



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

## Academia Nacional de Medicina de México

### Simposio:

### Acta de la Sesión Conjunta con la

### Fundación Mexicana para la Salud Hepática

### “Retos para el Hígado: COVID-19”

**Ciudad de México a 20 de mayo del 2020**

Bajo la coordinación de la Dra. María Concepción Gutiérrez Ruiz y como ponentes: Dra. Rosalba Moreno Alcántar, Dra. Nayelli Cointa Flores García, Dr. José Ignacio Santos Preciado

### **Dra. María Concepción Gutiérrez Ruiz, “Introducción”**

La “Fundación Mexicana para la Salud hepática *“FUNDEPA”* es una organización sin fines de lucro creada en 1998 por un grupo de personas preocupadas del avance de las enfermedades del hígado y la gran posibilidad de prevenirlas, detectarlas y tratarlas oportunamente, con el fin de lograr una mejor salud y calidad de vida en la población.

La Misión: es promover la salud hepática mediante la educación, investigación y la incidencia en las políticas públicas.

Se ha observado que se presenta un daño hepático en una proporción importante de pacientes, particularmente en aquellos que cursan con una enfermedad severa, se ha reportado el incremento leve de un infiltrado de linfocitos a nivel sinusoidal y necrosis hepática multifocal, por lo que se considera que esto puede ser el resultado del daño directo inducido por el virus o bien el potencial hepatotóxico de los fármacos utilizados, además las enfermedades crónicas preexistentes se exacerban durante COVID-19 y las reacciones híper inflamatorias pueden contribuir al daño hepático.

### **Dra. Rosalba Moreno Alcántar, “Efectos del Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave SARS-CoV-2 en el hígado en diferentes escenarios clínicos”.**

Lo que se sabe, es que es un virus ARN de tira única positiva, se replica por medio de una polimerasa ARN dependiente, que codifica precisamente a través de esta cadena ARN y que tiene similitud con estos coronavirus del SARS y MERS que son causantes o que habían sido causantes de brotes previos.



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherm

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Lo que se sospecha es que este virus se une a las células Diana, a través del receptor de la enzima convertidor de, esta enzima facilita la entrada viral y posterior replicación del virus a las células humanas, de esta manera, estas diferentes proteínas y de las cuales este virus se vale, siendo de las principales la proteína S, que tiene una forma espigada que utiliza este virus para colonizar las células, otra de sus proteínas, la proteína E, que es una proteína de envoltura ayuda al ensamblaje, la proteína N, que camufla el ARN del virus, la proteína M, es la membrana que mantiene unido a todo el virus, pero es la proteína S de espigas utilizadas para colonizar las células Diana y que es a través de esta proteína S que utiliza o que se une al receptor en la angiotensina 2 (ACE2), donde se une a la célula humana y que una vez acoplada a la célula, introduce el ARN y se vale de este mensajero y se crean nuevos virus completos que salen de la célula para infectar otras células.

De igual manera, se piensa que esta es una enzima, en donde una vez que empieza está infección y esta replicación, a través enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2), misma que es una enzima homóloga de la enzima angiotensina E, está ampliamente presente en muchos órganos y de éstos se explican por qué el riñón, el corazón, el hígado y el sistema nervioso central entre otros órganos, son los principales que se afectan por esta infección.

El hígado, está presente en estos numerosos receptores y por otra parte se han descrito también numerosos polimorfismos del gen de la enzima convertidora, en virtud de que algunos de ellos se han implicado en pacientes hipertensos y debido a estos numerosos polimorfismos, se cree que esto explicaría por qué en diferentes poblaciones como: los españoles, los italianos y probablemente los latinoamericanos presentan diferencias en mortalidad y en morbilidad, estos diferentes polimorfismos presentes en este gen, podrían explicar la variabilidad de la presencia o explicarían porque en algunos pacientes se desempeña ésta diversidad de la enfermedad en diferentes grados.

También se sabe que debido a la presencia de esta enzima y de estos receptores en el hígado y en el epitelio biliar, el hígado es Diana potencial de la infección, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en pacientes hospitalizados con COVID-19, principalmente la AST y la ALT, así como la bilirrubina se elevan en un porcentaje que está entre un 14 a un 53%, principalmente la AST y la ALT se elevan en un rango de 1 a 2 veces su valor normal, sin embargo, la lesión hepática suele ocurrir con mayor frecuencia en casos más graves que en los casos más leves, por otra parte la lesión hepática en los casos leves suele ser transitoria y no requiere en ninguno de los casos un tratamiento específico.

Los estudios que se han podido hacer histológicamente hablando, han sido muy limitados, debido a que los cambios reportados no son específicos, se ha observado



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherm

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

desde esteatosis micro-vesicular moderada, misma que es una actividad inflamatoria portal y lobulillar hasta necrosis focal, las enzimas hepáticas elevadas pueden reflejar un efecto citopático directo del virus o bien un daño inmunomediado vinculado a la respuesta inflamatoria asociada a la infección, los agentes terapéuticos utilizados para controlar COVID-19 pueden ser hepatotóxicos incluyendo el remdesivir y el tocilizumab y menos comúnmente se ha observado un daño por los medicamentos como la hidroxicloroquina, la cloroquina y la azitromicina.

Los pacientes que tienen una enfermedad hepática preexistente, por ejemplo: aquellos pacientes que tienen hepatitis B o C, son pacientes que pueden tener una susceptibilidad un poco mayor al daño por SARS-CoV-2, sin embargo, se aconseja que el médico o los médicos que vean a estos pacientes, continúen el tratamiento de los pacientes, siempre y cuando estos ya hubieran empezado con el tratamiento, sin embargo, si el paciente no ha comenzado el tratamiento, es posible que lo pueda detener o no empezar si no es necesario.

En pacientes que tienen colangitis esclerosante o colangitis biliar, se desconoce si la infección por SARS-CoV-2 exacerba la colestasis es posible que si la exacerbe, sin embargo, todavía no se sabe su interacción. como ya se mencionó, si existen receptores en el epitelio biliar, por lo cual es posible que se observe colestasis en una incidencia mayor en estos pacientes, en pacientes con esteatohepatitis los datos sugieren que los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico pueden tener un mayor riesgo de presentar COVID-19 grave, sin embargo, no está claro si el riesgo es específico o está en relación a los factores de riesgo metabólicos coexistentes como son: las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y la obesidad, mismos que están asociados con la gravedad de COVID-19, en pacientes con cirrosis la hipoalbuminemia al ingreso hospitalario es un marcador de gravedad en esta enfermedad.

En relación al diagnóstico en pacientes con enfermedad hepática preexistente o con enfermedad hepática establecida, no hay ninguna diferencia en cuanto a la respuesta al momento del diagnóstico, la sensibilidad establecida en las muestras conocidas, ya sean muestras nasofaríngeas que es de un 63%, las oro-faríngeas en un 32% o el lavado bronco alveolar que se puede elevar hasta en un 93% no varía en estos pacientes, debido a que es el mismo porcentaje de diagnóstico, por otra parte en cuanto al tratamiento, como ya se sabe no existe un tratamiento establecido y existen múltiples tratamientos sugeridos, para el paciente que tiene una enfermedad hepática preexistente estable o descompensada es necesario y conveniente, que reciba estos medicamentos de acuerdo a cada caso, por lo tanto es un reto para los médicos establecer cuál es el tratamiento que va a elegir para cada caso.





# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherm

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Existe un tratamiento que se puede elegir, mismo que es la infusión de plasma de pacientes convalecientes, debido a que la teoría, es que de estos pacientes que: ya han sufrido la enfermedad, ya han formado los anticuerpos correspondientes, que se encuentren en su plasma, estos anticuerpos pueden ser neutralizantes contra el virus, por lo tanto la infusión de este plasma podría beneficiar a los pacientes que se encuentran en una situación de gravedad, la recomendación a este tipo de tratamiento en pacientes con enfermedad hepática, se debe a que suele ser a la vez un tratamiento que podría ser doble, ya que una infusión de ciertos factores de los anticuerpos neutralizantes y en algunos momentos podría ser de algunos factores de coagulación, esta referencia es en base a que el “IMSS” es la primera institución del país certificada para tratar con plasma convaleciente a derechohabientes con COVID-19 esto es una referencia que acaba de salir recientemente en el hospital de especialidades y es uno de los tratamientos que se le está ofertando a los pacientes, sin embargo, su respuesta y su efectividad aún está por evaluarse.

En relación a como un paciente debería evaluarse en una primera vista, es difícil diferenciar si los aumentos de las enzimas hepáticas en el contexto de COVID-19 se deben a la infección por SARS-CoV-2, o sus complicaciones, incluyendo presencia de miositis (AST>ALT), isquemia/hipotensión o a un daño hepático inducido por fármacos, como se mencionó previamente, por eso la sugerencia de este algoritmo, que es evaluar al paciente y descartar si tienen alguna enfermedad previa, todo esto en un interrogatorio, repasar qué medicamentos toma o ha tomado, enfermedades que tiene o ha padecido y es necesario evitar estudios de imagen, a menos de que el paciente realmente empeore en su estado clínico.

En el caso de que el paciente presentara alguna enfermedad clínicamente significativa, por ejemplo: que estuviera icterico o que tuviera una elevación de ALT o AST por arriba de 500, esto justificaría la realización de un estudio de ultrasonido, por otra parte si el paciente está estable aunque tenga una enfermedad hepática preexistente, se limitaría al máximo su visita ambulatoria y sólo quedaría alguna evaluación que podría ser: telefónica, por telemedicina y no es necesario una evaluación en corto tiempo, o bien considerar alguna otra evaluación o alguna recomendación de algún medicamento si fuera necesario.

**Dr. Carlos Moctezuma Velázquez, “Seguimiento del paciente con cirrosis y hepatitis autoinmune en la era del COVID – 19”.**

No se sabe a ciencia cierta con la información que se tiene, si los pacientes con cirrosis tienen mayor riesgo de infección y si teniendo ya la infección por COVID-19 tienen mayor riesgo de un curso grave, aun así la mayor parte de las vías sobre los lineamientos establecidos, consideran que como paciente con cirrosis es un paciente con un estado



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

de disfunción inmune, es decir en el sentido estricto de la palabra tiene una inmunosupresión, probablemente estos pacientes si tienen mayor riesgo de adquirir una infección, de acuerdo a la revisión del “*New England*”, en donde se establece que estos pacientes probablemente tengan mayor riesgo de desarrollar un curso grave de la enfermedad, en virtud de que el COVID-19, altera las pruebas de disfunción hepática y existen receptores para este virus en los colangiocitos, por lo que tiene sentido que estos pacientes que ya tienen disfunción hepática previa sean infectados y puedan desarrollar descompensación y con ello hepatopatía aguda sobre crónica.

Ante esto lo más importante es que hay que extremar las medidas de prevención o de precaución en los pacientes, así como el aislamiento social, la sana distancia, el aseo de manos por al menos 20 segundos en 5 tiempos, que tengan medicación adecuada para dos o tres meses, abastecerlos de recetas, sobre todo hablando de antibióticos, no fumar, pacientes que puedan trabajar es casa es muy importante que lo hagan, para así exponerse menos al virus, recomendar a los pacientes que tienen hepatopatía o cirrosis, busquen con sus jefes, la posibilidad de irse a su domicilio, también que los pacientes tengan vacunas actualizadas en cuanto influenza h1n1 o neumococo y no es que estas prevengan al COVID-19, sino que sería catastrófico que aparte del COVID-19 se tuviera también influenza h1n1 o neumococo, hacer las consultas por: videollamadas, whatsapp o mensajes de texto, para evitar que el paciente vaya a un ambiente hospitalario o a un consultorio médico, deben evitar toma de laboratorios innecesarios y cuando sean necesarios que se haga en sitios periféricos, es decir no en hospitales, por lo anterior la manera de evitar ingresos hospitalarios, entre otras cosas asegurando una prevención adecuada de descompensación.

Con respecto a la encefalopatía hepática, hay algunos puntos importantes: no hay suficientes métodos para hacerlos validados en el país, consume bastante tiempo, inclusive en “*Norte América*”, no se hace tamizaje de encefalopatía hepática en cubierta a todos los pacientes y normalmente el tratamiento está sobre todo recomendado en pacientes que tengan: una menor productividad en su empleo, que tengan un tipo de trabajo que pueda implicar un riesgo por el hecho de tener encefalopatía hepática encubierta, como: pasantes que manejan maquinaria pesada o aquellos que son choferes de autobuses o particulares, pacientes que tengan quejas con respecto a cognición, que tengan deterioro en la calidad de vida y normalmente estos son los pacientes a los que se les indican tratamientos en caso de encefalopatía hepática encubierta, sin embargo, convendría tratar a todo paciente que en algún momento se le haya detectado encefalopatía hepática encubierta e iniciar el tratamiento con lactulosa, neomicina o aspartato, debido a que la encefalopatía hepática encubierta es un predictor independiente de encefalopatía manifiesta y de hospitalizaciones por encefalopatía manifiesta, también se debe de ajustar el tratamiento.



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

En relación con la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), como se sabe pacientes que ya tuvieron una PBE previa, requieren de una profilaxis secundaria, se debe asegurar de que el paciente lo sabe y que se la esté tomando y que tenga recetas para surtir sus antibióticos, también recordar las indicaciones del profilaxis primaria: proteínas en ascitis < a 1.5 g/dl y disfunción hepática avanzada con child-pugh  $\geq 9$  con BT  $\geq 3$  mg/dl, para pacientes con datos de disfunción renal creatina  $\geq 1.2$  mg/dl, BUN  $\geq 25$  mg/dl y/o Na  $\leq 130$  mEq/L, a estos pacientes hay que iniciarles profilaxis si es que no la tenían para evitar un episodio de PBE que requiera de atención hospitalaria.

El manejo de ascitis, se debe checar que el paciente esté teniendo su dieta hiposódica, vigilar que el paciente pierda peso diario (0.5 kg/d sin edema, 1 kg/d con edema, monitorización de electrolitos séricos, así como medir relación entre NaU y KU.

Várices Esofágicas, los pacientes con profilaxis primaria: NSBB, titularlo de forma ambulatoria, con ligadura considerar cambiar a NSBB, para el caso de profilaxis secundaria: también titular de forma ambulatoria, ligadura: individualizar si se puede diferir temporalmente.

Los aspectos puntuales del seguimiento, son: **1)** Tamizaje de várices esofágicas, **2)** Tamizaje de hepatocarcinoma y **3)** Toma de laboratorios.

El tamizaje de várices esofágicas es diferente a lo que ya se vio al iniciar profilaxis, las recomendaciones actuales, cuando se tiene disponible fibro scan y plaquetas, se pueden utilizar éstas para determinar que paciente requiere de una endoscopia y esto se tiene que hacer año con año.

Para pacientes que tienen una endoscopia sin várices esofágicas y que están compensados, se puede repetir en 2 o 3 años, a los pacientes con várices pequeñas pero que tienen de 1 a 2 años, pacientes con várices grandes hay que darles profilaxis ya sea con NSBB o con ligadura, pacientes descompensados hay que hacerles endoscopia anual y se debe iniciar profilaxis en cuanto estos tengan várices.

Tamizaje de hepatocarcinoma, la herramienta estándar para el tamizaje es un ultrasonido cada 6 meses, la sensibilidad no es la ideal pero es aceptable y se agregó la proteína que actualmente está en controversia, por lo que la recomendación es realizarlo en medio periférico, sino para evitar exponer al paciente considerar diferirlo 2 meses, siempre y cuando sean pacientes con: USG previo normal y pacientes con AFP normal.

Toma de laboratorios, realizarlo en medio periférico, con periodicidad: para el compensado, considerar diferirlo y para el descompensado, individualizar.





# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

La hepatitis autoinmune, cuenta con un esquema general, en donde se tiene un paciente con alteración en PFHs, se requiere de una biopsia para el diagnóstico que requiere entre otras cosas hepatitis de interface y después se da el tratamiento, mismo que incluye un esquema de inducción a la reinducción y posteriormente una fase de mantenimiento, la inducción a la reinducción esencialmente con dosis de esteroide altas, después se agregan inmunomoduladores como la AZP, el mantenimiento al final es en la mayoría de los casos monoterapia con AZP y después de 2 o 3 años se valora el retiro del tratamiento.

Para pacientes sin COVID – 19, no hay consideración con respecto al tratamiento y se tiene que verificar que los pacientes tengan inmunizaciones al corriente (influenza, neumococo).

Los pacientes que adquieren COVID-19, hay que considerar reducir esteroides; mantener al menos 10 mg de prednisona para evitar insuficiencia adrenal, también considerar reducir AZP/6-MP, especialmente si hay linfopenia, fiebre persistente o deterioro de la neumonía, y en pacientes con cuadros críticos considerar suspender temporalmente.

### Conclusiones:

**1)** Es muy importante reforzar las medidas de prevención, aislamiento social y otras, **2)** Favorecer el uso de videollamadas o de telemedicina, **3)** Ajustar todas las medidas de prevención para encefalopatía, PBE, profilaxis, a fin de evitar descompensación e ingreso hospitalario **4)** Pacientes con hepatitis sin COVID-19 el tratamiento no debe de cambiar hay que seguir las pautas ya establecidas y pacientes con COVID-19, se tendrá que valorar el riesgo-beneficio, entre activación de hepatitis autoinmune y gravedad del COVID-19.

### **Dra. Nayelli Cointa Flores García, “COVID-19 en pacientes con trasplante hepático”.**

El SARS-CoV-2 es el virus que ocasiona la enfermedad denominada COVID-19, a partir del 12 de marzo de este año la “OMS” declaró que esta enfermedad era tan importante que constituía ya una pandemia y algo importante hablando específicamente de nuestro tópico, es que inicialmente preocupaba mucho la posibilidad de que los pacientes inmunosuprimidos, los pacientes con trasplante en general y particularmente en este caso con trasplante hepático tuvieran un mayor riesgo de tener un curso de enfermedad más grave y por supuesto también más complicaciones.

Algo que también es importante que se mencione, es que la pandemia ha ocasionado una redistribución muy importante e inusitada, de hecho tanto de los recursos humanos, médicos, enfermeras, como también de los hospitales, de manera que sin importar la



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherm

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

subespecialidad que tengan los médicos, todos han tenido que apoyar en esta contingencia por COVID-19 y esto si se analiza, tiene también un impacto negativo en la atención que usualmente se da a los pacientes que tienen una enfermedad hepática crónica, así como para aquellos que están en lista de espera, por ejemplo: para trasplante hepático o para los que ya han recibido un injerto hepático.

Algunos aspectos muy importantes del COVID-19 que tienen que ver con la progresión de la enfermedad, hay dos fases, fase temprana en la cual después de que concluye el periodo de incubación del virus, causa una respuesta inflamatoria importante pero son síntomas leves en general, esto depende esencialmente del estado de salud previo del paciente y también del haplotipo HLA del individuo, se sabe bien que los pacientes que tienen problemas de sobrepeso, de obesidad, de diabetes mellitus y de hipertensión arterial sistémica, son pacientes que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar complicaciones por esta infección.

Si en esta primera fase no se logra una eliminación satisfactoria del virus, viene la segunda fase y que se refiere a una fase tardía, una fase de mucho mayor gravedad, en la cual hay algo que se llama una tormenta de citosinas, debido a que es una gran respuesta inflamatoria que presentan los pacientes y esto puede tener gravedad muy importante, así como altas tasas de mortalidad en este grupo de enfermos.

Hablando específicamente de los pacientes con trasplante hepático o trasplante de algunos otros órganos sólidos, se sabe que ellos toman diferentes esquemas de inmunosupresores, sin embargo, hay un aspecto fisiopatológico muy importante, de hecho hay estudios que se están realizando vinculados con este aspecto y tiene que ver una gran familia de proteínas que se unen a diferentes sustancias, a diferentes agentes inmunosupresores y que se conocen como inmunofilinas, particularmente son proteínas en las cuales se unen los inhibidores de calcineurina, son inmunosupresores, los principales son: ciclosporina y tacrolimus.

Se ha observado que los coronavirus utilizan vías activas de inmunofilinas durante su ciclo de replicación y los inhibidores de calcineurina bloquean esta replicación, esto se ha observado en estudios realizados in vitro.

Diversos análisis genómicos han identificado interacciones entre miembros de la familia de ciclofilinas y de las proteínas de unión de FK506 conocido también como tacrolimus y esto tiene mucho que ver con las proteínas del SARS-CoV-2. (Ver diapositiva)

La inmunosupresión (IS) y el COVID-19, de acuerdo con algunos datos de un estudio transversal que se realizó en población italiana, en pacientes con enfermedades autoinmunes (EA) sistémicas, se evaluaron 458 pacientes con enfermedades





# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

autoinmunes, la mayoría mujeres, se realizó en población abierta, los medicamentos que estos pacientes tomaban inmunosupresores eran principalmente esteroides, pero también varios de ellos tomaban fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, biológicos en un porcentaje muy considerable, hidroxiclороquina, mofetil micofenolato, azatioprina, metotrexate y colchicina, es decir todos eran pacientes con mayor o menor grado de inmunosupresión, de este total de pacientes, 13 tuvieron síntomas y sólo 7 tuvieron una prueba positiva para SARS-CoV-2, algo muy interesante es que la incidencia de infección por este virus fue en conclusión similar a la población general 0.22% vs 0.20%, por lo que en este estudio se demuestra que en realidad parece no haber un mayor riesgo de infección en los pacientes con enfermedades autoinmunes y que se encuentran tomando inmunosupresión, de manera concomitante.

Por otro lado se tiene un estudio, esto fue una revisión sistemática que incluyó 16 estudios de pacientes con COVID-19 incluyó pacientes tanto en edad pediátrica, como pacientes adultos, en total fueron 110 pacientes todos ellos se encontraban con inmunosupresión, particularmente pacientes con neoplasias, 98 de ellos pacientes trasplantados o bien pacientes con inmunodeficiencia, los pacientes con inmunosupresión mostraron mejores desenlaces, ya que en el grupo de pacientes con inmunodeficiencia no se registró ninguna defunción, mientras que en el grupo de pacientes trasplantados que incluyo a 7 pacientes hubo una defunción, un paciente requirió ir a la unidad de terapia intensiva, pero 5 de ellos tuvieron en realidad un cuadro clínico leve.

En pacientes con cáncer es importante mencionar que algunos estudios mostraron mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad, sin embargo, los estudios individuales tienen tamaños de muestra muy pequeños, como para ser considerados significativos, sin embargo, al juntar todos los pacientes y compararlos con aquellos que no tienen inmunosupresión, se observaron mejores desenlaces con menor mortalidad en estos pacientes con cáncer que además evidentemente se encuentran con algún grado de inmunosupresión.

Hablando particularmente ya de los pacientes trasplantados hepáticos, hay un estudio publicado en "LANCET" reciente, ya que todos estos estudios han sido publicados a lo largo de estos primeros meses del año 2020, en un centro en el cual se ve a un número importante de pacientes trasplantados hepáticos en la región de "Lombardía" particularmente en "Milán", se tienen dos grupos, el primero son pacientes receptores de trasplante hepático, que llevan más de 10 años de ese trasplante, en total en ese grupo fueron 111 pacientes, también se puede observar al grupo de pacientes que tenían un trasplante reciente, algunas características basales de estos pacientes y llama la atención que mayores de 65 años eran por supuesto los pacientes que llevaban más años de trasplante, de igual manera se observa la presencia de: sobrepeso, obesidad,



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

diabetes e hipertensión arterial sistémica, que como ya se había mencionado previamente, son factores de riesgo para que dan mal pronóstico en los pacientes infectados con el SARS-CoV-2, la mayoría de los pacientes llevaban más años de trasplante, tenían más estos factores de riesgo, pero finalmente en las muertes relacionadas con COVID-19 hubo 0 muertes en los pacientes que tenían trasplante hepático reciente, sin embargo, hubieron tres decesos en los pacientes que llevaban muchos años de trasplante.

Lo que se puede observar, es que nuevamente los factores de riesgo que están bien descritos para mayor tasa de complicaciones y de mortalidad y que suelen presentar también los pacientes con trasplante hepático de larga data con mayor frecuencia complicaciones como: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o pacientes que han desarrollado sobrepeso u obesidad, por lo que se percibió es que esos son factores que si influyen en la gravedad de la enfermedad, pero no los pacientes que tengan una inmunosupresión alta pacientes trasplantados recientes, por tal motivo no les fue peor y estos datos son realmente muy interesantes y contrario a lo que esperaba, debido a que normalmente y por definición se sabe que los pacientes con inmunosupresores están en un mayor riesgo de desarrollar infecciones y de tener complicaciones relacionadas con las mismas.

Los coronavirus no han demostrado ser la causa de un curso más grave de la enfermedad en pacientes inmunosuprimidos, una explicación posible podría ser que el proceso infeccioso como involucra respuestas inmunes innatas exageradas que ocasionan un daño tisular, pero los pacientes con inmunosupresión tienen una menor respuesta inmune contra la infección y esto suena bastante plausible en realidad.

Esta pandemia ha causado muchas alteraciones en el sistema de salud, en virtud de que muchos médicos han tenido que moverse de sus áreas usuales por ejemplo los hepatólogos, médicos que se dedican a trasplante hepático todos unidos para atender más bien a los pacientes con COVID-19 y eso ha hecho que sea complicado poder llevar el seguimiento habitual que tenía con los pacientes con cirrosis hepática por ejemplo, con los pacientes que se encuentran graves en la lista de espera, eso es realmente un reto que han reconocido incluso las guías internacionales, como las guías europeas y hay aspectos importantes y consideraciones especiales para los pacientes que se encuentran en la lista de espera para trasplante hepático.

Se sabe que se deben de realizar pruebas de rutina para detectar SARS-CoV-2 en pacientes, tanto en los receptores potenciales como en los donantes, eso es una instrucción que se tiene, por otro lado el consentimiento informado relacionado con el trasplante debe incluir el riesgo potencial de adquirir COVID-19 nosocomial. (Ver diapositivas)



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

### Conclusiones:

1) Aún falta información para entender completamente los mecanismos patogénicos de SARS-CoV-2 que permitan establecer evidencia clínica robusta para tratar a esta infección viral, 2) El antecedente de trasplante hepático y uso de inmunosupresión no se considera un factor de riesgo para desarrollar neumonía grave en pacientes infectados con COVID-19 y 3) No se recomienda reducción de la inmunosupresión en pacientes trasplantados, sólo en circunstancias especiales.

**Dr. José Ignacio Santos Preciado, “Perspectivas para el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2”.**

Los coronavirus son virus RNA que causan enfermedades respiratorias de diversa gravedad, desde el resfriado común hasta una neumonía mortal, comprende cuatro géneros ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) y se conocen 7 coronavirus que causan enfermedades en los seres humanos, cuatro causan enfermedades leves o sea resfriado común, tres causan infecciones respiratorias graves y han causado brotes importantes de neumonía en el siglo XXI, el SARS-CoV fue identificado en 2002 como la causa de un brote de síndrome respiratorio agudo grave (SARS), el MERS-CoV se identificó en 2012 como la causa del síndrome respiratorio del Oriente Medio, SARS-CoV-2 el séptimo coronavirus identificado como la causa de la enfermedad COVID-19, misma que comenzó en Wuhan, China, a fines de 2019 y se ha diseminado por todo el mundo.

Tanto el SARS-CoV como SARS-CoV-2 son patógenos zoonóticos que emergieron de murciélagos, los murciélagos son una especie de mamíferos particulares, ya que tienen la capacidad de vuelo, lo cual les condiciona un sistema inmune un poco diferente, una temperatura generalmente más elevada que el ser humano y son portadores de diferentes virus como el de la rabia, sin embargo, estos últimos virus relacionados con el RNA grave también son transmitidos por el murciélago, esto mediante un intermediario que pueden ser un mamíferos pequeños, tanto carnívoros como no carnívoros.

El coronavirus tiene una particular composición, debido a que es un virus de una sola hebra que no lo hace muy diferente a otros virus RNA, sin embargo, tiene el genoma más grande que conocemos (casi 30 kilobases), lo cual es importante, además tiene la capacidad de utilizar la enzima convertidora de angiotensina para ingresar a las células humanas, como se sabe la angiotensina es la que nos da la resiliencia de los vasos sanguíneos, especialmente las arterias, por lo que personas que sufren de hipertensión utilizan inhibidores de esta enzima y lo cual tiene mucha significancia.

El SARS tiene un ciclo de vida, donde mediante una proteína especulada o espiga, logra entrar a la célula apoyándose con esta enzima ACE2 y una vez que entra se replica su RNA y eventualmente mediante su procesamiento por el retículo endoplásmico rugoso





# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

hay replicación y finalmente exocitosis del virus, por lo que se lleva desde el proceso de ingreso a su replicación de RNA y finalmente el ensamblaje y liberación.

¿Por qué es importante una vacuna contra coronavirus?, se debe a que el virus se propaga fácilmente, lo cual se ha visto en los últimos cinco meses, la mayoría de la población mundial es susceptible, no hay tratamiento profiláctico; ni terapéutico, sin embargo, una vacuna segura y efectiva proporcionaría protección inmune a las personas y sería una herramienta adicional para controlar a este microorganismo, es importante señalar que a pocos meses de que el virus pasó de animales a humanos, ya se conocía el genoma del virus, mismo que ya estaba publicado desde fines de enero, también se disponían de pruebas diagnósticas y hay un desarrollo importante de vacunas en proceso.

Para tener una idea de la magnitud del desarrollo, al 19 de mayo el "Instituto Miliken" reporta que hay por lo menos 210 tratamientos en estudio y además 125 vacunas en desarrollo, o sea que tanto los tratamientos como las vacunas al parecer serían una posible solución.

¿Qué tipos de vacunas en desarrollo se tienen?, son varias, por ejemplo: se cuentan con vacunas de RNA, vacunas de ADN (mismas que tendrían que insertarse con un componente del virus a células para producir los anticuerpos), vacunas de ácido ribonucleico, vacunas recombinantes, vacunas que utilizan vectores (ya sea de no virus u otros virus que no son peligrosos para el ser humano), hay vacunas inactivadas y vacunas vivas atenuadas, la producción de una vacuna de ADN requiere de una inserción de genes productores de proteínas como la proteína especulada de la espiga del virus y el proceso de producciones es medianamente complejo, sin embargo, hasta el momento no existe ninguna vacuna que se utilice producida por medio de ésta tecnología.

Hay vacunas de subunidades (proteína M o proteína especulada), vacunas de partículas parecidas a virus (VLPs), Vacunas de vectores no replicativos (adenovirus) y vacunas de vectores replicativos (sarampión vivo-atenuado)

Las perspectivas para el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2, son: hay más de 150 candidatos de vacunas en desarrollo contra el coronavirus SARS-CoV-2, por lo menos seis de ellas han comenzado estudios de fase I/II para determinar su seguridad, de las cuales se mencionan cuatro, la primera es una vacuna que se está elaborando en EEUU, por el laboratorio "Moderna" candidato a vacuna: Mrna-1273 en marzo, la compañía comenzó a probar su vacuna de ARN mensajero (ARNm), en un ensayo clínico, fase 1 en Seattle, Washington, el estudio incluyó 45 voluntarios sanos, de entre 18 y 55 años, mismos que reciben dos inyecciones con 28 días de diferencia.



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherm

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Cabe mencionarse que la compañía ya tenía historia con el desarrollo de vacunas de RNAm y estudios anteriores mostraron que su plataforma que planteaban para esta nueva vacuna, es segura, lo que les permitió que la compañía tuviera la posibilidad de omitir pruebas en animales, por lo que a principios de mayo la compañía recibió de la agencia regulatoria de EEUU, licencia para iniciar estudios de fase 2. Esta vacuna a diferencia de vacunas estándar donde las proteínas virales se usan para inmunizar, una vacuna de ARNm proporciona un ARNm sintético del virus, que el cuerpo del hospedero usa para producir las proteínas virales.

Las otras tres vacunas promisorias, provienen de diferentes laboratorios, por ejemplo: el "laboratorio Inovio" quien tiene una vacuna candidato: INO-4800, cuando apareció COVID-19 en diciembre, la compañía ya estaba trabajando en una vacuna de ADN para MERS, esto permitió a la compañía desarrollar rápidamente una vacuna potencial para el SARS-CoV-2.

Con respecto a la "Universidad de Queensland en Australia", hay algo que es interesante y se debe a que no es una vacuna contra el virus, en virtud de que los australianos y los holandeses están proponiendo utilizar el BCG, ya sea la cepa Danesa de BCG o la cepa Tokio de BCG, esto para estimular la respuesta inmune, reiterando que se conoce el uso de BCG para el tratamiento del cáncer de vejiga, sin embargo, están vacunando voluntarios del "Sector Salud" para ver si disminuye el riesgo de infección o si se infectan tendrán un desarrollo en la enfermedad más leve.

Una vacuna que es muy promisoriosa es la vacuna de la "Universidad de Oxford en Inglaterra", misma que es una vacuna candidata ChAdOx1, en un ensayo clínico con más de 500 participantes y que comenzó a finales de abril. Los funcionarios de Oxford dijeron que la vacuna potencial tiene 80% de posibilidades de éxito y podría estar disponible a partir de septiembre. La vacuna usa un virus modificado para activar el sistema inmune.

¿Cuáles son los retos para desarrollar una vacuna contra SARS-CoV-2?, se debe reconocer que no hay capacidad inmediata ni a corto plazo para la producción de suficiente vacuna para proteger a la población mundial, el método más aceptado es de vacunar a decenas de miles de personas y dejarlas seguir sus vidas y mediante un seguimiento estrecho para ver quien enferma, sabiendo que un número pequeño enfermará, lo cual toma tiempo, sin embargo, el desarrollo de la cepa viral que serviría para administrar a los voluntarios, tardaría otros 2 o 3 meses en preparar.

No obstante, hay consideraciones diferentes, debido a que se ha propuesto acortar el periodo regulatorio tradicional de evaluación de una vacuna candidata, administrando la vacuna a voluntarios no infectado y posteriormente exponerlos al SARS-CoV-2, el virus



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherm

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

causante de COVID-19. Esta propuesta acortaría el proceso a entre 2-3 meses en comparación a 6-18 meses, por lo que la pregunta es: ¿Es ético infectar a personas sanas con el riesgo de provocar una enfermedad para la cual no hay cura?

La “OMS” publicó criterios clave para la aceptabilidad de ética de los estudios de desafío humano con COVID-19, mismos que tienen que ver con: la justificación científica, evaluación de riesgo/beneficio, consultar al público y a expertos relevantes y a tomadores de decisiones, coordinación entre investigadores desarrolladores de la vacuna, selección de sitio con los más altos estándares científicos y éticos, selección de participantes asegurando una selección limitada, revisión por expertos de una comité independiente y consentimiento informado.

La vacuna contra COVID-19 es una necesidad global, aunque la necesidad es distribuida en diferentes poblaciones, la vacuna debería ser priorizada para trabajadores de la salud y en aquellas personas en mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave, dentro de cada país con un limitado número de dosis requiere la intervención y guías establecidas por comités técnicos asesores para identificar a los grupos de mayor beneficio de recibir la vacuna, existen propuestas para el desarrollo de comités de bioética internacional dedicados a la distribución de vacuna contra coronavirus.

El panorama de desarrollo es algo en lo que se tiene que reflexionar, ya que se necesitará una fuerte coordinación y cooperación internacional entre los desarrolladores de vacunas, los reguladores, los encargados de la formulación de políticas, los financiadores, los organismos de salud pública y los gobiernos, para garantizar que los candidatos prometedores de vacunas en etapa tardía puedan fabricarse en cantidades suficientes y suministrarse de manera equitativa a todas las áreas afectadas, especialmente a niveles de bajos recursos.

### Reflexiones:

1) Existen también propuestas para el desarrollo de leyes internacionales para evitar el acaparamiento de vacuna por algunos países, 2) El riesgo real: en el 2009 durante la pandemia de influenza A/H1N1, los países ricos negociaron ordenes de vacunas antes de su producción, dejando fuera a los países pobres, 3) De repetirse, resultaría en una distribución subóptima de un recurso limitado, 4) Una mejor solución sería que los gobiernos aseguraran un sistema justo de asignación, con voluntad política y financiamiento del “Sector Público”, este sistema se podría establecer utilizando instrumentos e instituciones existentes, 5) La propuesta del presidente “Andrés Manuel López Obrador” en la reunión del G-20, el 26 de marzo, fue llevado ante la “Asamblea General de la ONU”, para garantizar acceso a insumos contra COVID-19, 6) “Se hace el exhorto a los Estados miembros a que adopten medidas inmediatamente para evitar





# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

## Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

## Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

## Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

## Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

*dentro de sus respectivos marcos jurídicos la especulación y el almacenamiento indebido que puedan obstaculizar el acceso a los medicamentos esenciales, las vacunas, el equipo de protección personal y el equipo médico”.*

Esta resolución fue aprobada por 172 países, o sea el 93% de los países miembros de la ONU, dentro de los puntos que se incluyen en la propuesta, destacan los siguientes: **1)** Solicita ampliar rápidamente las cadena de suministros médicos, incluyendo los relativos a nuevos medicamentos y vacunas, **2)** Exhorta a tomar medidas inmediatas para evitar la especulación y el almacenamiento indebido que obstaculice el acceso a medicamentos, vacunas, equipo de protección, entre otros, en el marco legal de cada país, **3)** Otorga mandato al secretario general de la ONU para coordinar las acciones necesarias con miras al cumplimiento de tales objetivos.

### Conclusiones:

No hay que perder de vista que esta pandemia está poniendo en riesgo los programas de inmunización infantil y de adultos. En su última actualización sobre la crisis, el “*Director General de la OMS*”, “*Tedros Adhanom Ghebreyesus*”, informó que la pandemia ha suspendido campañas de vacunación contra la poliomielitis, mientras que algunos países han reducido o incluso cerrado los servicios de inmunización de rutina.

Cada año, más de 116 millones de bebés son vacunados o el 86% de todos los niños nacidos en todo el mundo, pero todavía hay más de 13 millones de niños en todo el mundo que se pierden la vacuna. Se sabe que ese número aumentará debido a COVID-19.

COVID-19 es una prueba terrible de que pueden ocurrir brotes en muchos países al mismo tiempo. El resurgimiento global del sarampión está poniendo en riesgo a los niños pequeños.

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante  
Secretaria Adjunta

***Para visualizar la sesión completa con su discusión favor de acceder al sitio [www.anmm.org.mx](http://www.anmm.org.mx)***