

8. Mosenzon O, Raz I, Wiviott S, Schechter M, Goodrich EL, Yanuv I, et al. Dapagliflozin and prevention of kidney disease among patients with type 2 diabetes: post hoc analyses from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Care*. 2022;45:2350-9.
9. Jhund P, Solomon S, Docherty K. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Results of DAPA-HF*. *Circulation*. 2021;143:298-309.

Antonio Gippini^{a,*}, Alberto Prado^b

^a Endocrinologist, Endocrinology Service, Hospitalary Complex Ourense, National Health System, Spain

^b Pharmacist, Master in Statistics, Cardiovascular Renal Metabolism (CVRM), Medical Department, AstraZeneca, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: agippiniperez@gmail.com (A. Gippini).

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.05.005>

Experiencia en vida real con terapias frente a COVID-19 leve-moderada 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?



Sr. Director,

En los últimos meses, las recomendaciones para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve-moderada 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-moderada durante el periodo del 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022 que recibieron tratamiento ambulatorio en nuestra área hospitalaria. Definimos COVID-19 leve-moderada 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 (<1.000 BAU/ml: sotrovimab) y del filtrado glomerular estimado (FGe) (>30 ml/min/1,73 m²: remdesivir en pauta de 3 días; <30 ml/min/1,73 m²: 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-moderada 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 ni en las 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-moderada 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

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 (años), 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/1,72 m ²) ^a , mediana [RIQ]	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 (%) ^b	88 (83,8)	53 (84,1)	25 (78,1)	10 (100)	0,259
Seroconversión (> 259 BAU/ml), n (%) ^c	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]	1.504,4 [961,1, 4.176,5]	2.124,5 [391,25, 2.765]	< 0,001
Progresión a COVID-19 grave, n (%) ^d	3 (2,8)	2 (3,1)	0 (0)	1 (10)	0,240

^a FGe: filtrado glomerular estimado según la ecuación CKD-EPI.

^b Según pauta de vacunación indicada por el Ministerio de Sanidad en el momento de la infección.

^c Considerado como respuesta humoral (IgG anti-S > 259 BAU/ml) en el momento de la infección.

^d Definido como necesidad de hospitalización debido a COVID-19.

Tabla 2 – Comparación de las características y evolución de los pacientes con tratamiento ambulatorio vs. los no tratados

	Sin tratamiento ambulatorio (n = 34)	Con tratamiento ambulatorio (n = 107)	p
Hombre, n (%)	18 (52,9)	52 (48,6)	0,211
Edad (años), 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/1,72 m ²), mediana [RIQ]	31,8 [20,51,1]	42,6 [25,8, 58,1]	0,093
COVID-19 previa, n (%)	1 (2,9)	2 (1,9)	0,162
Vacunación COVID-19, n (%) ^a	26 (78,8)	88 (83,3)	0,190
Seroconversión (> 259 BAU/ml), n (%) ^b	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

^a Según pauta de vacunación indicada por el Ministerio de Sanidad en el momento de la infección.

^b Considerado como respuesta humoral (IgG anti-S > 259 BAU/ml) en el momento de la infección.

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/1,73 m²^{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 trasplantados⁷. Por último, remdesivir ha mostrado eficacia en el tratamiento de la COVID-19 leve-moderada, como también hemos observado en la serie que presentamos⁸. Pero, de nuevo, este fármaco no se recomienda con FGe < 30 ml/min/1,73 m². Sin embargo, experiencias ini-

ciales en pacientes con FGe reducido, incluso en hemodiálisis, muestran una eficacia y una 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, creemos que puede ser necesario extender la experiencia con remdesivir también a este grupo de TR con ERC, dados los buenos resultados clínicos observados.

Financiación

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

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Therapeutic management of nonhospitalized adults with COVID-19. Abril, 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, Cohen E, Malinis M. Real-world experience with available, outpatient COVID-19 therapies in solid organ transplant recipients during the omicron surge. *Am J Transplant.* 2022;22:2458-63, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.17098>.
3. Hedvat J, Lange NW, Salerno DM, DeFilippis EM, Kovac D, Corbo H, et al. COVID-19 therapeutics and outcomes among solid organ transplant recipients during the Omicron BA.1 era. *Am J Transplant.* 2022;22:2682-8, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.17140>.
4. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, et al. Efficacy of antiviral agents against omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* 2023;388:89-91, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2214302>.
5. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al., PANORAMIC Trial Collaborative Group. 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;401:281-93, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1).
6. López V, Mazuecos A, Villanego F, López-Oliva M, Alonso A, Beneyto I, et al. [Update of the recommendations on the management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (COVID-19) in kidney transplant patients]. *Nefrologia.* 2022, <http://dx.doi.org/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;79:480-2, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.01.001>.
8. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al., GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386:305-15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>.
9. Davoudi-Monfared E, Ahmadi A, Karimpour-Razkenari E, Shahrani B, Najmeddin F, Mojtahedzadeh M. Remdesivir administration in COVID-19 patients with renal impairment: A systematic review. *Am J Ther.* 2022;29:e520-33, <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000001543>.

Marta Alonso^a, Florentino Villanego^a, Luis Alberto Vígara^a, María Eugenia Rodríguez^b, Myriam Eady^c, Ana García^a, María Carmen Mínguez^a, María Elisa Montero^a, Óscar Segurado^a, Teresa García^a y Auxiliadora Mazuecos^{a,*}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

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

^c Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

mauxiliadora.mazuecos.sspa@juntadeandalucia.es (A. Mazuecos).

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.06.007>

Effect of early treatment with dapagliflozin on the natural history of chronic kidney disease

Efecto del inicio precoz de dapagliflozina en la evolución de la enfermedad renal crónica

Dear Editor,

In their recently published letter, Gippini and Prado¹ present an analysis of the renal benefits of earlier introduction of dapagliflozin. Although their idea is original, I think some remarks would be beneficial when drawing conclusions. First of all, the external validity of the findings is limited since the included studies are not the result of a systematic review, which make the results susceptible to evidence selection bias,²

and since the basal characteristics of patients in each study are not presented, which makes the research question imprecise. Additionally, the calculations the authors present deserve some considerations.

First, an assumption is made that the difference between the decline rates of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients treated with dapagliflozin or placebo is constant through time. We do not have evidence supporting this assertion, but in the DAPA-CKD trial³ the slopes of the eGFR

