



Inmunodeficiencias primarias y las complicaciones asociadas a COVID-19

Entrevistando a
Liliana Bezrodnik

15 de abril de 2020

- » Inmunóloga clínica
 - » Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias
 - » Directora del Centro Jeffrey Modell, Argentina
 - » Jefa del Servicio de Inmunología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Argentina
-

Coordinadores

Patricia María O’Farrill Romanillos

Edwin Daniel Maldonado Domínguez
Residente de primer año

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica,
Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social

1. ¿Cuáles son las inmunodeficiencias primarias con mayor riesgo para presentar complicaciones asociadas a COVID-19?

Todavía no hay un registro claro del comportamiento de las inmunodeficiencias primarias frente al COVID-19, por lo cual se asumen como enfermedades de mayor riesgo para los individuos que padecen deficiencias con compromiso celular, síndromes desregulatorios con manifestaciones autoinmunes y síndromes autoinflamatorios.

También se deben considerar con mayor riesgo, los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, receptores recientes de trasplante de células madre hematopoyéticas o terapia génica, que reciben tratamiento para cáncer o fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores (para enfermedad autoinmune, inflamatoria o autoinflamatoria que complica el curso de la inmunodeficiencia primaria). Estos pacientes deben permanecer con su tratamiento específico, a menos que su médico especialista recomiende lo contrario.

Las deficiencias predominantemente de anticuerpos son consideradas de riesgo intermedio, pero dependerá de las comorbilidades asociadas (bronquiectasias, citopenias, cáncer, etcétera).

Los pacientes con defectos en la fagocitosis, como enfermedad granulomatosa crónica, no presentan una respuesta alterada ante patología viral, pero muestran mecanismos exagerados de inflamación, por lo cual deberán ser monitoreados si presentan COVID-19.

Las deficiencias puntuales de anticuerpos, como la selectiva de IgA, de subclases o de antígenos específicos son consideradas de riesgo menor, así como las deficiencias de complemento. En estos casos también debemos estar atentos a la presentación clínica que comprometa la evolución.

2. En niños con inmunodeficiencias primarias, ¿qué porcentaje ha presentado complicaciones o defunción por COVID-19?

Los niños en general tienen muy poca repercusión por COVID-19. Todavía no es muy clara la causa, algunos autores sugieren que se debe a que ellos presentan menor expresión

del receptor de COVID-19. Hasta el momento, las infecciones por SARS-CoV-2 reportadas han ocurrido en niños de mediana edad, cuya evolución no difiere, por ahora, de lo descrito en la población pediátrica general.

En la encuesta realizada por las asociaciones científicas que tratan las inmunodeficiencias primarias en el mundo (Encuesta Global, <https://www.surveymonkey.co/r/67RBPZ>), al 8 de abril de 2020 se reportaban 15 pacientes portadores de inmunodeficiencias primarias que presentaban infección por SARS-CoV-2, de los cuales cuatro requirieron internamiento en una unidad de cuidados intensivos y solo uno, del grupo de 13 a 18 años, necesitó tratamiento ventilatorio mecánico, con el cual evolucionó favorablemente. Hasta la fecha no se han informado defunciones en pacientes registrados con infección por COVID-19.

3. ¿Qué inmunodeficiencias primarias se consideran de menor riesgo para complicaciones por COVID-19?

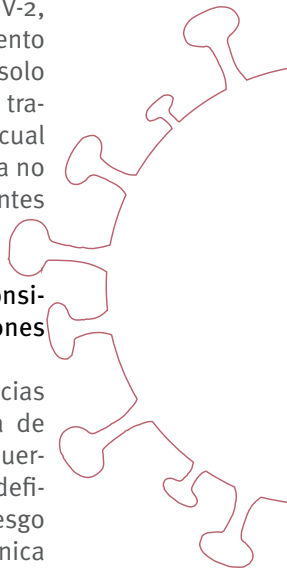
Las de menor compromiso son las deficiencias puntuales, como la deficiencia selectiva de IgA, las deficiencias funcionales de anticuerpos, las deficiencias de subclases o las deficiencias de complemento, aunque el riesgo siempre depende de la presentación clínica y afectación o no de órganos (véase la tabla).

4. ¿Cuáles serían las indicaciones o contraindicaciones para el uso de una futura vacuna contra SARS-COV-2 en pacientes con inmunodeficiencias primarias?

No podemos hablar de contraindicaciones ni indicaciones hasta no saber qué se utilizará para generar la vacuna y si esta tendrá una cobertura con buena respuesta celular para los pacientes con deficiencia de anticuerpos que justifique su indicación.

5. ¿Existe alguna contraindicación para el uso de hidroxicloroquina en pacientes con inmunodeficiencias combinadas y enfermedad por SARS-COV-2?

No existen contraindicaciones en pacientes con inmunodeficiencias combinadas que requieran el tratamiento con hidroxicloroquina,



salvo en aquellos con antecedentes de arritmias o enfermedad renal. La hidroxicloroquina está contraindicada en pacientes con porfiria. En todos los pacientes que la reciban se debe monitorear el intervalo QT, pues las altas dosis pueden inducir alteraciones cardíacas o de la función renal.

6. ¿Cuál es la utilidad del plasma de pacientes convalecientes de COVID-19 para el tratamiento de la enfermedad en individuos que cursan también con inmunodeficiencia primaria?

La aplicación de plasma de individuos convalecientes es una indicación aceptada en pacientes con COVID-19 grave.

La mayoría de las personas que sufren esta infección viral se recupera debido a que tienen la capacidad de desarrollar anticuerpos específicos para combatir el virus. El plasma de esos donantes convalecientes que se han recuperado con éxito de COVID-19 se puede utilizar para fabricar un producto de IgG específico que contenga concentraciones extremadamente altas de anticuerpos anti-COVID-19. Este producto IgG específico se podría utilizar para tratar a los pacientes afectados por COVID-19 con una evolución más severa.

7. ¿Existe alguna contraindicación del uso de micronebulizaciones con esteroide inhalado

Comparación del riesgo de complicaciones por COVID-19 de acuerdo con la inmunodeficiencia		
Inmunodeficiencia	Riesgo de complicaciones	Consideraciones especiales
Inmunodeficiencias combinadas	Riesgo alto	Deficiencia celular y humoral
Deficiencias por desregulación inmune	Riesgo alto	—
Síndromes autoinflamatorios	Riesgo alto	Exagerada inflamación bajo tratamiento biológico
Receptores de trasplante de órgano sólido	Riesgo alto	Deficiencia celular y tratamiento inmunosupresor
Receptores recientes de trasplante de médula ósea		Deficiencia celular y tratamiento inmunosupresor
Deficiencias predominantemente de anticuerpos	Riesgo intermedio	En el riesgo influye la existencia de complicaciones pulmonares asociadas a la inmunodeficiencia o al uso de inmunosupresores por patologías concomitantes
Deficiencias por defecto de fagocitosis	Riesgo intermedio	Alteración de la respuesta inflamatoria
Deficiencias puntuales de anticuerpos: deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de subclases de IgG	Riesgo bajo	El riesgo depende de la categorización de la comorbilidad

o broncodilatador en pacientes con inmunodeficiencias primarias y enfermedad por SARS-COV-2?

Los pacientes que tengan indicaciones por motivos previos (broncoespasmo, uso crónico por patología preexistente) pueden seguir utilizando las micronebulizaciones. Los reportes actuales desaconsejan el uso de esteroides inhalados en pacientes con inmunodeficiencia primaria y SARS-COV-2, no así los broncodilatadores.

8. En pacientes con inmunodeficiencia primaria y enfermedad leve por SARS-COV-2, ¿está indicado el manejo ambulatorio o es necesario el ingreso a una unidad médica de segundo o tercer nivel de atención?

Los pacientes con inmunodeficiencia primaria y enfermedad leve por SARS-COV-2 deben permanecer en sus domicilios con control estricto de su médico de cabecera y no suspender sus tratamientos.

9. Respecto a la sospecha de predisposición genética a complicaciones por SARS-COV-2, ¿es posible que dicha predisposición esté asociada a un defecto en el sistema inmunológico?

Debemos prestar atención a los pacientes con una respuesta exagerada a la inflamación, ya sea por mutación puntual de síndromes autoinflamatorios o deficiencias en las que se asocian diversos mecanismos que comprometen la cascada de la inflamación. La mitad de los pacientes reportados en la Encuesta Global que requirieron hospitalización en cuidados intensivos y asistencia respiratoria por COVID-19 presentaba mutaciones puntuales de la regulación inmune y de la inflamación.

Para entender el efecto severo de la infección por SARS-COV-2 se requieren estudios de todo el genoma para identificar genes potencialmente asociados a mayor susceptibilidad a desarrollar una forma más severa de COVID-19, que explique los síndromes de activación macrofágica.

Bibliografía recomendada

1. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Mar 21;7(3):ofaa102. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 novel coronavirus, Wuhan, China. Information for healthcare professionals. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>. [Consultado 2020 Feb 14].
3. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
4. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020 Mar 20. DOI: 10.1002/lt.25756. [Epub ahead of print]
5. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012.
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. [Pre-publication release]. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
7. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: The new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):175-180.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
9. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92:424-432. DOI: 10.1002/jmv.25685

10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
11. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. 2020 Mar 20. DOI: 10.1001/jama.2020.3633
12. Pires-Da Rosa G, Ferreira E. Therapies used in rheumatology with relevance to coronavirus 2019. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):370.
13. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. DOI: 10.1093/cid/ciaa248. [Epub ahead of print]
14. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society. Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. 2020 Feb 20;17(0):E020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0020
15. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy. Ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic's front line. *N Engl J Med* 2020 March 18. DOI: 10.1056/NEJMp2005492.
16. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):337-342.
17. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with covid-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020 Mar 27. DOI: 10.1001/jama.2020.4783. [Epub ahead of print].
18. Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
19. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343
20. Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(4):397-412. DOI: 10.1080/17460441.2019.1581171. [Epub 2019 Mar 8].
21. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. [Consultado 2020 February 12].
22. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 March 13. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
23. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 11. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.005. [Epub ahead of print].
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.