

RECOMENDACIONES GETECCU DE MANEJO DE EII DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

La pandemia COVID-19 constituye un reto sin precedentes para nuestro sistema de salud, y en el caso concreto de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), surgen múltiples dudas respecto a su manejo, pues muchos de ellos están en tratamiento con terapias que afectan a la inmunidad. Además, con la particularidad clínica de que su curso se presenta en brotes y con complicaciones potenciales que requieren, en muchas ocasiones, de una atención urgente o cuanto menos preferente. En un intento de aunar la mejor atención posible a los pacientes con EII con la máxima seguridad para ellos y los profesionales que les atienden, desde GETECCU hemos confeccionado una serie de recomendaciones prácticas respecto a su manejo y a la reintroducción progresiva de la actividad asistencial. Estas recomendaciones están guiadas por la escasa y cambiante evidencia disponible y serán objeto de futuras actualizaciones, en base a los cambios epidemiológicos que se vayan experimentando.

EII y COVID-19

No debemos perder de vista que si bien los síntomas más comunes de la infección COVID-19 son la fiebre y la clínica respiratoria, una proporción variable de pacientes presentan síntomas digestivos tales como náuseas, vómitos, cambios del hábito intestinal o dolor abdominal¹. Estos síntomas son frecuentes en pacientes con EII de ahí la importancia de descartar la infección COVID en nuestros pacientes. Además, se ha descrito la presencia del virus en las heces de los pacientes afectados por COVID-19, independientemente de la existencia de diarrea, persistiendo en las mismas incluso tras la resolución de los síntomas respiratorios o de su detección en orofaringe, siendo su significado incierto de cara a la infectividad en procedimientos endoscópicos o por la posible transmisión fecal oral².

Influencia recíproca de la EII y la infección COVID-19

La primera pregunta que nos formulamos desde el inicio de la pandemia es si los pacientes con EII tienen un riesgo aumentado de sufrir la infección. Los datos de que disponemos hasta el momento indican que los pacientes con EII no parecen presentar un riesgo superior de infección por SARS-CoV-2 o de desarrollo de la enfermedad COVID-19. Según datos procedentes de Bérgamo, en la región de Lombardía, área especialmente afectada dentro de Italia, ningún paciente de su población de 522 enfermos con EII se diagnosticó ni hospitalizó por COVID³. Uno de los posibles motivos del menor número de casos de infección COVID en la EII puede ser la correcta adherencia de esta población a las medidas de protección.

Otra de las preguntas frecuentes es si la infección COVID-19 puede ser causa de brote de EII y aunque la evidencia actual no parece respaldarlo, los datos son escasos y debemos ser cautos a este respecto⁴.

Finalmente, la siguiente cuestión que nos planteamos es si padecer la EII, y por tanto inflamación intestinal, puede condicionar el curso evolutivo de la infección COVID-19. Responder a ella es complicado pues son varios los factores a considerar: edad, comorbilidades, actividad inflamatoria y tratamientos recibidos, siendo la información de que disponemos limitada. Existe un registro internacional denominado SECURE-IBD₅ que pretende recopilar los datos de los pacientes diagnosticados de EII en los que se ha confirmado la infección COVID (test positivo). En el momento de redacción de estas recomendaciones se han incluido un total de 457 pacientes, de ellos 78 procedentes de España. La tasa global de hospitalización ha sido del 30%, y las de ingreso en UCI, necesidad de ventilación y mortalidad del 4, 4 y 3% respectivamente. Por tanto, parece que el curso de la infección COVID-19 en pacientes con EII no es peor que el de la población general, si bien hemos de tener en cuenta que nuestros pacientes suelen ser más jóvenes que los de la población general. En este sentido cabe destacar que los pacientes con actividad moderada-grave tuvieron una necesidad de UCI/ventilación o fallecieron (variable conjunta) en un 17% frente a un 5% en pacientes en remisión o con actividad leve, encontrándose un 27% de los pacientes con evolución desfavorable en tratamiento esteroideo. A continuación presentamos una tabla con una teórica estratificación del riesgo de evolución desfavorable basada en las recomendaciones de la sociedad británica de gastroenterología (BSG)₆, insistiendo en la escasez de datos respecto a las terapias usadas en EII.

Riesgo Alto	Riesgo moderado	Riesgo bajo
EII con una comorbilidad (respiratoria, HTA, cardiopatía o DM) y/ó > 70 años y tto de la siguiente columna (riesgo moderado)	Tratamiento con: <ul style="list-style-type: none"> - AntiTNF monoterapia - Ustekinumab - Vedolizumab - Tiopurinas - Metotrexate - Biológico más IMM estables - Inhibidores calcineurina - Inhibidores de JAKinasas - < dosis corticoides equivalentes a 20 mg de prednisolona al día 	Tratamiento con: <ul style="list-style-type: none"> - 5ASA - Terapias rectales - Esteroides de acción tópica (budesonida o beclometasona) - Quelantes sales biliares - Antibióticos - Antidiarréicos
EII con una comorbilidad ó > 70 años y actividad moderada o grave	Pacientes con actividad moderada o grave que no reciban ninguno de los tratamientos anteriores	
EII cualquier edad y terapia con: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ dosis de corticoides orales o iv equivalentes a 20 mg de prednisolona al día - Inicio de biológicos más IMM (< 6 semanas) - Actividad moderada o grave a pesar de tratamientos de riesgo moderado - Necesidad de nutrición parenteral 		

Se debe tener en cuenta la vida media de los fármacos y así considerar que los pacientes que han suspendido inmunosupresores o biológicos en los 3 últimos meses siguen expuesto a sus efectos a la hora de categorizar el riesgo.

Fármacos para el tratamiento de la EII y COVID-19

Las recomendaciones respecto al tratamiento de la EII se basan en las establecidas por organización internacional de EII (IOIBD), BSG y asociación americana de gastroenterología (AGA)⁷, diferenciando entre los pacientes no infectados, y los infectados por SARS-CoV-2 y aquellos que han desarrollado COVID.

Como recomendaciones generales respecto al tratamiento de los pacientes con EII que deben seguir vigentes durante la reintroducción progresiva de la actividad:

- No tomar ninguna decisión de abandono de medicación o de no acudir al centro de infusión o automedicación sin consultar con su médico.
- Tener medicación en su domicilio por si precisara un período de aislamiento.
- Los servicios de farmacia han facilitado la dispensación de los fármacos por períodos más prolongados y en algunas comunidades se ha facilitado la dispensación a domicilio para pacientes crónicos.
- Es importante abandonar el hábito tabáquico pues aumenta el riesgo y la gravedad de la infección COVID. El tabaco aumenta la expresión génica de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), el receptor de unión para este virus⁸.

1) Pacientes con EII no infectados por SARS- CoV2

- En caso de pacientes con síntomas sospechosos y PCR SARS-CoV2 negativa, tener en cuenta la posibilidad de falsos negativos y considerar repetirla.
- Mantener el tratamiento del paciente para evitar la recaída por no adherencia que puede suponer un riesgo de infección por necesidad de esteroides u hospitalización.
- Valorar evitar el inicio de tiopurinas, metotrexate y tofacitinib si existen otras alternativas disponibles, dada su potencial aumento de susceptibilidad a infecciones virales.
- En el caso de precisar inicio de terapia biológica considerar preferiblemente la monoterapia sin adición de inmunomodulador.
- En el caso de plantear el inicio de terapia biológica o inmunosupresora, considerar el estudio previo de SARS-CoV-2 al inicio de la misma⁹.
- Intentar minimizar el uso de esteroides. En caso de ser necesario su uso, considerar pauta rápida de descenso a razón de 10 mg por semana.

2) Pacientes con EII infectados por SARS-CoV-2 sin manifestaciones de COVID-19

- Si el paciente está en tratamiento esteroideo disminuir la dosis por debajo de 20 mg o cambiar a budesonida si es factible.

- Valorar suspender temporalmente tiopurinas, metotrexate y tofacitinib monitorizando el desarrollo de COVID-19.
- Valorar retrasar 2 semanas las dosis de antiTNF, ustekinumab y vedolizumab, monitorizando el desarrollo de COVID-19. El uso de tests serológicos mediante la medición de Ig M e Ig G serán de gran ayuda para guiar la reintroducción de la terapia biológica.
- Los tratamientos con mesalazina oral /tópica, corticoides de liberación local (budesonida, beclometasona), antibióticos para sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad perianal, antidiarreicos (loperamida) y los quelantes de sales biliares (resincolestiramina) pueden mantenerse.

3) Pacientes con EII y COVID-19

- Considerar la gravedad de la actividad inflamatoria intestinal y de la infección COVID para la toma de decisiones terapéuticas.
- Los tratamientos con mesalazina oral /tópica, corticoides de liberación local (budesonida, beclometasona), antibióticos para sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad perianal, antidiarreicos (loperamida) y los quelantes de sales biliares (resincolestiramina) podrían mantenerse si son necesarias para tratar la EII.
- Se debe descender la dosis de esteroides o cambiar a budesonida si es posible¹⁰.
- Suspender tiopurinas, metotrexate y tofacitinib hasta 14 días después del alta.
- En el caso de infección COVID leve (no hospitalizados o en hospitalizados sin evidencia de neumonía con saturación de O₂ > 94%) considerar retrasar 2 semanas las terapias biológicas.
- En caso de infección COVID moderada o grave suspender los biológicos hasta resolución de la infección COVID-19. El uso de serología, si ya está disponible, puede guiar la reintroducción de los fármacos tras la resolución clínica de la infección.
- Descartar otras causas de síntomas digestivos como la infección por *Clostridium difficile* que requiere su tratamiento específico.

Asistencia clínica en EII en las fases inicio (I), estabilización (II) y normalización (III)

Consultas externas EII

La EII, tanto la enfermedad de Crohn (EC) como la colitis ulcerosa (CU), debido a su curso crónico caracterizado por períodos de brotes y períodos de remisión, tiene ya de por sí un seguimiento específico previo a la crisis del COVID-19. En general, además de las consultas de seguimiento programadas, la mayoría de las unidades de EII, disponen de consultas o mecanismos de acceso libre a la unidad en los casos de brote para evitar la consulta a urgencias hospitalarias¹¹. Existen otras dos características de las consultas externas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de establecer las recomendaciones para el reinicio de las actividades: en primer lugar las consultas de enfermería, que han demostrado que juegan un papel clave en la calidad asistencial en EII¹², y como no, la telemedicina, que lleva ya tiempo implantada en nuestras consultas de EII y en las que nuestro país es pionero y líder con plataformas de GETECCU como TECCU¹³. Pensamos que a la hora de establecer

recomendaciones con respecto al reinicio de la actividad de las consultas todos estos aspectos deben contemplarse.

- Consulta de pacientes programadas:

Hasta que la situación por el COVID-19 no empiece a normalizarse, en una primera fase se recomendará la realización telemática de todas las consultas de seguimiento programadas, evitando acudir físicamente al Hospital, utilizando los medios disponibles en cada centro. Los tiempos de seguimiento en los pacientes en remisión según los fármacos que estén recibiendo deberán cumplirse o al menos no desviarse mucho de los estándares publicados y aceptados por GETECCU¹⁴. En la fase de inicio se recomendará primero que acudan los pacientes más graves y que requieran de una exploración física específica (masa abdominal previa, enfermedad perianal) siempre que no presenten fiebre ni tos, recomendando realizar medición de temperatura previa y anamnesis sintomática, así como el uso de medidas de protección, pudiendo plantearse incluso dependiendo de la disponibilidad, la realización de un test rápido para descartar la infección. En la fase de estabilización se intentará adecuar el número de pacientes que acudan presencialmente, reduciendo el número de visitas de modo que se haga escalonadamente, con el tiempo suficiente entre paciente y paciente, para evitar aglomeraciones en las salas de espera, disminuyendo así el riesgo de contagio al permitir la distancia de seguridad entre pacientes.

- Consulta de pacientes no programadas:

Durante las fases de inicio y estabilización con el objetivo de evitar la visita física al hospital, se recomienda a todo paciente que presente una consulta urgente ponerse en contacto con la unidad de EII bien a través de consulta de enfermería, teléfono o email. Desde la propia unidad se intentará solucionar telemáticamente el brote bien a través de enfermería o de los médicos de la unidad. En caso de mayor gravedad o no resolución telemática, se programará la visita, si es posible sin acompañante, a la mayor celeridad posible para asegurar la presencia del facultativo. Se recomienda que esas consultas no presenciales sean realizadas en las áreas de consultas externas, evitando acudir a plantas de hospitalización y hospitales de día. A los pacientes que acudan se les recomendará medición de temperatura previa, así como el uso de medidas de protección, valorándose la realización de tests rápidos en caso de estar disponibles y sobre todo si presentan síntomas que también pudieran ser compatibles con COVID (fiebre y diarrea).

Hospital de día y unidades de infusión de fármacos

Aproximadamente un tercio de los pacientes con EII recibe terapias biológicas y deben acudir al hospital tanto a recibir las infusiones cuando son intravenosas (influximab, vedolizumab, primera dosis de ustekinumab) como a recoger el tratamiento a farmacia cuando son fármacos subcutáneos o orales (adalimumab, golimumab, ustekinumab de mantenimiento,

tofacinib). La recomendación será que acudan al hospital lo mínimo posible y con las mayores medidas de seguridad disponibles.

- Se recomendará que a los pacientes que acudan al hospital a recibir fármacos intravenosos se les tome la temperatura antes de entrar y dispongan de sillones de infusión separados al menos 2 metros de distancia. En caso de no ser posible se recomienda establecer turnos. Uso de mascarilla y guantes por parte del personal y los pacientes en el hospital de día y limpieza profunda de los sillones y las salas tras las infusiones. Se recomienda siempre que sea posible acudan sin acompañante.
- Se recomendará en una primera fase que los pacientes que reciban tratamientos subcutáneos y orales eviten acudir al hospital de día. Se recomienda el envío de la medicación a sus domicilios desde los Servicios de Farmacia. Solamente acudirán al hospital los inicios de tratamiento para adiestrarse en la autoadministración así como los pacientes que no sean capaces de realizarlo por sí mismos. Se recomendará control telemático por parte de enfermería sobre la correcta adhesión al tratamiento y resolución de dudas puntuales.
- No se recomienda el cambio de una molécula intravenosa a una subcutánea distinta en los pacientes en remisión, puesto que no sólo no hay estudios que lo avalen, sino que existen datos que indican que el cambio puede resultar perjudicial para la actividad de los pacientes¹⁵. En los casos de sobresaturación de hospital de día se intentará contactar desde GETECCU con los organismos pertinentes para acelerar y facilitar la llegada de las formulaciones subcutáneas en desarrollo de la misma molécula.

Hospitalización en EII

- En las fases de inicio y estabilización se recomendará evitar hospitalizaciones que no sean estrictamente necesarias, y que no puedan ser manejadas ambulatoriamente o por teleconsulta.
- Se recomienda que ingresen los pacientes con brotes graves tanto de EC como de CU refractarios a tratamiento médico ambulatorio. Asimismo las suboclusiones y los pacientes con complicaciones sépticas.
- Se recomendará realizar test COVID-19 en todos los ingresos de EII, debido a que un porcentaje de pacientes presentan diarrea y fiebre, síntomas presentes en COVID y EII¹⁶. En caso de alta sospecha de infección COVID a pesar de que el test efectuado al ingreso sea negativo se recomienda mantener la hospitalización en área preCOVID y repetir el test dada la posibilidad de resultados falsos negativos.

Exploraciones complementarias: Laboratorio y pruebas de imagen

- Considerar disminuir la frecuencia de los controles analíticos para las consultas programadas, por ejemplo cada 6 meses en el caso de pacientes estables en tratamiento con inmunosupresores o biológicos.
- Tener en cuenta la presencia del virus en las heces, con el consiguiente riesgo de contagio en su manipulación. Valorar diferir la solicitud de calprotectina fecal en pacientes en situación de remisión profunda.

- Dada la restricción a los procedimientos endoscópicos en el contexto de la pandemia COVID-19 se puede considerar el uso de la carga viral de CMV en lugar su detección en biopsias endoscópicas en pacientes con CU.
- Valorar la realización de procedimientos de imagen que puedan sustituir a los procedimientos endoscópicos, dependiendo de la disponibilidad de los centros.

Procedimientos endoscópicos

Las exploraciones endoscópicas son muy frecuentes y necesarias en los pacientes con EII, pero su reintroducción debe ser progresiva.

- Se recomienda realizar las colonoscopias con alta sospecha de EII con sintomatología grave y presencia de biomarcadores elevados, para confirmar diagnóstico y poder comenzar el tratamiento.
- En la fase de inicio se recomienda retrasar, alargar los plazos de las colonoscopias de seguimiento en pacientes con CU por riesgo de CCR. En la fase de estabilización se reintroducirán paulatinamente estas exploraciones, en primer lugar las de los pacientes con alto riesgo (colangitis esclerosante primaria, colitis extensa, más años de evolución, antecedentes de displasia o familiares de CCR).
- Se recomienda no realizar endoscopias para evaluar la actividad inflamatoria, priorizando el uso de biomarcadores. Se reintroducirán primero aquellas que precisen tomas de biopsia como sospecha de sobreinfección por CMV y posteriormente las que requieran de los hallazgos para realizar un cambio terapéutico urgente sin ser suficientes los biomarcadores.

Cirugía

Casi la mitad de los pacientes con EC y el 20% de los pacientes con CU requerirán cirugías durante su curso evolutivo.

- Se recomienda en la actualidad retrasar todas las cirugías programadas, tanto resecciones intestinales como cirugías perianales.
- Las cirugías urgentes como colectomías por brotes refractarios, sepsis perianal, suboclusiones con estenosis no resueltas deben realizarse y no se pueden retardar.
- Se recomienda que la introducción de las cirugías programadas en las fases de inicio y estabilización sea consensuada en los comités multidisciplinares médico quirúrgicos según la gravedad, ausencia de alternativas médicas y otras posibles características individuales de cada paciente.
- Los tratamientos para la prevención de la recurrencia postquirúrgica seguirán las mismas pautas e indicaciones que los expuestos para la actividad de la enfermedad.

Ensayos clínicos

- Muchos ensayos clínicos han sido interrumpidos por sus sponsors.
- Considerar el beneficio para un paciente concreto de mantenerse en un tratamiento al que no podría acceder de otro modo frente al riesgo de sufrir una cirugía o terapia

esteroidea, teniendo en cuenta los efectos desconocidos de las nuevas terapias en el curso de la infección COVID y los riesgos de las visitas presenciales.

- Intentar establecer visitas telemáticas.
- Tener en cuenta la potencial necesidad de conocer la rama de tratamiento en estudios ciegos ante infección COVID.
- Considerar disminuir y facilitar los aspectos burocráticos con enmiendas por parte de los sponsors dada la elevada carga asistencial y redistribución de actividad de los médicos participantes en los mismos.

Personal sanitario con EII

El personal sanitario diagnosticado de EII debe seguir las mismas recomendaciones que cualquier paciente con EII. Sin embargo, se recomienda a aquellos que estén bajo tratamiento inmunomodulador o biológico que no desempeñen una labor en áreas de alta exposición a COVID-19. En primer lugar se recomendaría si es posible teletrabajo y en caso contrario la reubicación en áreas de escaso contacto con potenciales pacientes con COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 Mar 3. pii: S0016-5085(20)30282-1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. [Epub ahead of print].
2. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):434-435.
3. Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, Cosimo P, Greco S, D'Antiga L. Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology*. 2020 Apr 2. pii: S0016-5085(20)30445-5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.062. Epub ahead of print.
4. Ferreira CM. 1st Interview COVID-19 ECCO Taskforce, *Journal of Crohn's and Colitis* published March 13, 2020.
5. Current Data Secure-IBD Database. <https://covidibd.org/current-data/>
6. BSG expanded consensus advice for the management of IBD during the COVID-19 pandemic. The British Society of Gastroenterology. <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/bsg-advice-for-management-of-inflammatory-bowel-diseases-during-the-covid-19-pandemic/>. Published March 30, 2020. Accessed March 31, 2020.
7. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease during the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology* S0016-5085(20)30482-0 DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.012>
8. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020 Mar 20;9(3). pii: E841. doi: 10.3390/jcm9030841.
9. Zingone, Savarino. Viral screening before initiation of biologics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. *Lancet Gastroenterol*

HepatoI 2020 Published Online March 25, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30085-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30085-6).

10. Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, et al. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. Gut epub ahead of print: [31 March 2020]. doi:10.1136/gutjnl-2020-321183).
11. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27.
12. Kemp K, Dibley L, Chauhan U, Greveson K, Jäghult S, Ashton K et al. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2018 Jun 28;12(7):760-776. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy020.
13. Aguas M¹, Del Hoyo J, Faubel R, Nos P. Telemedicine in Inflammatory Bowel Disease: Opportunity Ahead. Inflamm Bowel Dis. 2016 Feb;22(2):E4-5. doi: 10.1097/MIB.0000000000000676.
14. Calvet X, Panés J, Alfaro N, Hinojosa J, Sicilia B, Gallego M et al. Delphi consensus statement: Quality Indicators for Inflammatory Bowel Disease Comprehensive Care Units. J Crohns Colitis. 2014 Mar;8(3):240-51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.010. Epub 2013 Dec 2.
15. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. Gut. 2012 Feb;61(2):229-34. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300755. Epub 2011 Sep 23.
16. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020 Apr 2. pii: gutjnl-2020-321013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013. [Epub ahead of print].