población general.

- Lavado de manos frecuente.
- Limpieza de superficies que se tocan con frecuencia.
- Medidas de distanciamiento social y mantenerse alejado de grandes multitudes.
- Mantenerse alejado de personas enfermas.
- No realizar viajes durante la pandemia.
- Reducir al mínimo las consultas en persona y hacer uso de la telemedicina.
- Abogar por permisos de ausencia en el trabajo o considerar el trabajo desde casa.

Manejo del paciente con trasplante hepático y diagnóstico de COVID-19

Las recomendaciones generales para el manejo de pacientes con trasplante hepático y diagnóstico de COVID-19 se realizan de acuerdo con los diferentes escenarios posibles a que nos podemos enfrentar en la práctica clínica. Básicamente, se contemplan tres escenarios posibles: 1) pacientes con trasplante hepático y COVID-19 leve; 2) pacientes con trasplante hepático y COVID-19 grave sin necesidad de ventilación mecánica invasiva, y 3) pacientes con trasplante hepático y COVID-19 grave con necesidad de ventilación mecánica invasiva. Se debe tener en cuenta en la toma de decisiones la gravedad del paciente con COVID-19, el estado de inmunosupresión de acuerdo con el tiempo después del trasplante y las posibles interacciones farmacológicas entre los inmunosupresores y las terapias *off-label* utilizadas en este tipo de pacientes. Esto permite valorar el riesgo-beneficio de cada una de las intervenciones para tomar la mejor decisión, siempre considerando lo que puede poner en riesgo la vida del paciente o la sobrevivencia del injerto. En ocasiones será necesario individualizar las decisiones caso por caso. En la [figura 1](#) se presenta el algoritmo de tratamiento propuesto para los pacientes con trasplante hepático y COVID-19.

Es importante recordar que todos los pacientes que tengan cualquiera de las siguientes características al momento o después de la admisión se deben clasificar como casos graves: 1) dificultad respiratoria (≥ 30 respiraciones/min); 2) saturación de oxígeno en reposo $\leq 93\%$; 3) relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxí-

geno o PAFI ≤ 300 mmHg; o 4) complicaciones graves de la enfermedad (insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica, choque séptico u otras fallas orgánicas).

Todos los pacientes con trasplante hepático y COVID-19 demostrado (RT-PCR) deben ser considerados para ingresar a una unidad hospitalaria, debido a que actualmente no están bien establecidos los efectos de la inmunosupresión. Es importante poder vigilarlos por lo menos 72 h y así determinar el curso de la enfermedad (requerimiento de oxígeno suplementario o desarrollo de hipoxemia). Se ha descrito que los casos graves tardan en requerir mayor apoyo aproximadamente 8 días después del inicio de la infección.

La valoración inicial de los pacientes con trasplante hepático y COVID-19 debe incluir laboratorios generales (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación), laboratorios con valor pronóstico (ferritina, dímero D, fibrinógeno, creatinina fosfoquinasa [CPK], proteína C reactiva, procalcitonina, troponina I y lactato) y una tomografía axial computada de alta resolución de tórax.

Pacientes con trasplante hepático con COVID-19 leve o grave sin necesidad de ventilación mecánica invasiva

- Disminuir las dosis altas de prednisona pero mantener una dosis de 10 mg/día para evitar la insuficiencia suprarrenal.
- Disminuir o suspender la dosis de azatioprina, micofenolato, everolimus o sirolimus, especialmente si el paciente tiene linfopenia, fiebre o empeoramiento de la neumonía y si la evolución del trasplante lo permite.
- Disminuir la dosis de inhibidor de calcineurina, especialmente si el paciente tiene linfopenia, fiebre o empeoramiento de la neumonía y si la evolución del trasplante lo permite.
- Medir niveles de inhibidores de calcineurina al ingreso y cada 72 h.
- Realizar electrocardiograma (ECG) basal y seriados a todos los pacientes con cloroquina o hidroxicloroquina y azitromicina, debido al riesgo de desarrollo de arritmias secundarias a la prolongación del segmento QT. Es importante mencionar que la FDA ha lanzado advertencias frente al uso de estos medicamentos en pacientes ambulatorios por el riesgo de desarrollar arritmias¹⁰.
- Mantenerse en contacto con los médicos de trasplante hepático.

Pacientes con trasplante hepático y COVID-19 grave y necesidad de ventilación mecánica invasiva

- Suspender la prednisona y considerar administrar esteroides de acuerdo a lo considerado por los médicos de medicina crítica para evitar la insuficiencia suprarrenal o por alguna otra indicación (choque refractario).
- Suspender la dosis de azatioprina, micofenolato, everolimus o sirolimus.
- Disminuir o suspender la dosis de inhibidor de calcineurina, especialmente si el paciente tiene fiebre o empeoramiento de la neumonía.
- Tratar de mantener solo un fármaco inmunosupresor, ya sean dosis bajas de esteroide o niveles bajos de inhibidor de calcineurina (tacrolimus 2-5 ng/dl).
- Medir los niveles de inhibidores de calcineurina al ingreso y cada 72 h.

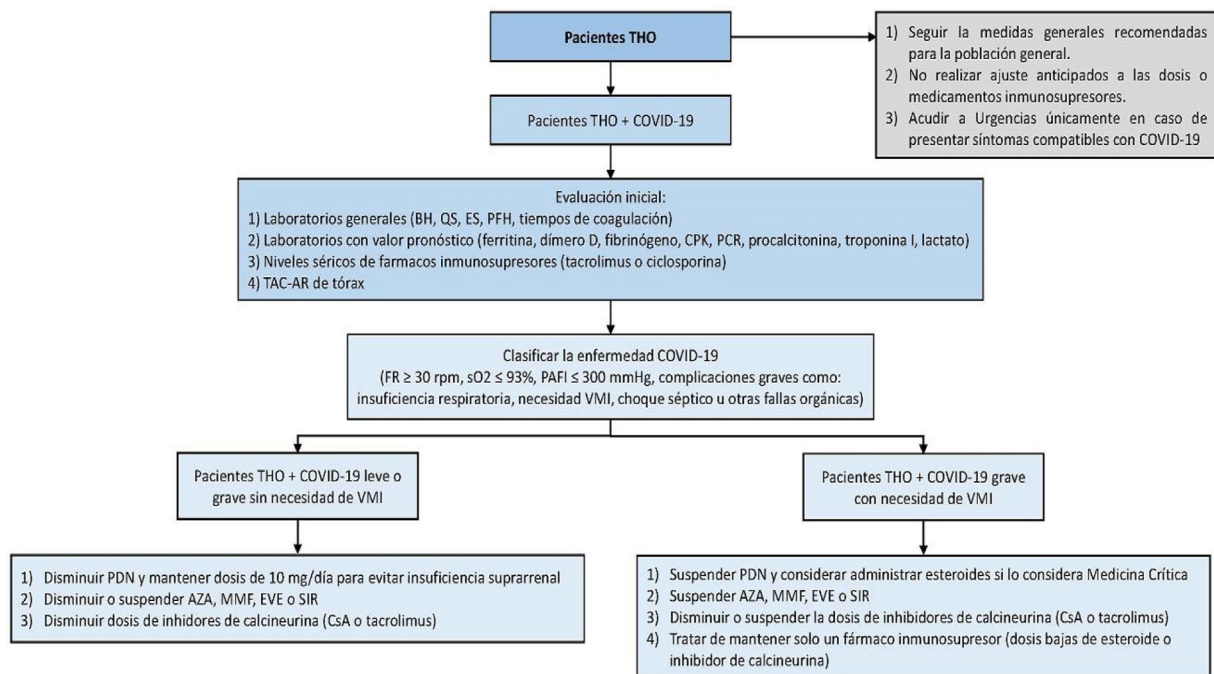


Figura 1 Algoritmo de manejo para pacientes con trasplante hepático y COVID-19.

AZA: azatioprina; BH: biometría hemática; CPK: creatina fosfoquinasa; CsA: ciclosporina; ES: electrolitos séricos; EVE: everolimus; FR: frecuencia respiratoria; IR: sirolimus; MMF: micofenolato; PAFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; PCR: proteína C reactiva; PDN: prednisona; PFH: pruebas de función hepática; QS: química sanguínea; sO₂: saturación de oxígeno; TAC-AR: tomografía axial computada de alta resolución; THO: trasplante hepático ortotópico; VMI: ventilación mecánica invasiva.

- Realizar ECG basal y seriados a todos los pacientes con cloroquina o hidroxiclороquina y azitromicina, debido al riesgo de desarrollo de arritmias secundarias a la prolongación del segmento QT. Es importante mencionar que la FDA ha lanzado advertencias frente al uso de estos medicamentos en pacientes ambulatorios por el riesgo de desarrollar arritmias¹⁰.
- Mantenerse en contacto con los médicos de trasplante hepático.

En los pacientes hospitalizados con trasplante hepático y COVID-19 es fundamental implementar ciertas medidas para su atención debido al mayor riesgo que tienen los trabajadores de la salud de adquirir la enfermedad COVID-19. Las medidas sugeridas para la atención de estos pacientes son las siguientes:

- Considerar restringir la atención directa a las personas de mayor riesgo.
- Limitar el menor número necesario de personal para ingresar a las habitaciones.
- Considerar realizar llamadas telefónicas o conferencias virtuales para reducir las interacciones directas con el personal.
- Limitar la cantidad de visitantes que pueden ver al paciente.
- Solicitar únicamente estudios esenciales para su atención.
- Evitar el traslado de pacientes entre las diferentes áreas del hospital.

- Evaluar las necesidades del paciente antes del alta para determinar su seguimiento y las precauciones adecuadas para los cuidadores o familiares.

Interacciones farmacológicas

Siempre es importante investigar las interacciones farmacológicas entre los diferentes tratamientos *off label* utilizados para tratar a pacientes con COVID-19 y los medicamentos inmunosupresores utilizados en los pacientes con trasplante hepático. Algunas de estas combinaciones requieren realizar ECG seriados o ajustes en las dosis de los inmunosupresores⁹, como se muestra en la [tabla 1](#).

Experiencia en el INCMNSZ

En el INCMNSZ nos hemos apegado a las recomendaciones previamente mencionadas. Hasta el momento los pacientes infectados por COVID-19 con enfermedad hepática autoinmune que hemos recibido en el instituto han tenido enfermedad leve, la cual se ha podido manejar únicamente con tratamiento de soporte y al reajustar el tratamiento inmunosupresor, como lo establecen las recomendaciones; no hemos encontrado datos de reactivación o descompensación de la enfermedad de base.

En este momento el programa de trasplante hepático se ha detenido a nivel nacional, por lo cual no hemos podido enlistar ni evaluar a los pacientes considerados prioritarios. La atención de la mayoría de los pacientes y el ajuste de tratamiento se ha realizado vía telefónica o mediante

Tabla 1 Tabla de interacciones farmacológicas entre fármacos utilizados para el tratamiento *off label* de COVID-19 e inmunosupresores⁹

Fármacos	AZM	CLQ	HCLQ	RDV	TCZ
Azitromicina		↔ ♥ ^a	↔ ♥ ^a	↔ ^b	↔ ^b
Prednisona	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Azatioprina	↔ ^b	↔ ^a	↔ ^a	↔ ^b	↔ ^a
Micofenolato	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Ciclosporina	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↔ ^b	↓ ^c
Tacrolimus	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↔ ^b	↓ ^c
Sirolimus	↔ ^b	↑ ^a	↑ ^a	↔ ^b	↓ ^c

AZM: azitromicina; CLQ: cloroquina; HCLQ: hidroxicloroquina; RDV: remdesivir; TCZ: tocilizumab.

♥Uno o ambos medicamentos pueden causar prolongación del QT y/o PR. Se recomienda la monitorización del ECG si se administra conjuntamente.

↔Ningún efecto significativo.

↑Posible aumento de los niveles de la co-medicación. (No del fármaco COVID).

↓Posible disminución de los niveles de la co-medicación. (No del fármaco COVID).

^a Potencial interacción que puede requerir un ajuste de dosis o monitorización.

^b No se espera una interacción clínicamente significativa.

^c Potencial interacción probablemente de intensidad leve. Es poco probable que se requiera una monitorización o ajuste de dosis.

Fuente: modificada de <https://www.hep-druginteractions.org/>

telemedicina, con lo cual logramos disminuir el riesgo de exposición de los mismos al acudir al hospital. Los pacientes con hepatocarcinoma en espera de tratamiento se han referido a otras instituciones para no postergar el tratamiento, o se les ha dado tratamiento con radioterapia, que continúa funcionando.

Pancreatitis autoinmune

No existe hasta el momento de esta publicación información sobre el riesgo de infecciones en pacientes con inmunosupresión y pancreatitis autoinmune (PAI), muchos menos en el contexto del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Sin embargo, teóricamente este riesgo no debería ser mayor al observado para otro tipo de infecciones. Se desconoce también, al igual que en otras patologías, si la inmunosupresión condiciona mayor riesgo a cuadros graves de COVID-19.

Los pacientes con PAI pueden cursar con cuadros de pancreatitis aguda (<20%); sin embargo, la mayoría se presenta con cambios asociados a pancreatitis crónica, y en nuestra experiencia cerca del 50% cursa con estenosis biliares o incremento de volumen del páncreas, siendo estas las principales indicaciones de inmunosupresión. Similar a otros trastornos inmunológicos, el tratamiento inicial (inducción a la remisión) va enfocado en disminuir rápidamente el proceso inflamatorio y lograr su remisión, lográndose generalmente con el uso de esteroides. En el caso de la PAI, la gran mayoría de los casos responde y permanece en

remisión después de un curso de 12 semanas de esteroides. Un porcentaje de casos, especialmente aquellos con manifestaciones extrapancreáticas, requerirá tratamiento de mantenimiento a base de otros inmunosupresores, como azatioprina, 6-mercaptopurina y, en casos excepcionales, rituximab.

Resulta bien conocido que el riesgo de infecciones con el uso de esteroides sistémicos es dependiente del tiempo de administración y de la intensidad de la dosificación^{21,22}. En el caso de la inducción de la remisión, habrá que seleccionar y diferenciar adecuadamente a los pacientes con necesidad de tratamiento urgente (ictericia obstructiva, dolor abdominal) de aquellos con indicaciones no urgentes (lesiones extrapancreáticas asintomáticas, pacientes asintomáticos con masa pancreática persistente en imagen)²³. Se debe considerar e informar al paciente que el retraso en el tratamiento incluso de lesiones pancreáticas asintomáticas se asocia con el eventual desarrollo de pancreatitis crónica e insuficiencias exocrina y endocrina.

De preferencia deberá optarse por esquemas de inducción acortados con 2 semanas de administración de prednisona a dosis de 0.6 mg/kg/día con posterior reducción de dosis semanal²³. Siempre valorar riesgo-beneficio al inicio de dosis más altas. Es incierto si el uso de esteroides puede ser útil o deletéreo, considerando que en casos graves de COVID-19 se ha descrito una tormenta de citocinas cuya intensidad hipotéticamente pudiera disminuirse con el uso de este tipo de fármacos, pero el efecto en cuanto a carga y replicación viral es también incierto²⁴.

En los casos que se encuentran en terapia de mantenimiento consideramos que debe continuarse sin modificaciones, pues la suspensión del mismo puede generar reactivación de la enfermedad y agregar comorbilidad al paciente. Cambios de terapia en cuanto a tipo de fármaco o dosificación deberán individualizarse, y preferiblemente posponerse.

Debe siempre considerarse la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y el riesgo de mantener la inmunosupresión; sin embargo, en el caso particular de la PAI, que en el mantenimiento suele utilizarse azatioprina, la depuración del fármaco y de sus efectos inmunosupresores suele ocurrir 3 a 6 meses posterior a su suspensión, por lo que los efectos sobre la respuesta inmune no son inmediatos. Sin embargo, la dosis deberá disminuirse en caso de presentarse linfopenia, que es un dato asociado a COVID-19 y potencialmente de mal pronóstico²⁵.

Pacientes con enfermedad leve en mantenimiento con dosis baja de prednisona (2.5-10 mg/día), azatioprina o rituximab podrán continuar sin cambio en su tratamiento, ya que no existe evidencia de que incrementen el riesgo de infecciones graves^{22,26-28}. En los que tengan mantenimiento con rituximab es aconsejable la medición de niveles de inmunoglobulinas; de encontrarse disminuidas, principalmente la inmunoglobulina G, puede haber beneficio en disminuir la mortalidad con el reemplazo de inmunoglobulina intravenosa²⁹.

En casos graves o críticamente enfermos se deberá suspender el tratamiento inmunosupresor, solo considerando esteroides sistémicos para evitar la insuficiencia suprarrenal o por alguna otra indicación específica considerada por los médicos a cargo del paciente.

Consideraciones éticas

Los artículos citados han declarado dar cumplimiento a las normativas internacionales en investigación bioética y han sido autorizados por los comités de ética de las instituciones donde fueron elaborados. Así mismo, las series y reportes de casos no contienen información personal que permita la identificación personal de pacientes.

Financiación

No hubo financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización de este artículo.

Referencias

- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929–36, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
- Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.013>.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, et al. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63:971–1004, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>.
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2:100113, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>.
- COVID-19: Guidance for rheumatologists. British Society for Rheumatology. 2020. Disponible en: <https://www.rheumatology.org.uk/news-policy/details/covid19-coronavirus-update-members>.
- Coronavirus facts for chronic illness patients who are immune-compromised. Disponible en: <https://creakyjoints.org/living-with-arthritis/coronavirus-facts-for-chronic-illness-patients/>.
- European League Against Rheumatism. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. 2020. Disponible en: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients.covid19_outbreak.cfm.
- COVID-19 Drug Interactions. University of Liverpool. 2020. Disponible en: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
- FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. FDA. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65:310–35, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28906>.
- Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69:406–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. Coronavirus disease 2019 and transplantation: A view from the inside. *Am J Transplant*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15853>.
- Fishman JA, Grossi PA. Novel coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient: #Flatteningthecurve. *Am J Transplant*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15890>.
- Ju C, Lian Q, Zhang J, et al. Recommended prophylactic and management strategies for severe acute respiratory syndrome coronavirus2 infection in transplant recipients. *Chronic Dis Transl Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.02.003>.
- Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, et al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: Preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:532–3, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30116-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30116-3).
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:428–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
- Clinical insights for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic. AASLD. 2020. Disponible en: <https://www.aasld.org/about-aasld/covid-19-and-liver>.
- D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26:832–4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196933>.
- Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, et al. Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology*. 2020;25, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.062>, 2000280200028030455.
- Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11:954–63, <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/11.6.954>.
- Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: Associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:628–34, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21568>.
- Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2017;17:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.003>.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:33, <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>.
- Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14:1–12, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0673-8>.
- Vikse J, Jonsdottir K, Kvaløy JT, et al. Tolerability and safety of long-term rituximab treatment in systemic inflammatory and autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 2019;39:1083–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04272-1>.

28. Soliman H, Vullierme MP, Maire F, et al. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. *United European Gastroenterol J*. 2019;7:1073–83, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640619862459>.
29. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e184169, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4169>.