



Recomendaciones para seleccionar personas candidatas a recibir Evusheld para la prevención de COVID-19

Aprobado por la Comisión de Salud Pública en la reunión mantenida el 8 de febrero de 2022

Revisado y aprobado 1 de marzo de 2022 y 18 de marzo de 2022

1. Introducción

El objetivo de la *Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España*¹ es proteger a la población de la enfermedad grave causada por el virus SARS-CoV-2. Para ello, y por la disponibilidad limitada de dosis de vacunas se comenzó, inicialmente, con la vacunación de las personas más vulnerables y con mayor riesgo de mortalidad y de enfermedad grave², así como de exposición y de transmisión a otras personas³. Se continuó con los grupos con función esencial para la sociedad al disponer de vacunas en las que se restringió la edad de administración⁴. La edad es el principal factor de riesgo de enfermedad grave y muerte, fundamentalmente en personas con 60 y más años, aumentando el riesgo con la edad, por lo que se consideró prioritario completar la vacunación por franjas de edad.

La evidencia muestra que determinadas condiciones predisponen a tener un riesgo más elevado de enfermedad grave. En febrero de 2021, en la Actualización 5⁵ y posteriormente en la Actualización 8⁶ de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España, se incluyeron en las recomendaciones de vacunación a personas con las condiciones de muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2 (grupo 7). La evidencia científica mostró que personas con ciertas condiciones de riesgo incluidas en el grupo 7 no responden de manera adecuada a la vacunación por tener el sistema inmune debilitado⁷. Por ello, en septiembre 2021 se recomendó la administración de dosis adicionales para completar la primovacunación para los pacientes incluidos en este grupo 7 y para las personas sometidas a ciertas terapias que cursan con gran inmunosupresión^{8,9}. Esto se incluyó en las Actualizaciones 9¹⁰, 9 modificada¹¹ y 10¹² de la Estrategia. Por último, en la reunión de la Comisión de Salud Pública del 13 de enero de 2022, se acordó la recomendación de administrar una dosis de recuerdo a estos grupos de población (grupo 7 y personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores) a los 5 meses de recibir la dosis adicional¹³.

Algunos de estos pacientes vuelven a presentar una respuesta inmune insuficiente o nula, tanto tras la dosis adicional necesaria para completar la primovacunación como tras la dosis de recuerdo, por lo que quedarían sin estar protegidos frente a enfermedad grave tras exponerse a SARS-CoV-2^{14,15,16}.

Por otro lado, existen personas con alergia a alguno de los componentes de las vacunas frente a COVID-19 o que tras la administración de una dosis de vacuna frente a COVID-19 han presentado una reacción alérgica grave (incluyendo reacción anafiláctica), en los que se contraindica la vacunación. Algunas de estas personas presentan un alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2.

En estos grupos de población, la vacunación frente a COVID-19 no garantiza la respuesta inmune esperada. Por ello, puede ser necesaria otra alternativa, como la inmunización pasiva mediante la administración de fármacos con indicación de uso para profilaxis preexposición que proporcionan protección frente a una posible infección por el virus SARS-CoV-2.



Recientemente se han autorizado fármacos que en su composición incluyen anticuerpos monoclonales y que pueden proporcionar esta inmunidad pasiva. Algunos países de nuestro entorno, como Francia y Estados Unidos (EE. UU.), han comenzado a utilizarlos en grupos específicos de población con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave.

En este documento se describen los fármacos con indicación de uso en profilaxis preexposición autorizados en la Unión Europea (UE), las recomendaciones de los países de nuestro entorno, así como las personas candidatas a recibir estos fármacos en España y el esquema a seguir para la selección de estas personas.

2. Fármacos con indicación de profilaxis preexposición

Ronapreve (casirivimab/imdevimab)

Ronapreve¹⁷ (nombre comercial en Europa, desarrollado conjuntamente por Regeneron y Roche, este último es el titular de autorización de comercialización) es una combinación de dos anticuerpos monoclonales humanos IgG1, casirivimab e imdevimab, producidos por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Estos anticuerpos se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) de la proteína S del SARS-CoV-2, impidiendo la unión del RBD al receptor humano ACE2, y la entrada del virus en las células.

La Comisión Europea autorizó Ronapreve el 12 de noviembre 2021 para el tratamiento y prevención (pre y post exposición) de COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 y más años de edad que pesen al menos 40 kg¹⁷.

Evusheld (cilgavimab/tixagevimab)

Evusheld¹⁸ (AZD7442) es una combinación de dos anticuerpos monoclonales IgG1k de acción prolongada, cilgavimab y tixagevimab, derivados de células B de pacientes convalecientes con infección por SARS-CoV-2. Estos anticuerpos monoclonales fueron aislados por la Universidad de Vanderbilt y, posteriormente, han sido optimizados por AstraZeneca (solicitante de la autorización de comercialización) para aumentar su vida media¹⁹. Tanto cilgavimab y tixagevimab se unen simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor RBD de la proteína S del SARS-CoV-2, que impide la unión del RBD al receptor humano ACE2, y así la entrada del virus en las células²⁰.

La eficacia y seguridad de Evusheld en profilaxis preexposición de enfermedad sintomática COVID-19 se está estudiando en un ensayo clínico de fase 3 (PROVENT). Los participantes son adultos, no vacunados, sin infección previa por SARS-CoV-2, seronegativos en el momento de la inclusión en el estudio. Además, los participantes debían tener un mayor riesgo de respuesta inadecuada a la vacunación: edad \geq 60 años, alguna comorbilidad o enfermedad crónica preexistente (como obesidad, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal o insuficiencia hepática), estar inmunodeprimido, tener contraindicada la vacunación o un mayor riesgo de adquirir infección por SARS-CoV-2. Los participantes recibieron una dosis única de 300 mg (administrada en 2 inyecciones intramusculares) de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab o un placebo^{18,21,22}. No se dispone de datos de eficacia ni seguridad de administración de dosis de repetición.

Este ensayo clínico ha incluido 5.197 participantes (3.460 en el grupo de Evusheld y 1.737 en el grupo de placebo). El 43% de los participantes tenían \geq 60 años y el 77,5% de los participantes



tenían comorbilidades asociadas a mayor riesgo desarrollar enfermedad grave por COVID-19 o menor respuesta inmune tras la vacunación^{18,22}. Los datos más recientes publicados por la compañía, tras un seguimiento medio de 6 meses, muestran una reducción del 83% en el riesgo a desarrollar COVID-19 sintomático²³. Previamente se había reportado una reducción de 77% (95% IC: 46-90) tras un seguimiento de 3 meses (rango de 3 a 166 días)^{18,22}. Además, según este último análisis, no se ha reportado ningún caso de enfermedad grave en el grupo de Evusheld frente a 5 casos en el grupo placebo. Tampoco se han reportado fallecimientos relacionados con COVID-19 en el brazo de Evusheld frente a 2 fallecimientos relacionados con COVID-19 en el grupo de placebo²³.

En cuanto a la seguridad tras un seguimiento medio de 3 meses, 35,3% de los sujetos que recibieron Evusheld notificaron algún evento adverso comparado con 34,2% de los que recibieron placebo. Sólo se reportaron 1% de eventos adversos graves tanto en el grupo de Evusheld (50 eventos) como en el grupo placebo (23 eventos). Los eventos adversos reportados fueron mayoritariamente leves (73%) o moderados (24%) en severidad. La reactividad observada fue principalmente local siendo los eventos adversos más frecuentemente notificados: cefalea, fatiga y tos. El perfil de seguridad fue similar en a los 6 meses de seguimiento¹⁸.

El ensayo clínico sigue activo, con la fase de selección finalizada, pero se va realizar un seguimiento de 15 meses. La fecha estimada de finalización de estudio es junio 2022²¹. A fecha de este documento todavía no se han publicado los resultados.

Actividad neutralizante de estos fármacos frente a la variante ómicron

La circulación de diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 con diversas mutaciones, algunas en determinadas regiones de la proteína S, pueden aumentar su capacidad de circulación e infección y, potencialmente, ser resistentes a los fármacos. Por ello, es importante conocer la actividad neutralizante de estos fármacos frente a las diferentes variantes conocidas catalogadas como de preocupación (VOC) y de interés (VOI).

Aunque en los últimos meses la variante delta causaba la mayoría de los casos en España, desde diciembre 2021 se empezó a observar un aumento de casos producidos por la variante ómicron (B.1.1.529) hasta volverse la variante predominante en España a día de hoy²⁴. Esta variante tiene mayor capacidad de transmisión y de escape del sistema inmune respecto a la variante delta, que a su vez era más transmisible que la cepa original de Wuhan y la variante alfa.

La variante ómicron no circulaba durante los ensayos clínicos de Evusheld ni de Ronapreve. Por ello, desde que comenzó la expansión de esta variante a nivel mundial, se están llevando a cabo estudios *in vitro* de neutralización del fármaco (combinación de anticuerpos monoclonales) y de cada principio activo independientemente mediante ensayos con partículas similares al virus (*Virus-Like Particle*, -VLP-) pseudotipadas que expresan la variante de la proteína S completa y con virus vivos aislados de personas que contrajeron la variante ómicron de COVID-19.

Datos preliminares de estudios recientemente publicados (casi todos todavía en fase *preprint*) muestran una pérdida completa de la actividad neutralizante de Ronapreve frente a la variante ómicron (B.1.1.529) mientras que Evusheld mantiene su actividad neutralizante, aunque esta capacidad de neutralización disminuye en comparación a la que tenían frente a cepas originales y a delta^{18,25,26,27,28,29}.



En estudios que utilizan virus vivos aislados la actividad neutralizante de Evusheld disminuye en un rango de 12 a 30 veces frente a cepas originales. Por principio activo, se observó una reducción de la actividad neutralizante de 152 a 230 veces para tixagevimab y de 12 a 268 veces para cilgavimab frente a cepas originales^{26,27}. En los estudios que utilizan VLP pseudotipadas que expresan la proteína S completa de la variante ómicron, se observó una reducción de la actividad neutralizante de 132 a 183 veces para Evusheld comparada con su actividad frente a las cepas originales, y de 700 a 1.000 veces para cilgavimab y de 600 a 1.000 veces para tixagevimab. La concentración media inhibitoria (IC50) para la neutralización de la variante ómicron de Evusheld oscila entre 171 a 277 ng/ml. La IC50 de Evusheld frente a la cepa original de SARS-CoV-2, anteriormente denominada cepa Wuhan, fue de aproximadamente 1,3 ng/ml y 1,5 ng/ml, respectivamente^{18,28}.

También se han publicado estudios que comparan la actividad neutralizante de diferentes fármacos (entre ellos Evusheld y Ronapreve) usando virus vivos aislados frente a las variantes ómicron y delta (utilizada como referencia). En uno, se observó que Ronapreve perdía completamente su actividad neutralizante frente a la variante ómicron. Sin embargo, Evusheld neutralizaba ómicron con una IC50 de 773 ng/ml, que corresponde un aumento de 58 veces en comparación con la IC50 que presentaba frente a la variante delta²⁹. En el segundo estudio, más reciente, se observó un aumento de la IC50 de Evusheld 250 veces frente a la variante ómicron que frente a la variante delta³⁰.

Por último, un estudio (*pre-print*) que utilizó proteína S pseudotipadas en lentivirus observó una menor neutralización del linaje BA.2 de la variante ómicron por varios anticuerpos monoclonales, pero la combinación de anticuerpos monoclonales de Evusheld mantenía la actividad de neutralización frente a esta variante³¹. Cabe destacar que, aunque el linaje BA.1 sigue siendo predominante en España, se ha empezado a detectar un porcentaje creciente de casos con BA.2, entre 0,2% a 19% de las muestras recogidas por cribados aleatorios³². Además, se ha observado que Evusheld también tiene una actividad neutralizante muy reducida frente a ómicron (linaje BA1.1), 176 veces en virus vivos y hasta 424 veces en VLPs pseudotipadas¹⁸.

A raíz de estos resultados en los estudios *in vitro* no se utiliza Ronapreve para profilaxis preexposición^{33,34,35}. Evusheld fue la única combinación de anticuerpos monoclonales que mostró potencia consistente frente a BA.2 así como a BA.1, aunque frente a esta última se observó un cambio en la IC50, pero consistente con otras intervenciones en el rango nanomolar esperado para otorgar protección a largo plazo frente a enfermedad grave. Sin embargo, se desconoce la correlación entre la reducción de la actividad neutralizante de Evusheld observada en los estudios *in vitro* y su impacto en la protección inmune. Se está realizando un seguimiento de la protección clínica conferida por este fármaco como profilaxis preexposición.

Son necesarios datos en la vida real para poder confirmar si es necesario un ajuste de dosis para garantizar la protección frente a ómicron.

3. Recomendaciones otros países de nuestro entorno

A fecha de 24 de febrero de 2022, Evusheld está en evaluación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)³⁶ pero ya se ha autorizado en países de nuestro entorno como Francia y en EE UU.

En EE UU, se autorizó Evusheld para uso de emergencia el 8 de diciembre 2021 como profilaxis preexposición en individuos con un riesgo muy alto de desarrollar COVID-19 grave si se



infectan. Recomiendan³⁷ usar este fármaco como profilaxis preexposición en personas adultas y adolescentes a partir de 12 años (con peso ≥ 40 kg) que no presenten infección por SARS-CoV-2 en el momento de recibir el tratamiento y que no hayan sido contacto reciente de un sujeto infectado por SARS-CoV-2 y que, además:

- Presenten inmunosupresión moderada o grave y tengan una respuesta inmunológica insuficiente a una pauta de vacunación completa frente a COVID-19
- o que presenten una contraindicación para completar la vacunación frente a COVID-19 debido a antecedente documentado de reacción adversa grave a las vacunas frente a COVID-19 o sus componentes.

En Francia, Evusheld recibió una autorización de uso anticipado³⁸ el 9 de diciembre 2021, para profilaxis preexposición frente a COVID-19 en aquellas personas adultas de ≥ 18 años que

- presenten una respuesta inmunológica baja^{a,39}, o ausencia de respuesta^b tras una pauta de vacunación completa de acuerdo a las recomendaciones en vigor y que, además, pertenezcan a unos grupos específicos de población que tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad grave.
- o presenten contraindicación para la vacunación y tengan un alto riesgo de padecer COVID-19 grave.

Mencionan que esta indicación es susceptible de cambiar según la evidencia científica que vaya surgiendo y el contexto epidemiológico.

La decisión de considerar a la población elegible para este tratamiento tiene que basarse prioritariamente en los resultados de serología (anticuerpos frente a proteína S).

Además, recientemente se ha recomendado su utilización en Alemania⁴⁰, Austria⁴¹ e Israel⁴².

4. Personas candidatas a recibir Evusheld en España

Las personas candidatas a recibir la combinación de anticuerpos monoclonales en Evusheld son las adultas con 18 o más años de edad con condiciones de riesgo que cursan con inmunosupresión en los que se demuestra respuesta inadecuada a la vacunación y aquellas en las que se contraindica la vacunación y tienen muy alto riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2.

Se considera respuesta inadecuada a la vacunación, la confirmada mediante estudio del título de anticuerpos frente a la proteína S menores de 260 BAU/ml^{c,43,44} y tras un esquema de

^a En Francia se define **baja respuesta** como títulos de anticuerpos frente a proteína S entre la zona gris y 260 BAU/ml (BAU: *binding antibody units*) con pauta de vacunación completa siguiendo el esquema de vacunación según las recomendaciones vigentes (consistente en al menos 3 dosis de vacuna frente a SARS-CoV-2). Este umbral se estableció a partir de un estudio³⁹ en el contexto de la variante alfa, beta y se consideró que también podía aplicar a un contexto con la variante delta.

^b En Francia se define **ausencia de respuesta** cuando los títulos de anticuerpos frente a proteína S encuentran por debajo del umbral definido como positivo por el fabricante de la prueba. Si las pruebas serológicas se encuentran en la zona gris definida por el fabricante, los pacientes con concentraciones o títulos en esta zona se consideran así mismo no respondedores.

^c Esto se define a partir de un estudio³⁹ donde se observó que títulos mayores de 260 BAU/ml proporcionan una protección frente a enfermedad (síntomática y asintomática) por SARS-CoV 2. Además, las instrucciones de uso del Panel Internacional de Normas y Referencias de la OMS para



vacunación completo de acuerdo a las recomendaciones establecidas en la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España.

Las condiciones de riesgo candidatas a recibir Evusheld se mencionan a continuación por orden de prioridad:

1. Receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) o de terapias celulares CART-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) independientemente del tiempo desde el TPH.
2. Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o con tratamiento inmunosupresor para eventos de rechazo).
3. Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta a las vacunas frente a COVID-19.
4. Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de rituximab) a la primovacunación terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos: fármacos anti-CD20 o Belimumab.
5. Cáncer de órgano sólido en tratamiento con quimioterapia citotóxica.
6. Personas que tienen contraindicada la vacunación frente a COVID-19 por presentar alergia grave^d (incluyendo anafilaxia) a alguno de los componentes de las vacunas frente a COVID-19 y con muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2 (grupo 7 y personas en tratamiento con terapias inmunosupresoras).

5. Esquema para la selección de personas con condiciones de riesgo a recibir Evusheld

Como se ha comentado anteriormente, se seleccionarán las **personas con 18 o más años de edad con las condiciones que aparecen en los puntos 1-5 del apartado anterior** en los que se demuestre respuesta inadecuada a la vacunación. Para comprobar esta respuesta inadecuada y seleccionar a los candidatos a recibir Evusheld, se realizará una prueba serológica entre los 15 y los 30 días después de recibir una dosis de vacuna o haber pasado la infección.

- A. En el momento actual, la mayoría de estas personas han recibido la dosis adicional hace más de un mes, por lo que un resultado negativo de una prueba serológica realizada en este momento podría indicar que, o bien, no ha desarrollado una respuesta inmune a la vacunación, o bien, que sí la desarrolló pero los anticuerpos se fueron perdiendo con el tiempo. Para evitar interpretaciones erróneas se realizará la prueba serológica entre los 15 y los 30 días tras recibir la dosis de recuerdo. La dosis de recuerdo se administrará 5 meses después de la dosis adicional, tal y como se establece en la Estrategia de vacunación.

anticuerpos anti-SARS-CoV⁴⁴ consideran para IgG anti S (spike) niveles altos a partir de 832 BAU/ml, intermedio a partir de 241 BAU/ml, bajos inferior a 53 BAU/ml.

^d Se considera reacción alérgica grave aquella que pone en peligro la vida de la persona, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización, y/o resulte en una discapacidad o incapacidad persistente significativa. Debe estar documentada.



- Si resultado de la serología es positivo^e: se realizará una nueva prueba serológica a los 5 meses y valoración según resultado.
 - Si resultado de la serología es negativo^f: candidato/a a terapia con anticuerpos monoclonales (Evusheld).
- B. En el caso de haber pasado infección COVID-19 confirmada tras la dosis adicional: Se realizará serología entre los 15 y 30 días del diagnóstico de la infección.
- Si resultado de la serología es positivo^e: se realizará una nueva prueba serológica a los 5 meses y valoración según resultado.
 - Si resultado de la serología es negativo^f: candidato/a a terapia con anticuerpos monoclonales (Evusheld).

En caso de haber pasado más de un mes desde el diagnóstico de la infección, se esperará a realizar la serología tras la administración de la dosis de recuerdo, que se administrará 5 meses tras la dosis adicional y se valorará el resultado como se indica en el apartado A.

- C. En el caso de haber realizado serología 15-30 días tras la dosis adicional:
- Si el resultado fue positivo^e: se administrará la dosis de recuerdo a los 5 meses de la dosis adicional.
 - Si el resultado fue negativo^f: candidato/a a terapia con anticuerpos monoclonales (Evusheld).

En el anexo 1 figura un algoritmo para la selección de personas candidatas a recibir Evusheld.

Las **personas que aparecen en el punto 6** del apartado anterior (aquellas que tienen contraindicada la vacunación y que tienen muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2) no necesitarán realización de estudio serológico.

6. Recomendaciones

- Algunas personas con condiciones de muy alto riesgo presentan una respuesta inmune deficiente tras la administración de la dosis adicional necesaria para completar la primovacunación e, incluso, tras la administración de la dosis de recuerdo.
- Además, dentro del grupo de población con muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2 (grupo 7 y personas que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores), algunas personas tienen contraindicada la vacunación frente a COVID-19 por presentar alergia grave^d (incluyendo anafilaxia) a alguno de los componentes de las vacunas frente a COVID-19 o han presentado una reacción alérgica grave^d (incluyendo anafilaxia) tras la administración de una dosis de vacuna frente a COVID-19.

Las reacciones alérgicas graves tras la administración de las vacunas frente a COVID-19 podrían deberse, entre otras causas, a los excipientes que contienen estas vacunas, como el polietilenglicol (PEG) en el caso de vacunas ARNm y el polisorbato 80 en

^e Se considera resultado positivo en serología, cuando el título de anticuerpos frente a la proteína S está por encima del 260 BAU/ml.

^f Se considera resultado negativo en serología, cuando el título de anticuerpos frente a la proteína S está por debajo de 260 BAU/ml.



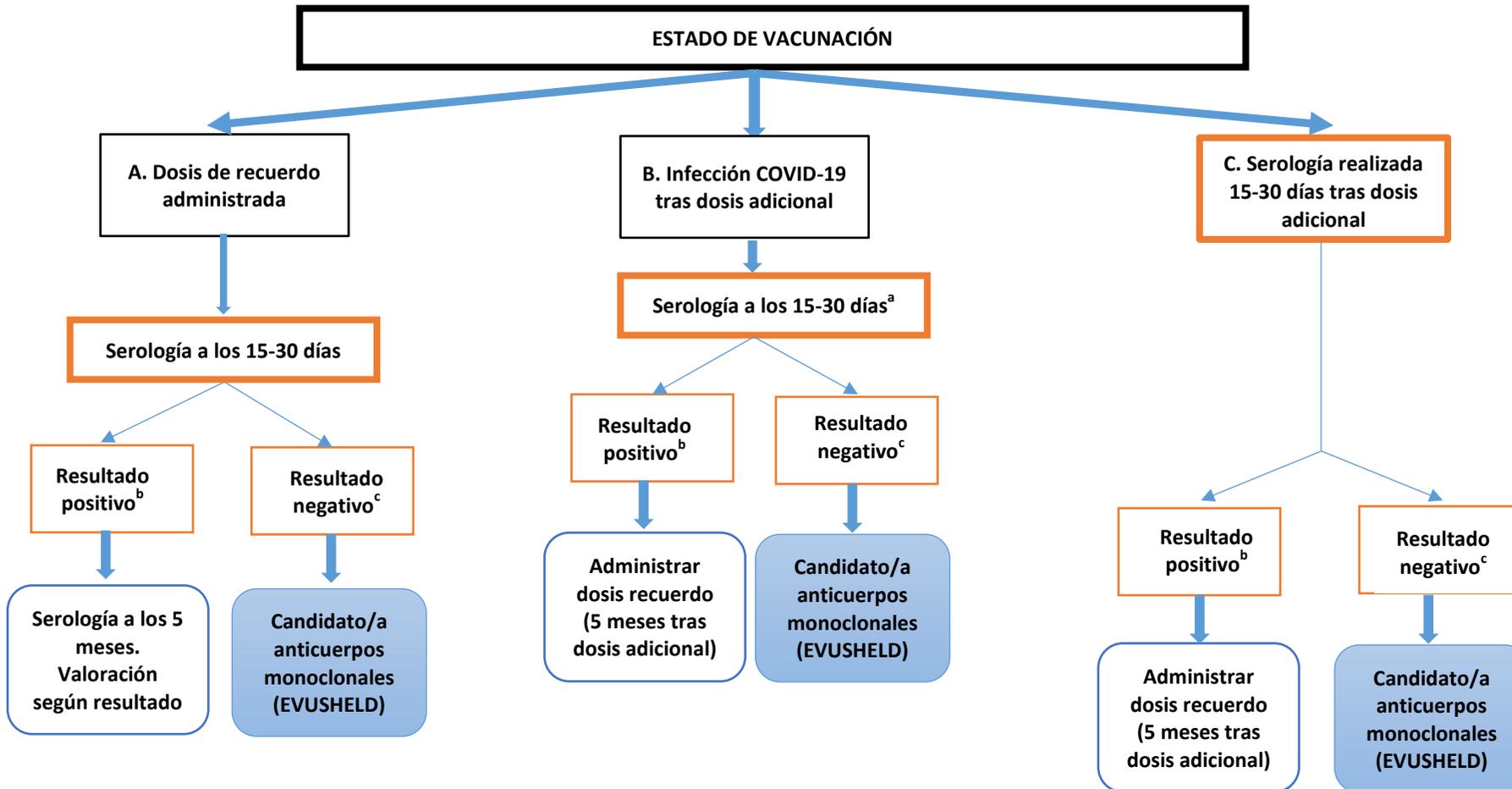
vacunas de adenovirus. Evusheld también contiene polisorbato 80. Tanto el PEG como el polisorbato 80 se utiliza ampliamente en otros medicamentos al igual que en alimentos, bebidas y productos cosméticos de uso diario. Algunas vacunas de gripe ampliamente utilizadas, como Fluarix Tetra[®], Chiromas[®] o Fluad Tetra[®], también contienen polisorbato 80.

Existe la posibilidad de una reacción cruzada entre PEG y polisorbato 80 aunque la evidencia de esto a día de hoy es muy limitada^{45,46}. Para recomendaciones detalladas consultar [Guía sobre utilización de vacunas para personal sanitario](#).

- En estos grupos de población con inmunosupresión grave, ya sea por su patología de base o por recibir tratamiento con fármacos inmunosupresores, la vacuna no puede garantizar la respuesta inmune buscada y la inmunización pasiva puede ser la alternativa para proporcionar la protección frente a COVID-19.
- Evusheld ha mostrado eficacia frente a la variante ómicron como profilaxis preexposición en estudios de neutralización *in vitro*, aunque es menor que frente a las variantes previamente dominantes y con diferente eficacia según linaje ómicron. Se desconoce la correlación de estos resultados con la eficacia clínica. En ningún caso se considerará estos fármacos como sustitutos de la vacunación.
- Son candidatos a recibir Evusheld las personas con 18 o más años de edad con inmunosupresión grave que no responden a la vacunación y aquellas que la tienen contraindicada y que, además, tienen muy alto riesgo de enfermedad grave tras infección por SARS-CoV-2 (ver apartados 4 y 5 sobre patologías y algoritmo de selección).
- Una vez esté disponible Evusheld en España, se establecerá el mecanismo de acceso al medicamento y sus condiciones de utilización hasta que reciba la autorización de comercialización en la UE.



7. Anexo 1. Algoritmo para la selección de personas candidatas a recibir Evusheld (ver texto en apartado 4)



^a Si ha pasado más de un mes desde la infección, administrar dosis de recuerdo a los 5 meses de la dosis adicional y valorar según A.

^b Se considera resultado positivo si título de anticuerpos frente a la proteína S está por encima de 260 BAU/ml.

^c Se considera resultado negativo si título de anticuerpos frente a la proteína S está por debajo de 260 BAU/ml.



8. Referencias bibliográficas

- ¹ Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Diciembre 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_EstrategiaVacunacion.pdf
- ² Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 1. Diciembre 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion1_EstrategiaVacunacion.pdf
- ³ Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 2. Enero 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion2_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁴ Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 3. Marzo 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion3_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁵ Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 5. Febrero 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion5_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁶ Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 8. Junio 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion8_EstrategiaVacunacion.pdf
- ⁷ ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. Technical report, 1 September 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses>
- ⁸ Administración de dosis adicionales en personas que han recibido una pauta completa de vacunación frente a COVID-19. Aprobado por la CSP el 7 septiembre 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Administracion_de_dosis_adicionales_en_personas_que_han_recibido_una_pauta_completa_de_vacunacion_frente_a_COVID-19_7_sept.2021.pdf
- ⁹ Recomendaciones de administración de dosis adicionales y dosis de recuerdo frente a COVID-19. Aprobado por la CSP el 16 septiembre 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Recomendaciones_dosis_adicionales.pdf
- ¹⁰ Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 9. Octubre 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion9_EstrategiaVacunacion.pdf
- ¹¹ Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 9 modificada. Noviembre 2021. Disponible en:



https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion9_Modificada_EstrategiaVacunacion.pdf

- ¹² Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 10. Diciembre 2021. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion10_EstrategiaVacunacion.pdf
- ¹³ Próximos grupos a vacunar con dosis de recuerdo frente a COVID-19. Comisión de Salud Pública. 13 enero 2022. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/CSP-Proximos_grupos_dosis_de_reuerdo_COVID_19.pdf
- ¹⁴ Kamar N, Abravanel F, Marion O et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2136030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36030
- ¹⁵ Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, et al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2021 Oct 28;28(2):163–77. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.036. Epub ahead of print. PMID: 35020589; PMCID: PMC8595936
- ¹⁶ Caillard S, Thauinat O, Benotmane I et al. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. Ann Intern Med. 2022 Jan 11: L21-0598. doi: 10.7326/L21-0598. Epub ahead of print. PMID: 35007148; PMCID: PMC8754215. Disponible en:
<https://doi.org/10.7326/L21-0598>
- ¹⁷ European Medicines Agency (EMA). Ronapreve Product information. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_es.pdf
- ¹⁸ The U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). Disponible en:
<https://www.fda.gov/media/154701/download>
- ¹⁹ Astrazeneca. AZD7442 request for Emergency Use Authorization for COVID-19 prophylaxis filed in US. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/azd7442-request-for-emergency-use-authorization-for-covid-19-prophylaxis-filed-in-us.html>
- ²⁰ Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. Nat Microbiol 6, 1233–1244 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00972-2>
- ²¹ ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04625725, Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult. (PROVENT); 2020 Nov Disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625725>
- ²² ANSM Annexe 1. Avis ANSM AAP EVUSHELD 03122021 Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/annexe_1_avis_ansm_aap_evusheld_03122021.pdf
- ²³ AstraZeneca. New analyses of two AZD7442 COVID-19 Phase III trials in high-risk populations confirm robust efficacy and long-term prevention. Disponible en:
<https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/new-analyses-of-two-azd7442-covid-19-phase-iii-trials-in-high-risk-populations-confirm-robust-efficacy-and-long-term-prevention.html>
- ²⁴ Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 17 de enero de 2022. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20220117.pdf



-
- ²⁵ Syed AM, Ciling A, Khalid MM, et al. Omicron mutations enhance infectivity and reduce antibody neutralization of SARS-CoV-2 virus-like particles. medRxiv preprint doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21268048v3>
- ²⁶ VanBlargan LA., Errico JM, Halfmann PJ et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat Med (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y>
- ²⁷ Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, et al. Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. medRxiv preprint doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.03.471045v2>
- ²⁸ Nota de Prensa AstraZeneca. 16 diciembre 2021. Evusheld long-acting antibody combination retains neutralising activity against Omicron variant in independent FDA study. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-against-omicron-variant-in-independent-fda-study.html>
- ²⁹ Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>
- ³⁰ Boschi C, Colson P, Bancod A et al. Omicron variant escapes therapeutic mAbs including recently released Evusheld®, contrary to eight prior main VOC. Clin Infect Dis. 2022 Feb 16: ciac143. doi: 10.1093/cid/ciac143. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac143>
- ³¹ Zhou H, Tada T, D Costa BM et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.2 Variant Evades Neutralization by Therapeutic Monoclonal Antibodies. MedRxiv Preprint. doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.15.480166v2.article-info>
- ³² Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 24 febrero de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COV_ID19_Actualizacion_variantes_20220221.pdf
- ³³ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Traitements par anticorps monoclonaux actuellement disponibles contre la Covid-19 et utilisation selon les variants. Actualización 11 enero 2022: Disponible en: <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-par-anticorps-monoclonaux-actuellement-disponibles-contre-la-covid-19-et-utilisation-selon-les-variants>
- ³⁴ The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Nota de Prensa. 24 enero 2022. FDA Statement. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron>
- ³⁵ The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV) casirivimab and imdevimab). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145611/download>
- ³⁶ European Medicines Agency (EMA). Press release EMA starts rolling review of Evusheld (tixagevimab and cilgavimab) 14 octubre 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-evusheld-tixagevimab-cilgavimab>
- ³⁷ The COVID-19 Treatment Guidelines Panel’s Statement on Tixagevimab Plus Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis for SARS-CoV-2 Infection. National Institutes of Health (NIH). Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-evusheld-for-prep/>
- ³⁸ EVUSHELD (tixagéviamb/cilgavimab). Décision d’accès précoce. Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab
- ³⁹ Feng, S, Phillips, DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 27, 2032–2040 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>



-
- ⁴⁰ Paul- Ehrlich-Institut. Coronavirus and COVID-19. Disponible en: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=5 [Consultado el 23 febrero 2022].
- ⁴¹ BASG (Austrian Federal Office for Safety in Health Care). COVID-19 Treatment. <https://www.basg.gv.at/en/covid-19/covid-19-therapeutika#c23347> [Consultado el 23 febrero 2022].
- ⁴² Ministry of Health Israel. Nota de Prensa. 15 febrero 2022. The Ministry of Health Has Instructed the HMOs to Vaccinated Immunosuppressed Individuals with AstraZeneca's Evusheld Vaccine. Disponible en: <https://www.gov.il/en/departments/news/15022022-02>
- ⁴³ National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. NIBSC code: 20/268. Instructions for use (version 3-0). National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar2020. Disponible en: <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-268.pdf>
- ⁴⁴ WHO/BS.2020.2403 Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. Expert Committee on Biological Standardization Geneva, 9-10 December 2020. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/ecbs/bs-2020-2403-sars-cov-2-ab-ik-17-nov-2020_4ef4fdae-e1ce-4ba7-b21a-d725c68b152b.pdf?sfvrsn=662b46ae_8&download=true
- ⁴⁵ Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, et al. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Oct;9(10):3546-3567. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.006>
- ⁴⁶ Laisuan W. COVID-19 Vaccine Anaphylaxis: Current Evidence and Future Approaches. Front. Allergy, 23 December 2021 <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.801322>