

Protocolos de atendimento específicos en Genética Médica y pandemia por coronavirus (Covid-19)

A pesar de la falta de conocimiento científico sobre Enfermedades Raras y e Infección por Covid-19, elaboramos las siguientes orientaciones para médicos con situaciones de mayor gravedad dentro de la Genética Médica, que merecen especial atención, con necesidad de acción durante la pandemia por Covid-19.

1. Pesquisa Neonatal

En aquellos casos para los cuales los resultados de la primera muestra son alterados, una nueva muestra debe ser colectada inmediatamente conforme las recomendaciones del laboratorio (existen diversos esquemas de recolección – en la maternidad de nacimiento, en la UBS, en el laboratorio asociado o responsable por el análisis). En general, seguir lo indicado en el laudo del examen. Los laboratorios de pesquisa neonatal continúan colectando muestras normalmente, verificar los horarios de funcionamiento en las páginas web.

En el caso de que el resultado de la segunda muestra sea alterado, entrar en contacto inmediatamente con Centros de Referencia para Pesquisa Neonatal o con un médico genetista.

Situaciones que merecen atención:

- ✓ Si el examen es alterado para 17-OH progesterona y el bebé se encuentra hipoactivo, sin querer mamar y orinando poco, encaminarlo a la unidad de emergencias más cercana.
- ✓ En el caso de un bebé internado, sintomático o en estado grave (cuadro de coma, epilepsia de difícil control, hipoglicemia recurrente o lesiones cutáneas graves y diseminadas). Contáctese inmediatamente con el médico responsable y solicítele que entre en contacto con el laboratorio de pesquisa neonatal o Centro de Referencia en Pesquisa Neonatal.
- ✓ Bebés con resultados de la pesquisa neonatal alterados que estén hipoactivos, con alteraciones en el patrón de amamantamiento o disminución de patrón urinario, en domicilio – deben ser encaminados a la unidad de emergencias más cercana.
- ✓ Laudos con alteraciones descritas como mínimas o dentro de lo normal – se consideran normales y, por lo tanto, de bajo riesgo.

2. Pacientes con sospecha de errores innatos del metabolismo (EIM) sin diagnóstico establecido

- ✓ Pacientes internados en estado crítico – discutir los pasos a seguir con el equipo asistencial.
- ✓ Pacientes con empeoramiento de los síntomas o con manifestación de síntomas agudos – somnolencia excesiva, deshidratación, empeoramiento de la ictericia, hipoactividad y vómitos – deben ser internados para su estabilización y para investigación.

3. Pacientes con sospecha de errores innatos del metabolismo (EIM) con diagnóstico establecido

- ✓ Pacientes con leucinosis, disturbios del ciclo de la urea, acidemias orgánicas como metilmalónica, propiónica y aciduria glutárica de tipo 1, disturbios de beta-oxidación y síndromes mitocondriales con síntomas agudos y crisis metabólica eminente deben ser encaminados a emergencias para su estabilización o entrar en contacto con el médico tratante.
- ✓ Pacientes con enfermedades metabólicas que cursan con inmunodeficiencias (Glicogenosis 1B, por ejemplo) deben tomar precauciones adicionales con respecto al lavado de manos y el uso de barbijo cuando circulen por ambientes externos u hospitalarios.
- ✓ El retraso en la búsqueda de servicios de emergencia en una crisis metabólica puede provocar secuelas de por vida.
- ✓ Las alteraciones en la dieta o en el esquema terapéutico de un paciente con EIM que se hagan sin previa consulta con el equipo médico y nutricional pueden inducir crisis metabólicas y/o secuelas graves.
- ✓ El paciente con EIM confirmado no debe permanecer en ayuno por más de 6 horas con suero basal, debido al riesgo de crisis metabólicas y secuelas.
- ✓ Todo paciente con EIM posee una carta de emergencia que debe ser presentada para seguirse al pie de la letra.

4. Otras situaciones en Genética Médica que merecen atención

- ✓ Pacientes con malformaciones congénitas que comprometan los sistemas cardíaco y pulmonar – pueden ser más susceptibles al Covid-19 – deben ser encaminados a emergencias caso manifiesten síntomas agudos.
- ✓ Pacientes con crisis convulsivas de difícil control o de larga duración, con o sin diagnóstico para alguna enfermedad rara como canalopatías o EIM – deben ser encaminados a emergencias en el momento de la crisis.
- ✓ Pacientes inmunosuprimidos con cuadros agudos como fiebre, tos, diarrea y/o vómitos – deben ser encaminados a emergencias (a pesar de que la única referencia encontrada hasta el momento muestra que no aumenta la mortalidad o morbilidad en estos pacientes).
- ✓ Pacientes con cáncer en fase terminal para los cuales sea necesario realizar estudio de paneles moleculares para genes de cáncer hereditario. Toma de muestra por swab oral para extracción de ADN.
- ✓ Gestación con feto con enfermedad grave, sospecha de enfermedad rara con riesgo de óbito – colecta de material de amniocentesis o cordocentesis para extracción de ADN. Lo mismo se aplica para natimuerto con sospecha de enfermedad rara – se sugiere la colecta de swab oral en urgencias para extracción de ADN-.
- ✓ Recién nacido con sospecha de enfermedad rara y grave y muerte – colecta de swab oral o 1 tubo de 3mL de sangre total en EDTA (tubo de tapa morada) en urgencias para extracción de ADN.

5. Enfermedades Lisosomales (EL)

Algunos de los factores de riesgo asociados a las complicaciones graves de la infección por Covid-19 coinciden con manifestaciones clínicas de las EL, incluyendo:

- ✓ Hipertensión arterial sistémica [1, 2], en pacientes con Enfermedad de Fabry y Mucopolisacaridosis (MPS).
- ✓ Enfermedades respiratorias graves [1], en pacientes con Enfermedad de Pompe, MPS y Enfermedad de Gaucher tipo 3.
- ✓ Insuficiencia cardíaca, en pacientes con Enfermedad de Pompe, Enfermedad de Fabry o MPS.
- ✓ Insuficiencia renal crónica grave [1], en pacientes con Enfermedad de Fabry.

Todavía no existen datos suficientes para determinar si los pacientes que hacen uso de inmunosupresores (como algunos pacientes con MPS o Enfermedad de Fabry) o que hayan sido sometidos a esplenectomía (algunos pacientes con Enfermedad de Gaucher) presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones por Covid-19, aunque esto sea lo esperado, considerando los datos sobre otras enfermedades virales [3–5]. Además, algunos pacientes individualmente pueden presentar otras características o comorbilidades asociadas a un mayor riesgo de complicaciones graves como ser: sexo masculino [2], edad superior a los 60 años [2] y diabetes mellitus [2].

6. Pacientes en Terapia de Reemplazo Enzimático

La definición sobre la alteración del esquema de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) durante el periodo de la pandemia debe llevarse a cabo de manera individualizada, considerando las características del paciente, edad, involucramiento multisistémico y comorbilidades. Entre los factores que deben ser considerados se encuentran:

- ✓ **El riesgo individualizado del paciente para complicaciones de Covid-19.** Pacientes con MPS presentan no solamente un mayor riesgo para complicaciones graves, sino que también riesgos asociados al manejo de las vías aéreas, como dificultades para la intubación en el caso de que el paciente requiera ventilación asistida.
- ✓ **Impacto de la interrupción de la TRE.** Para pacientes afectados con enfermedades lisosomales, presentando un mayor comprometimiento multisistémico y que hayan iniciado TRE, el impacto relacionado a dicha interrupción puede ser mayor. Por otra parte, si la enfermedad ya está asociada a complicaciones graves y no reversibles por TRE, el propio beneficio de la continuidad del tratamiento puede ser pequeño [6] en detrimento de los riesgos de contraer Covid-19 sin poder controlar tal infección aguda. Por ejemplo, riesgo de intubación en caso de neumonía.
- ✓ **Ambiente en el cual la TRE se lleva a cabo.** Algunos pacientes reciben el tratamiento en ambientes compartidos, o inclusive en Unidades de Pronta Atención, emergencias o ambientes hospitalarios no aislados, con un mayor riesgo de contagio. Sin embargo, el riesgo puede ser mucho menor si el paciente recibe la infusión en un lugar individualizado o en el hogar.
- ✓ **Cómo se realiza el traslado del paciente hacia el local de la TRE.** Es necesario tomar precauciones cuando el transporte es compartido con otros pacientes o demás personas como en el transporte público. Evaluar la posibilidad de transporte individual.

Algunas conductas que pueden ser consideradas incluyen:

- ✓ Interrupción temporal de la TRE si no hay posibilidad de proceder con la misma de manera segura y los riesgos superan los beneficios de continuar con la TRE durante la pandemia.
- ✓ Administrar la infusión en el domicilio, siempre y cuando el paciente esté en un régimen de TRE estable y no manifieste reacciones a las infusiones por el periodo de 3-6 meses según la enfermedad y el medicamento utilizado [7, 8].
- ✓ Aumentar el tiempo entre infusiones y ajustar la dosis por cada infusión, respetando las orientaciones del fabricante en relación a la dilución del producto, la velocidad de infusión recomendada y las evidencias científicas con posologías alternativas para la condición del paciente [9].

7. Pacientes vírgenes de tratamiento con indicación de TRE

Las consideraciones sobre el riesgo y el beneficio de la TRE en pacientes que nunca fueron sometidos al tratamiento son similares para los pacientes que ya están en TRE. Sin embargo, las evidencias sugieren que una interrupción abrupta del tratamiento sería más perjudicial que la demora en iniciar la TRE, por lo menos para pacientes con MPS [10, 11]. Por lo tanto, se sugiere especial cautela al momento de decidir si se ha de iniciar o no la TRE durante la pandemia, caso no sea posible garantizar que la misma se llevará a cabo de manera segura durante ese periodo.

8. Recomendaciones para la infusión

En el ambiente la circulación de pacientes debe ser baja y el uso de EPI obligatorio para los profesionales de la salud. La distancia entre un paciente y otro debe ser de al menos 1,5m. Es necesario utilizar barbijo al ingresar al local. Higienizar las manos con agua y jabón y alcohol en gel al momento de ingresar a la unidad y al salir de la misma.

En el caso de infusión domiciliaria, el personal de salud debe tomar todas las medidas necesarias para evitar el contagio de los pacientes, como cambiarse los zapatos al ingresar, higienizarse las manos y utilizar delantal, barbijo y guantes.

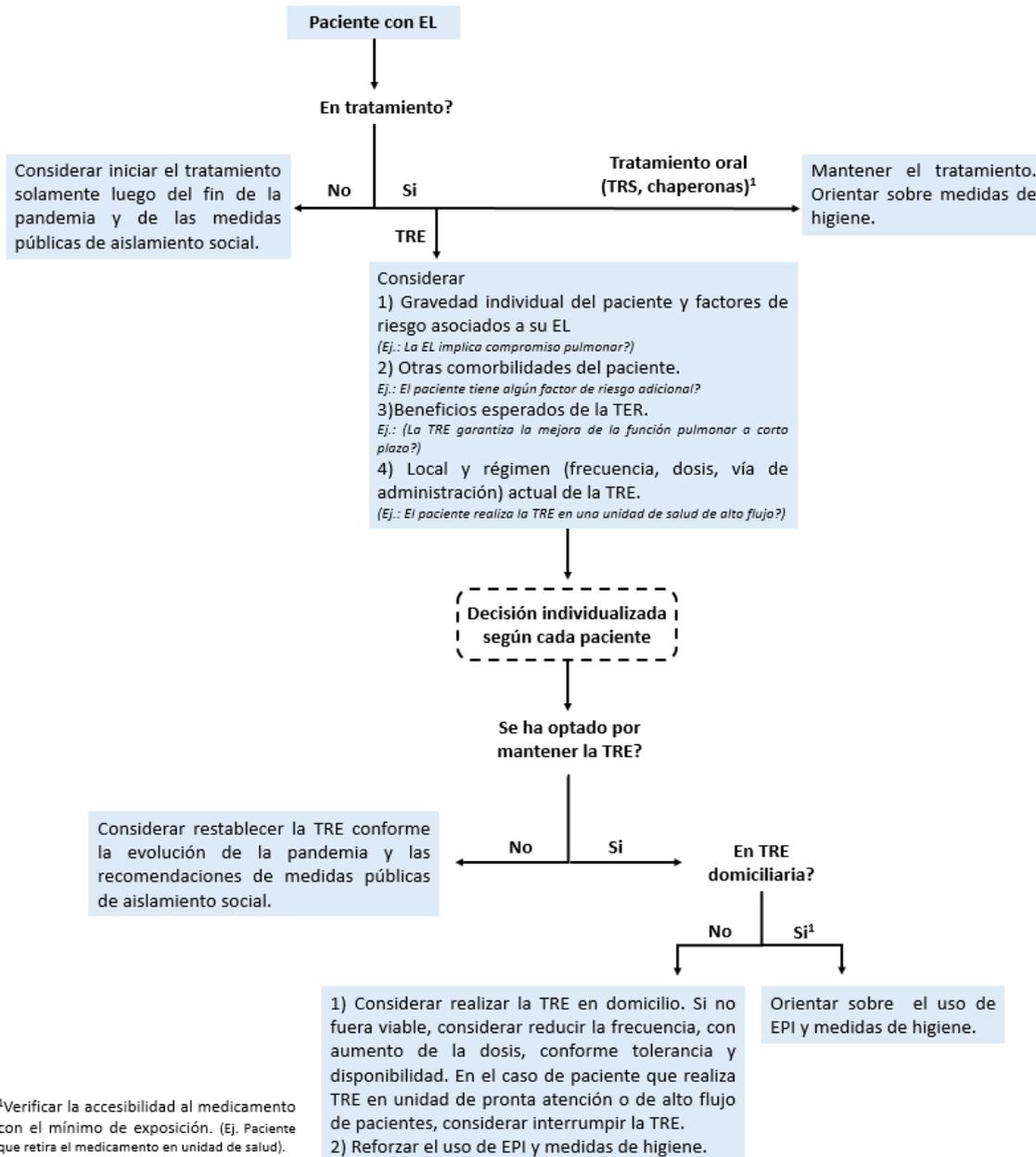


Diagrama de flujo de decisión terapéutica para paciente con Enfermedad Lisosomal (EL) durante la pandemia por Covid-19.

Autores: Carolina F. M. de Souza, Fabiano O. Poswar, Ida V. D. Schwartz, Thiago O. Silva.

Contribuyeron para esta edición los siguientes médicos genetistas:

Carolina Fischinger Moura de Souza
 Erlane Ribeiro
 Fabiano de Oliveira Poswar
 Flavia Piazzon
 Ida Vanessa Doederlein Schwartz
 Thiago Oliveira Silva

Traducción: Devora Randon

Calle São Manuel, 456, conjunto 303
 Porto Alegre, RS 9062-110

Referencias

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* S0140673620305663 . [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
3. Williams M, Le Calvez K, Mi E, Chen J, Dadhania S, Pakzad-Shahabi L (2020) Estimating the Risks from COVID-19 Infection in Adult Chemotherapy Patients. *Oncology*
4. Lee N, Chan MCW, Lui GCY, Li R, Wong RYK, Yung IMH, Cheung CSK, Chan ECY, Hui DSC, Chan PKS (2015) High Viral Load and Respiratory Failure in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. *Journal of Infectious Diseases* 212:1237–1240. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv248>
5. Ritchie AI, Singanayagam A (2020) Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *The Lancet* S0140673620306917. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30691-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30691-7)
6. Broomfield A, Davison J, Roberts J, Stewart C, Hensman P, Beesley C, Tylee K, Rust S, Schwahn B, Jameson E, Vijay S, Santra S, Sreekantam S, Ramaswami U, Chakrapani A, Raiman J, Cleary MA, Jones SA (2020) Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. *Molecular Genetics and Metabolism* 129:98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.07.016>
7. Concolino D, Amico L, Cappellini MD, Cassinerio E, Conti M, Donati MA, Falvo F, Fiumara A, Maccarone M, Manna R, Matucci A, Musumeci MB, Nicoletti A, Nisticò R, Papadia F, Parini R, Peluso D, Pensabene L, Pisani A, Pistone G, Rigoldi M, Romani I, Tenuta M, Torti G, Veroux M, Zachara E (2017) Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 12:85–91 . <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.06.005>
8. Brunelli MV, Rabhansl MM, Delacre C, Dankert MM, Cuevillas MV, Frias CT (2019) Home-Based Care for Patients with Lysosomal Storage Disease: Experiences in Argentina. *J inborn errors metab screen* 7:e20180002. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-jiems-2018-0002>
9. Horovitz DDG, Acosta AX, Giugliani R, Hlavatá A, Hlavatá K, Tchan MC, Lopes Barth A, Cardoso L, Embiruçu de Araújo Leão EK, Esposito AC, Kyosen SO, De Souza CFM, Martins AM (2016) Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series. *Orphanet J Rare Dis* 11:51. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0437-8>
10. Jurecka A, Žuber Z, Opoka-Winiarska V, Węgrzyn G, Tyłki-Szymańska A (2012) Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: A report of 5 cases and a review of the literature. *Molecular Genetics and Metabolism* 107:508–512. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.08.013>
11. Solano MarthaL, Fainboim A, Politei J, Porrás-Hurtado GL, Martins AM, Souza CFM, Koch FM, Amartino H, Satizábal JM, Horovitz DDG, Medeiros PFV, Honjo RS, Lourenço CM (2020) Enzyme replacement therapy interruption in patients with Mucopolysaccharidoses: Recommendations for distinct scenarios in Latin America. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 23:100572. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100572>
12. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020 Mar 20. PMID: 32196933