



RECOMENDACIONES PARA MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA Y TRASPLANTADOS HEPÁTICOS DURANTE PANDEMIA POR COVID-19. Versión 1.0

El virus SARS-CoV-2 y la enfermedad relacionada a este, COVID-19, se han instalado como pandemia con casos crecientes en nuestro país. Los pacientes con enfermedades crónicas han sido reconocidos como un grupo en que COVID-19 puede tener un curso más grave. No existe actualmente información suficiente de que los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en particular pacientes con cirrosis (compensada y descompensada), tengan mayor riesgo; sin embargo, el estado de inmunosupresión que acompaña a la cirrosis y, sobre todo, a la cirrosis descompensada, hacen pensar que sí lo tienen. También, en algunas enfermedades hepáticas crónicas que requieren de tratamiento inmunosupresor, como la hepatitis autoinmune, se podría pensar que existe mayor riesgo.

Finalmente, los pacientes trasplantados hepáticos, debido a su inmunosupresión farmacológica, podrían tener un curso más grave. Esto no ha sido descrito aún en trasplantados, pero sí en otros pacientes inmunosuprimidos (oncológicos). Además, existe información de que otro tipo de enfermedades virales respiratorias (Ej.: influenza) pueden tener peor evolución en trasplantados.

El presente texto no pretende ser una guía terapéutica, tan sólo corresponde a recomendaciones de expertos en hepatología del directorio de la Asociación Chilena de Hepatología, basados en la escasa literatura acumulada y de su experiencia en manejo de pacientes con hepatopatía aguda, crónica y trasplantados. Se presentan las recomendaciones para distintos grupos de pacientes con enfermedad hepática.

PACIENTES SIN COVID-19

1.- Enfermedad hepática crónica compensada (incluye cirrosis compensada)

a. Controles médicos:

- Siempre que sea posible, se recomienda el uso de métodos no presenciales, como telemedicina en sus distintos formatos, para control de este grupo.
- Los exámenes de laboratorio pueden ser chequeados por vías no presenciales también.

b. Tamizaje habitual:

- Hepatocarcinoma: El tamizaje habitual cada 6 meses debe idealmente mantenerse, pero podría ser retrasado en 2 meses en casos seleccionados.
- Várices esófago-gástricas: El tamizaje habitual podría retrasarse en grupos de menor riesgo (hepatitis crónica por virus B con CV indetectable, hepatitis crónica por virus C tratada, enfermedad hepática por alcohol en abstinencia). Puede considerarse marcadores no-invasivos de bajo riesgo de presencia de várices esofágicas según Baveno VI (recuento de plaquetas $>150000/uL$ y elastografía $>20kpa$) como aproximación inicial.

c. Tratamiento: No es recomendable suspensión de ningún tratamiento crónico habitual.

- Hepatitis virales: Mantener tratamiento antiviral habitual.
- Hepatitis autoinmune: referirse a punto 3.

d. Profilaxis:

- La profilaxis primaria de hemorragia digestiva alta variceal (HDAV) debe realizarse según las recomendaciones del consenso de Baveno VI. Preferir la profilaxis farmacológica en caso de ser posible.
- Énfasis en la importancia de vacunación contra influenza y neumococo.
- Extremar distanciamiento social durante el brote.

2.- Cirrosis descompensada (incluye pacientes con hepatocarcinoma)

a. Controles médicos:

- Siempre que sea posible, se recomienda el uso métodos no presenciales, como telemedicina en sus distintos formatos, para control de este grupo. Tener en cuenta que es un grupo de mayor riesgo, por lo que si la información proporcionada no es suficiente o se requiere realizar examen físico, puede ser necesario el control presencial con los elementos de protección personal (EPP) recomendadas por MINSAL u otros organismos competentes.
- Los exámenes de laboratorio pueden ser chequeados por vías no presenciales también. Tener en cuenta que puede requerirse un control más estricto.

b. Tamizaje habitual:

- Hepatocarcinoma: El tamizaje habitual cada 6 meses debe idealmente mantenerse, pero podría ser retrasado en 2 meses en casos seleccionados.

- Várices esófago-gástricas: El tamizaje habitual podría retrasarse en grupos de menor riesgo (hepatitis crónica por virus B con CV indetectable, hepatitis crónica por virus C tratada, enfermedad hepática por alcohol en abstinencia). **Debe realizarse** en caso de nueva descompensación.

c. Tratamiento:

- No es recomendable suspensión de ningún tratamiento farmacológico habitual.
- Hepatitis virales: Mantener tratamiento antiviral habitual.
- Hepatocarcinoma:
 - Terapias locorregionales (Ej.: Quimioembolización, terapias ablativas): Intentar no suspender. En casos en que se estime que su retraso en 2-3 meses no impactará el pronóstico, se pueden retrasar.
 - Terapias sistémicas: No deben suspenderse.
- Hepatitis autoinmune: referirse a punto 3.

d. Profilaxis:

- La profilaxis primaria de HDAV debe realizarse según las recomendaciones del consenso de Baveno VI. Preferir la profilaxis farmacológica en caso de ser posible.
- La profilaxis secundaria de HDAV **no debería ser suspendida**. Para la realización de profilaxis endoscópica, se deben tomar las medidas recomendadas por nuestra sociedad (ver: Guía de recomendación ACHED – SCHGE para el funcionamiento de la unidad de endoscopia durante el brote de Coronavirus (COVID-19))
- Profilaxis de Peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática: Especial énfasis en su cumplimiento para evitar ingresos por descompensación.
- Énfasis en la importancia de vacunación contra influenza y neumococo.
- Extremar distanciamiento social durante el brote.

3.- Hepatitis autoinmune (incluye cirrosis)

a. Para controles médicos, tamizaje y profilaxis referirse a punto 1 o 2 según corresponda.

b. Tratamiento:

- Los pacientes inmunosuprimidos se consideran como grupo de riesgo para COVID-19 grave. No existe información específica en hepatitis autoinmune; sin embargo, la suspensión o

disminución de dosis terapéutica, puede desencadenar una descompensación, situación en la que la infección puede ser grave.

- **No se recomienda la suspensión** ni cambio de tratamiento en pacientes **sin COVID-19** ni pacientes contacto de casos COVID-19.

4.- Trasplante hepático

No hay evidencia aún del rol de la inmunosupresión en infección por SARS-CoV-2, existe incluso información de que es la respuesta inmune innata la responsable del daño pulmonar, por lo que la inmunosupresión podría ser protectora. Sin embargo, en la mayoría de las recomendaciones se considera los trasplantados inmunosuprimidos, sobre todo los mayores de 60 años, como un grupo de mayor riesgo de infección severa. Hasta la confección de este texto sólo había 2 casos reportados de COVID-19 en trasplantados hepáticos.

a. Controles médicos:

- Trasplante hace más de 1 año:
 - En pacientes con último control sin cambios con respecto a controles previos, se puede retrasar control en 2-3 meses o realizar control mediante mecanismos no presenciales, como telemedicina u otro similar.
- Trasplante hace menos de 1 año:
 - Seguir la recomendación de cada equipo de trasplante. En aquellos pacientes que se pueda, recomendamos métodos no presenciales, como telemedicina en sus distintos formatos.

b. Tratamiento:

- **No se recomienda la suspensión** ni cambio de tratamiento en pacientes **sin COVID-19** ni en pacientes contacto de casos COVID-19.

c. Profilaxis

- Recomendamos la vacunación contra influenza en todos los pacientes con un tiempo mayor a 4 meses de trasplante.
- Recomendamos iniciar o completar la vacunación con *Streptococcus Pneumoniae* en todos los pacientes

d. Información para pacientes

- Recomendaciones según anexo 1 (INSTRUCTIVO COVID-19 PARA PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS).

PACIENTES CON COVID-19

1.- Recomendaciones de hospitalización

a. Enfermedad hepática crónica sin cirrosis

- Sin otras comorbilidades y cuadro leve: Se podría manejar de manera ambulatoria.
- Co-morbilidad (HTA, DM2, mayor a 60 años): Inicialmente hospitalizado.

b. Cirrosis (compensada y descompensada), hepatocarcinoma y trasplantados hepáticos: Manejo hospitalizado.

2.- Recomendaciones de tratamiento

a. Analgésicos y antipiréticos:

- Evitar uso de AINES.
- Preferir uso de Paracetamol, con dosis máxima de 2-3 g (En caso de consumo activo de alcohol no sobrepasar 1.5 g/día)

b. Tratamiento cirrosis descompensada: Siempre que se pueda mantener las terapias específicas para manejo de la hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, etc.

c. Inmunosupresión:

- Hepatitis autoinmune: En pacientes con curso moderado a grave de infección, se puede considerar disminución o suspensión transitoria de azatioprina y micofenolato, manteniendo tratamiento con prednisona o similar en dosis no menor a 10 mg al día. Discutir con especialista.
- Trasplante hepático: En pacientes con curso moderado a grave de infección, se puede considerar disminución o suspensión transitoria de inmunosupresión. Discutir con especialista.
 - Micofenolato y Azatioprina: Suspender o disminuir dosis en casos graves, sobreinfección o linfopenia.
 - Inhibidores de calcineurina: Considerar disminuir, pero no suspender, sobre todo en casos graves, sobreinfección o linfopenia.
 - Esteroides: No suspender. En caso de reducir dosis, mantener siempre al menos 10 mg la día o equivalente de prednisona.

d. Tratamiento específico COVID-19: No existe ninguna evidencia reportada de tratamiento de COVID-19 en los subgrupos de pacientes con hepatopatías crónicas, cirrosis o trasplantados hepáticos. La atención debe estar en los riesgos de hepatotoxicidad e interacción farmacológica.

No todos los tratamientos probados hasta ahora para COVID-19 están disponibles en nuestro medio, por lo que nos referiremos a los que sí.

- a. Lopinavir/Ritonavir: No recomendamos su uso, debido a estudios que han demostrado su baja utilidad. En particular evita su uso es trasplantados debido a interacción con CYP3A4. En caso de utilizarse, se debe disminuir dosis de tacrolimus a 1/20-1/50 de dosis habitual No utilizar con mTOR. No utilizar en cirrosis descompensada.
- b. Cloroquina/Hidroxicloroquina (+/- Azitromicina): No se ha asociado a mayor hepatotoxicidad. Hay escasos reportes de DILI grave. Monitorear ECG basal y luego de seguimiento para evaluar intervalo QT, y considerar estudio de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa previo a su uso. Interacciones: inhibidores de calcineurina e inhibidores mTOR.
- c. Remdesivir: No existen interacciones farmacológicas significativas. Si experiencia en cirrosis, pero se estima que podría ser seguro debido a uso de otros antivirales de la misma clase en hepatitis B y C. Monitorizar transaminasas (elevación de GPT/ALT).
- d. Tocilizumab: No utilizar en cirrosis descompensada. Puede reactivar VHB. Monitorizar transaminasas (elevación de GPT/ALT).
- e. Otros fármacos
 - a. No recomendamos por ahora la suspensión de IECAs o ARA-II.

OTRAS CONSIDERACIONES

1.- Biopsia hepática:

- a. Pacientes sin COVID-19
 - Diferir en todos los casos que se pueda.
 - No diferir si existe:
 - Sospecha de rechazo celular.
 - Elevación significativa de transaminasas (mayor a 5-10 veces) sin causa. Si sospecha alta de hepatitis autoinmune (marcadores autoinmunes muy positivos y estudio negativo de otras etiologías), se podría considerar tratamiento empírico y diferir biopsia. Discutir con especialista.
 - Sospecha de neoplasia que se tratará dentro de los próximos meses.
- b. Pacientes con COVID-19: Diferir en la mayoría. Discutir casos seleccionados.

2. Procedimientos endoscópicos: Referirse a guía de recomendación ACHED – SCHGE para el funcionamiento de la unidad de endoscopía durante el brote de Coronavirus (COVID-19).

ANEXO 1: INSTRUCTIVO COVID-19 PARA PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

El virus SARS-CoV-2 y la enfermedad relacionada a este, COVID-19, se han instalado ya como pandemia con casos crecientes en nuestro país. Actualmente no existe información en la literatura de que COVID-19 sea más grave en pacientes trasplantados. Sin embargo, sabemos que, al estar inmunosuprimidos, toda infección viral puede ser más grave y por lo mismo se deben tomar algunas medidas de prevención.

- Extremar medidas de higiene. El lavado de manos con jabón muy frecuente es muy importante. En ausencia de esta posibilidad, se puede utilizar alcohol gel.
- Evitar contacto directo con personas. En caso de que no se pueda evitar, lavar manos o uso de alcohol gel después.
- Al toser o estornudar, hacerlo sobre el pliegue del codo o utilizar pañuelos desechables, el cual debe ser eliminado inmediatamente. Lave sus manos o use alcohol gel después de usar el pañuelo.
- No llevarse las manos a la cara.
- Ventilar muy bien los ambientes de la casa y del lugar de trabajo, al menos 2 veces al día.
- Desinfectar bien los objetos que se usan con frecuencia.
- No auto-medicarse. Ante dudas comunicarse con nosotros o con un médico cercano.
- Evitar contacto con personas enfermas confirmadas o contactos de pacientes con COVID-19.
- Si puede quedarse en su casa sin salir, es lo más recomendable.
- Evitar actividades sociales, sobre todo asistir a lugares donde haya mucha aglomeración de gente.
- Evitar cualquier viaje que no sea estrictamente necesario.
- Mantenerse alejado de sintomáticos respiratorios y de personas en cuarentena o sospechosas.
- Es recomendable la administración de vacuna de influenza si tiene más de 4 meses de trasplantado y de neumococo (se debe repetir la dosis cada 5 años).
- Ante la presencia de fiebre y síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta o dificultad respiratoria) en usted o un familiar, contáctese con nosotros o con personal médico cercano, para seguir el protocolo activo en ese momento y evaluar si es necesario realizar estudio para búsqueda de SARS-CoV-2. La dificultad respiratoria es un síntoma grave y debe motivar consulta urgente.
- Acerca del uso de mascarillas, la evidencia es contradictoria. Si la va a usar, la común y corriente es suficiente, no es necesario usar la N95. Lo importante es siempre lavar las manos antes de y después de manipular la mascarilla.

BIBLIOGRAFÍA

- MINSAL. *Protocolo de uso de equipos de protección personal en la prevención de transmisión COVID-19 – SARS-CoV-2 (precauciones adicionales de transmisión por gotitas y contacto)*. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/03/PROTOCOLO-DE-USO-DE-EQUIPOS-DE-PROTECCIÓN-PERSONAL-EN-LA-PREVENCIÓN-DE-TRANSMISIÓN-COVID19-versión-24-03-2020-correcto-última-página.pdf>. Visitado 05 de Abril de 2020
- AASLD. *Clinical Insights for Hepatology and Liver Transplant providers during the COVID-19 Pandemic*. 23 de Marzo de 2020. <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-03/AASLD-COVID19-ClinicalInsights-3.23.2020-FINAL-v2.pdf>
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. *Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper*. JHEP Reports (2020). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. N Engl J Med 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
- Qin J, Wang H, Qin X, Zhang P, Zhu L, Cai J, Yuan Y, Li H. *Perioperative Presentation of COVID-19 Disease in a Liver Transplant Recipient*. Hepatology. 2020 Mar 27. doi: 10.1002/hep.31257. [Epub ahead of print]
- Bin L, Yangzhong W, Yuanyuan Z, Huibo S, Fanjun Z, Zhishui C. *Successful Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia in a Liver Transplant Recipient*. Am J Transplant. 2020 Apr 3. doi: 10.1111/ajt.15901. [Epub ahead of print]