



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Journal Pre-proof

Experiencia en vida real con terapias frente a COVID-19 leve-moderado en trasplantados renales: ¿Cómo tratar a partir de ahora a los pacientes con enfermedad renal crónica?

Marta Alonso Florentino Villanego Luis Alberto Vigara María
Eugenia Rodríguez Myriam Eady Ana García María Carmen
Mínguez María Elisa Montero Oscar Segurado Teresa García
Auxiliadora Mazuecos



PII: S0211-6995(23)00099-1

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2023.06.007>

Reference: NEFRO 1185

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 12 June 2023

Please cite this article as: Alonso M, Villanego F, Vigara LA, Rodríguez ME, Eady M, García A, Mínguez MC, Montero ME, Segurado O, García T, Mazuecos A, Experiencia en vida real con terapias frente a COVID-19 leve-moderado en trasplantados renales: ¿Cómo tratar a partir de ahora a los pacientes con enfermedad renal crónica? (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.06.007>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2023 Published by Elsevier.

Experiencia en vida real con terapias frente a COVID-19 leve-moderado en trasplantados renales: ¿Cómo tratar a partir de ahora a los pacientes con enfermedad renal crónica?

Real-world experience with mild-moderate COVID-19 therapies in kidney transplant patients: How to treat patients with chronic kidney disease from now on?

Marta Alonso¹, Florentino Villanego¹, Luis Alberto Vigará¹, María Eugenia Rodríguez³, Myriam Eady², Ana García¹, María Carmen Mínguez¹, María Elisa Montero¹, Oscar Segurado¹, Teresa García¹, Auxiliadora Mazuecos¹

E-Mails/ ORCIDs:

- Marta Alonso: m.alonsom94@gmail.com / <https://orcid.org/0000-0001-8270-9037>
- Florentino Villanego: tino.villanego@gmail.com / <https://orcid.org/0000-0002-7828-9479>
- Luis Alberto Vigará: luisberbig@gmail.com / <https://orcid.org/0000-0001-6568-6160>
- María Eugenia Rodríguez: mariae.rodriguez.mateos.sspa@juntadeandalucia.es
- Myriam Eady: myriam.eady.sspa@juntadeandalucia.es
- Ana García: anagdoncel@vodafone.es
- María Carmen Mínguez: carmen.minguez.sspa@juntadeandalucia.es
- María Elisa Montero: memonteroescobar@gmail.com
- Oscar Segurado: oscarstz86@hotmail.com / <https://orcid.org/0000-0003-3231-7638>
- Teresa García: teresa_garcia_alvarez@yahoo.es / <https://orcid.org/0000-0002-2491-3221>
- Auxiliadora Mazuecos: mauxiliadora.mazuecos.sspa@juntadeandalucia.es / <https://orcid.org/0000-0002-5860-2309>

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Jerez, Cádiz, España

³ Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Autor de correspondencia

Auxiliadora Mazuecos. Servicio de Nefrología, Hospital Puerta del Mar, Av. Ana de Viya 21, 11009, Cádiz, España. Teléfono: +34956003128, e-mail: mauxiliadora.mazuecos.sspa@juntadeandalucia.es

Conflicto de intereses

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Sr. Director:

En los últimos meses, las recomendaciones para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve-moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave incluían varios fármacos antivirales (nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir y molnupiravir) y anticuerpos monoclonales (mAB) (fundamentalmente sotrovimab en Europa) (1). Sin embargo, hay poco documentado sobre su eficacia en vida real en receptores de trasplante renal (TR) (2,3).

Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo de todos los TR con COVID-19 leve-moderado durante el periodo 01/01/2022 al 31/12/2022 que recibieron tratamiento ambulatorio en nuestra área hospitalaria. Definimos COVID-19 leve-moderado cuando los pacientes presentaban síntomas relacionados con la infección por SARS-CoV-2 (diagnosticada por PCR y/o antígeno) sin indicación de ingreso hospitalario. Consideramos progresión a COVID-19 grave cuando los pacientes requirieron hospitalización y/o fallecieron. La indicación de tratamiento farmacológico se realizó según factores de riesgo conocidos de progresión de la enfermedad: edad >60 años y/o tiempo post-TR <2 años y/o comorbilidades. La elección del fármaco dependió de los títulos de IgG anti-S (<1000 BAU/mL: sotrovimab) y del filtrado glomerular estimado (FGe) (>30 ml/min/1,73m²: remdesivir en pauta de 3 días; <30 ml/min/1,73m²: molnupiravir). No consideramos utilizar nirmatrelvir/ritonavir debido a las fuertes interacciones farmacológicas descritas con los fármacos inmunosupresores. Por otro lado, recogimos datos de todos los pacientes TR que requirieron hospitalización por COVID-19 durante el periodo del estudio, tanto los tratados como los no tratados antes del ingreso, como grupo de comparación.

Durante 2022, 107 TR con COVID-19 leve-moderado recibieron tratamiento ambulatorio (sotrovimab n=63, remdesivir n=34, molnupiravir n=10) (Tabla 1). El 83.8% estaban vacunados según la pauta indicada por el Ministerio de Sanidad en el momento de la infección. No había

diferencias en las características de los pacientes y manifestaciones clínicas según el fármaco recibido, salvo en los criterios de indicación de cada fármaco (función renal, IgG anti-S).

Por otro lado, 37 TR fueron hospitalizados a lo largo del año por COVID-19. Solo 3 de ellos habían recibido tratamiento ambulatorio previamente (sotrovimab n=2, molnupiravir n=1); el resto no contactaron previamente con la consulta de TR y ya presentaban COVID-19 grave cuando acudieron al hospital, precisando ingreso. Al comparar los factores de riesgo reconocidos para la progresión a COVID-19 grave, no encontramos diferencias entre los dos grupos, tratados y no tratados de forma ambulatoria (Tabla 2). Cinco pacientes fallecieron, todos ellos del grupo que no había recibido tratamiento ambulatorio.

Presentamos la serie más extensa de pacientes TR con COVID-19 leve-moderado tratados de forma ambulatoria. Nuestros resultados sugieren que las terapias anti-COVID-19 en fase temprana pueden detener la progresión a enfermedad grave en pacientes de alto riesgo. Muy pocos pacientes de los tratados ambulatoriamente precisaron ingreso y ninguno falleció. Los pacientes ingresados sin tratamiento previo tenían factores de riesgo para desarrollo de COVID-19 grave similares a los del grupo tratado ambulatoriamente. Teniendo en cuenta la buena evolución de estos, es posible que el tratamiento precoz en fases más tempranas de la enfermedad hubiera disminuido también en ellos la necesidad de ingreso y mejorado su evolución.

No obstante, recientemente se ha informado de la pérdida de eficacia de algunos de estos fármacos (1,4,5). Además, la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) entre los TR es elevada y únicamente molnupiravir y los mAB no son contraindicados en pacientes con FGe <30 ml/min/1,73m² (1,6). Pero estudios recientes han cuestionado la eficacia de estos dos fármacos en el momento actual, y ambos están ya desautorizados en muchos países (4,5). Nirmatrelvir/ritonavir, además de estar contraindicado en estadios de ERC superiores a G3b, provoca importantes interacciones medicamentosas que han limitado su uso en trasplantados (7). Por último, remdesivir ha mostrado eficacia en el tratamiento del COVID-19 leve-

moderado, como también hemos observado en la serie que presentamos (8). Pero, de nuevo, este fármaco no se recomienda con FGe < 30 ml/min/1,73m². Sin embargo, experiencias iniciales en pacientes con FGe reducido, incluso en hemodiálisis, muestran eficacia y seguridad adecuadas (1,9).

Nuestro estudio tiene limitaciones. Se trata de una cohorte retrospectiva, con las limitaciones inherentes a este diseño. No disponemos de grupo control, si bien analizamos como grupo de comparación todos los pacientes ingresados por COVID-19 durante el periodo de estudio, que representan la población que desarrolló enfermedad grave entre los pacientes TR de nuestra área. Además, se trata de una cohorte con COVID-19 adquirido durante el periodo ómicron, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a posibles nuevas variantes.

En conclusión, el tratamiento precoz en pacientes TR parece reducir el riesgo de progresión a COVID-19 grave y su mortalidad. La falta de eficacia observada recientemente con algunos fármacos y la contraindicación de otros, plantea interrogantes sobre cómo tratar a los TR de alto riesgo con ERC. Hasta que no dispongamos de nuevas terapias eficaces y seguras, pensamos que puede ser necesario extender la experiencia con remdesivir también a este grupo de TR con ERC, dado los buenos resultados clínicos observados.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines. Therapeutic management of nonhospitalized adults with COVID-19. April, 2023. [consultado 31 May 2023] Disponible en:
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>
2. Radcliffe C, Palacios CF, Azar MM, et al. Real-world experience with available, outpatient COVID-19 therapies in solid organ transplant recipients during the omicron surge. *Am J Transplant.* 2022;22(10):2458-2463. doi: 10.1111/ajt.17098.
3. Hedvat J, Lange NW, Salerno DM, et al. COVID-19 therapeutics and outcomes among solid organ transplant recipients during the Omicron BA.1 era. *Am J Transplant.* 2022;22(11):2682-2688. doi: 10.1111/ajt.17140.
4. Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* 2023;388(1):89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302.
5. PANORAMIC Trial Collaborative Group; Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;401(10373):281-293. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02597-1.
6. López V, Mazuecos A, Villanego F, et al. [Update of the recommendations on the management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (COVID-19) in kidney transplant patients.]. *Nefrologia.* 2022. doi: 10.1016/j.nefro.2022.11.001.
7. Fishbane S, Hirsch JS, Nair V. Special Considerations for Paxlovid Treatment Among Transplant Recipients With SARS-CoV-2 Infection. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(4):480-482. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.01.001.
8. GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators; Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846.
9. Davoudi-Monfared E, Ahmadi A, Karimpour-Razkenari E, et al. Remdesivir Administration in COVID-19 Patients With Renal Impairment: A Systematic Review. *Am J Ther.* 2022;29(5):e520-e533. doi: 10.1097/MJT.0000000000001543.

10. **Tabla 1.** Características de los pacientes tratados con cada una de las terapias anti-COVID-19

	Total (n=107)	Sotrovimab (n=63)	Remdesivir (n=34)	Molnupiravir (n=10)	p
Hombre, n (%)	52 (48.6)	27 (42.9)	18 (52.9)	7 (70)	0.232
Edad, media (DE)	59.5 (14.3)	60.2 (15.3)	57.4 (13.7)	62 (10.4)	0.607
Tiempo post-TR (meses), mediana [RIQ]	59.5 [29.2, 186.7]	121 [11.2, 217.2]	58 [29.2, 117.5]	37.1 [8.5, 152.1]	0.461
Diabetes mellitus, n (%)	40 (37.4)	26 (41.3)	11 (34.4)	3 (30)	0.692
FGe (ml/min/1.72m ²) ¹ , median [IQR]	42.6 [25.8, 58.1]	40.8 [21.9, 50.9]	49 [41.1, 68.8]	27.2 [12, 39.4]	<0.001
Clínica respiratoria, n (%)	87 (81.3)	51 (81)	28 (84.8)	8 (80)	0.880
Fiebre, n (%)	31 (29)	19 (30.2)	11 (33)	1 (10)	0.353
Clínica digestiva, n (%)	8 (7.5)	5 (7.9)	3 (9.1)	0	0.624
Disnea, n (%)	4 (3.7)	2 (3.2)	2 (6.1)	0	0.628
Vacunación COVID-19, n (%) ²	88 (83.8)	53 (84.1)	25 (78.1)	10 (100)	0.259
Seroconversión (>259 BAU/mL), n (%) ³	53 (49.5)	22 (34.9)	23 (71.9)	8 (80)	0.001
IgG anti-S (BAU/mL), mediana [RIQ]	18 (16.8)	353 [109.7, 787.5]	1504.4 [961.1, 4176.5]	2124.5 [391.25, 2765]	<0.001
Progresión a COVID-19 grave, n (%) ⁴	3 (2.8)	2 (3.1)	0 (0)	1 (10)	0.240

11.

12. ¹ FGe: filtrado glomerular estimado según la ecuación CKD-EPI.

13. ² Según pauta de vacunación indicada por el Ministerio de Sanidad en el momento de la infección.

14. ³ Considerado como respuesta humoral (IgG anti-S > 259 BAU/mL) en el momento de la infección.

15. ⁴ Definido como necesidad de hospitalización debido a COVID-19.

16.

17.

18.
19.
20. **Tabla 2.** Comparación de las características y evolución de los pacientes con tratamiento ambulatorio vs. los no tratados
21.

	No tratamiento ambulatorio (n=34)	Tratamiento ambulatorio (n=107)	p
Hombre, n (%)	18 (52.9)	52 (48.6)	0.211
Edad, media (DE)	63.1 (13.2)	59.2 (14.3)	0.185
Tiempo post-TR (meses), mediana [RIQ]	54 [24.5, 101.5]	59.5 [29.2, 186.7]	0.932
Diabetes mellitus, n (%)	11 (35.5)	40 (38.1)	0.792
FGe (ml/min/1.72m ²), mediana [RIQ]	31.8 [20, 51.1]	42.6 [25.8, 58.1]	0.093
COVID-19 previo, n (%)	1 (2.9)	2 (1.9)	0.162
Vacunación COVID-19, n (%) ¹	26 (78.8)	88 (83.3)	0.190
Seroconversión (>259 BAU/mL), n (%) ²	11 (32.3)	53 (49.5)	0.123
Profilaxis preexposición con Tixagevimab/Cilgavimab, n (%)	4 (11.8)	18 (16.8)	0.479
Hospitalización por COVID-19, n (%)	34 (100%)	3 (2.8)	<0.001
Fallecimiento, n (%)	5 (16.7)	0	<0.001

22.
23. ¹ Según pauta de vacunación indicada por el Ministerio de Sanidad en el momento de la infección.
24. ² Considerado como respuesta humoral (IgG anti-S > 259 BAU/mL) en el momento de la infección.
25.
26.
27.
28.
29.
30.