



**Universidad de Valladolid**



**Universidad de Valladolid**

Facultad de  
**Ciencias de la Salud**  
de Soria

## **GRADO EN ENFERMERÍA**

### **Trabajo Fin de Grado**

# **IMPACTO DEL EVUSHELD® EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SARS-CoV-2 EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Joel Larrubia Ruiz de Eguino

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro

Cotutelado por: Dra. Elena Jiménez Callejo

Soria, 25 de mayo de 2023



## RESUMEN

**Introducción:** En diciembre del año 2019 se identificó en Wuhan, China, el virus ARN SARS-CoV-2. A pesar de que la mayoría de la población está vacunada con la pauta completa, sigue existiendo riesgo de contagio y de complicaciones en las poblaciones de riesgo. No se dispone de ningún fármaco antivírico clínicamente probado y específico para tratar la infección por SARS-CoV-2, por lo que se ha investigado la posibilidad de utilizar anticuerpos monoclonales.

**Objetivo:** Revisar sistemáticamente la evidencia actual sobre el efecto del fármaco de anticuerpos monoclonales Evusheld® en la prevención y tratamiento de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2 en paciente inmunodeprimidos.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática entre los meses febrero y mayo de 2023, basada en las guías PRISMA y en la pregunta PICO. Se desarrolló una búsqueda estructurada entre los meses de febrero y mayo de 2023 utilizando las bases de datos Medline, WOS y NIH, de artículos publicados desde el inicio de la pandemia COVID-19 hasta el 25 de mayo de 2023. Se evaluó la calidad metodológica según la escala Jadad.

**Resultados y discusión:** Se identificaron 331 estudios, de los cuales 6 cumplían los criterios establecidos y se incluyeron en la presente revisión sistemática. Los resultados mostraron mejoras notables en la disminución de la infección y gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2. No se reportaron efectos adversos de gravedad tras la administración de los fármacos.

**Conclusión:** El uso de Evusheld® se muestra especialmente eficaz en la prevención del COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos.

**Palabras clave:** Evusheld, COVID-19, anticuerpo monoclonal.

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1.	Características del SARS-CoV-2 .....	1
1.2.	Estructura y mecanismo de infección del coronavirus .....	1
1.3.	Síntomas.....	1
1.4.	Medidas preventivas .....	2
1.5.	Tratamientos farmacológicos.....	2
1.6.	Anticuerpos monoclonales.....	5
1.7.	Evusheld .....	5
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>7</b>
3.1.	Objetivo general .....	7
3.2.	Objetivos específicos.....	7
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>8</b>
4.1.	Estrategia de búsqueda .....	8
4.2	Criterios de inclusión y exclusión.....	9
4.4	Extracción de datos .....	10
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>10</b>
5.1.	Selección de estudios .....	10
5.2.	Evaluación de calidad metodológica.....	10
5.3.	Resultados medidos .....	11
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>22</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>23</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Tratamientos farmacológicos contra el SARS-oV-2.....	[3]
<b>Tabla 2.</b> Tipos de vacunas contra el SARS-CoV-2.....	[4]
<b>Tabla 3.</b> Búsquedas realizadas y número de artículos seleccionados .....	[9]
<b>Tabla 4.</b> Evaluación de calidad metodológica.....	[11]
<b>Tabla 5.</b> Características del ensayo y participantes del estudio.....	[12]
<b>Tabla 6.</b> Resumen de los estudios que investigan el impacto del fármaco EVU/AZD7442.....	[16]
<b>Tabla 7.</b> Resumen de los estudios que investigan el impacto del fármaco EVU/AZD7442 en la enfermedad COVID-19 sin resultados disponibles .....	[21]

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Mecanismo de acción de AZD7442 contra el SARS-CoV-2.....[7]

**Figura 2.** Diagrama de flujo PRISMA para la búsqueda y selección de títulos.....[11]

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico.

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**AZD7442:** Evusheld<sup>®</sup>

**ACE2:** Enzima convertidora de angiotensina 2.

**BAU:** *Binding antibody units.*

**CGM:** Cilgavimab.

**CyL:** Castilla y León.

**COVID-19:** *Coronavirus disease 2019.*

**EMA:** Agencia Europea de Medicamentos.

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

**EVU:** Evusheld<sup>®</sup>.

**ICC:** Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

**IM:** Intramuscular.

**IRC:** Insuficiencia Renal Crónica.

**IV:** Intravenoso.

**mAB:** Anticuerpo monoclonal.

**MERS:** Síndrome respiratorio de Medio Oriente.

**NIH:** *National Institutes of Health.*

**PBO:** Placebo.

**PRISMA:** *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses.*

**RBD:** Dominio de unión al receptor.

**SARS-CoV-2:** Coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave.

**TGM:** Tixagevimab.

**TMPRSS2:** Proteasa transmembranal de serina tipo 2.

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

## 1. INTRODUCCIÓN

En diciembre del año 2019 se identificó en Wuhan, China, el virus ARN *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2); la rápida transmisión del virus desencadenó la pandemia COVID-19. En los siguientes tres años, la enfermedad por coronavirus causó en personas con afecciones crónicas y múltiples comorbilidades una mortalidad y morbilidad significativas [1].

### 1.1. Características del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece al género  $\beta$ -coronavirus y es miembro de la familia *Coronavirinae* [2]. Pertenece a uno de los tres coronavirus que han afectado epidemiológicamente a los humanos, siendo el SARS-CoV en 2002 y el MERS-CoV en 2012, respectivamente [2]. La amplia distribución, la transición entre humanos y animales y la frecuente recombinación del material genético de los coronavirus son probables causas de las frecuentes y periódicas apariciones en humanos [2].

Todas las edades, sexos y razas son susceptibles a la infección del virus, siendo las personas ancianas y aquellos con comorbilidades la población más vulnerable a sufrir una infección por coronavirus [2,3]. Asimismo, el empeoramiento de la enfermedad está asociado a factores de riesgo individuales, tales como la edad, género, enfermos cardiovasculares, obesidad u otras comorbilidades [4].

### 1.2. Estructura y mecanismo de infección del coronavirus

El genoma viral del SARS-CoV-2 está conformado por 16 proteínas no estructurales y por 4 proteínas estructurales responsables del mantenimiento y de la replicación viral: la proteína de la espícula S; la proteína de membrana M, que proporciona soporte estructural; la proteína de la envoltura E, que juega un papel esencial en el ensamblaje y liberación de los viriones; y la proteína de la nucleocápside N, que forma la nucleocápside helicoidal [5,2]. La proteína de la espícula (proteína espicular, proteína S o *spike protein*) está constituida por dos dominios funcionales, S1, en el que se encuentra el dominio de unión del receptor (RBD), y S2, que intervienen en la unión del virus al receptor de membrana celular huésped [5].

La invasión viral comienza cuando la proteína S del SARS-CoV-2 se une a través del RBD del S1 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que aumenta su función enzimática, y a su vez aumenta la actividad proteolítica gracias al RBD del S1 [13]. Posteriormente se produce la escisión proteolítica de ambos dominios funcionales, con la acción de la TMPRSS2, preparando al virus para invadir la célula al exponer el extremo N-terminal de la subunidad S1 [5,4]. Finalmente, se produce la fusión de membranas, permitiendo el paso del ARN viral [5].

### 1.3. Síntomas

La mayoría de los pacientes (81%) presentan síntomas leves (fatiga, fiebre, cefalea, mialgia, malestar general o disnea, p. ej.) sin neumonía o neumonía leve [23].



Entre los pacientes con síntomas más significativos, el 14% padecen dificultad respiratoria grave, y el 5% insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico [4]. La unión del SARS-CoV-2 con el receptor ACE2, que forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona, trastorna el sistema con efectos protrombóticos y proinflamatorios [5]. La razón por la que aparece esta variedad de síntomas en los enfermos COVID-19 se debe a que el receptor ACE2 se halla en la membrana celular de numerosos órganos (pulmones, corazón, tracto intestinal y riñones, p. ej.), por lo que dependiendo de la ubicación del receptor al que se une el virus, se producirán diferentes síntomas [3,4,5]. Entre esos síntomas se encuentran: síndrome respiratorio agudo grave por unión a células alveolares, manifestaciones gastrointestinales, complicaciones neurológicas como encefalitis y accidente cerebrovascular isquémico, miocarditis, eventos tromboembólicos e insuficiencia renal aguda [5].

#### **1.4. Medidas preventivas**

Durante el transcurso de la pandemia, se impusieron medidas no-farmacológicas como la distancia de seguridad, lavado de manos, medidas higiénicas en el domicilio, uso correcto de las mascarillas, aislamientos y cuarentenas para evitar el contagio y diseminación del virus [6, 7]. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna efectiva y segura es la meta para la lucha contra el SARS-CoV-2 [6]. Se explotaron cinco tecnológicas para diseñar vacunas seguras y eficaces contra la COVID-19, resumidas en la tabla 2 [6].

Hoy en día, en España, el número de contagios ha disminuido gracias a que el 92,6% de la población de mayores de 12 años tiene administrada la pauta completa de vacunación contra el virus (datos actualizados a fecha 31/03/2023) [8]. A pesar de tener la pauta completa y de la efectividad de las vacunas, sigue existiendo riesgo de contagio [17]. Existen tres grupos de riesgo, que son: A) pacientes que han sufrido reacciones adversas a la administración; B) personas alérgicas a algún componente de la vacuna; C) pacientes inmunodeprimidos, aquellos que hayan recibido trasplante de órganos, sufran enfermedades autoinmunes, estén en tratamiento quimioterapéutico o que no respondan correctamente a la vacunación [9]. Estos últimos tienen 3 veces más probabilidades de requerir hospitalización, 1,5 veces más probabilidades de necesitar cuidados de UCI y el doble de probabilidades de morir [1].

#### **1.5. Tratamientos farmacológicos**

No se dispone de ningún fármaco antivírico clínicamente probado y específico para tratar la infección por SARS-CoV-2 [2]. La mayoría de los tratamientos se basan en los mecanismos moleculares y la organización genómica del SARS-CoV-2 [2]. Hay varios agentes antivirales existentes que podrían reutilizarse como intervenciones eficaces contra este nuevo coronavirus, algunos de estos tratamientos se detallan a continuación en la tabla 1 [2].

**Tabla 1** Tratamientos farmacológicos contra el SARS-CoV-2. Adaptado de Lover et al. [10]

Grupo farmacológico	Fármaco	Actuación
Agentes antivirales	Remdesivir	Antiviral análogo de nucleótido que retrasa la replicación del ARN viral.
	Lopinavir-Ritonavir	Inhibidor de la proteasa para trata la infección por el VIH.
Fármacos inmunomoduladores	Interferón $\beta$	Modulan la respuesta inmunitaria y puede tener efectos antivirales. Inhibe la replicación del SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> .
	Inhibidores de la vía de la interleucina (Tocilizumab)	Las citocinas proinflamatorias (IL-6) elevadas se asocian con COVID-19 grave y mortal. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal antagonista de la IL-6.
Antiinflamatorios	Corticoides	Se recomienda el uso de <i>dexametasona</i> en pacientes graves con oxígeno suplementario, ventilación mecánica y más de 7 días de evolución.
Profilaxis antitrombótica	Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Profilaxis ante el riesgo de coagulopatías y eventos trombóticos.
Antibióticos	Amoxicilina/clavulánico	Para pacientes hospitalizados en caso de coinfección/sobreinfección bacteriana.

**Tabla 2** Tipos de vacunas contra el SARS-CoV-2. Tabla adaptada de Hadj Hassine [6]

<b>Tipo de vacuna</b>	<b>Principio</b>	<b>Tipo de respuesta inmune</b>	<b>Beneficios</b>	<b>Inconvenientes</b>
<b>Inactivada</b>	Virus patógeno inactivado mediante sustancias químicas, radiaciones o altas temperaturas.	Humoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tecnología bien establecida.</li> <li>- Sin componentes vivos.</li> <li>- Relativamente sencillo de fabricar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo de enfermedad potenciada por la vacuna.</li> <li>- Pueden ser necesarias vacunas de refuerzo.</li> </ul>
<b>Vector viral</b>	Un virus seguro que transfiere a las células las instrucciones para fabricar antígenos del virus causante.	Humoral y celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tecnología bien establecida.</li> <li>- Seguridad.</li> <li>- Producción a gran escala.</li> <li>- Fuerte inmunogenicidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La inmunidad preexistente al vector podría reducir la respuesta inmunitaria.</li> <li>- Fabricación relativamente compleja.</li> </ul>
<b>ARN</b>	ARNm de un virus patógeno encapsulado en nanopartículas lipídicas.	Humoral y celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No contiene componentes vivos, por lo que no hay riesgo de que la vacuna provoque enfermedades.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las nanopartículas lipídicas requieren un almacenamiento ultra frío.</li> <li>- No se había autorizado su uso en humanos antes de la pandemia COVID-19.</li> </ul>
<b>ADN</b>	ADN del virus causante de la enfermedad administrado por electroporación.	Humoral y celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relativamente sencilla de fabricar.</li> <li>- La electroporación genera una respuesta inmunitaria robusta.</li> <li>- Sin componentes vivos, no hay riesgo de desencadenar la enfermedad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La electroporación puede ser complicada.</li> <li>- Pueden ser necesarios diferentes sistemas de distribución.</li> <li>- No se ha autorizado su uso en humanos.</li> </ul>
<b>Subunidades</b>	Uno o más antígenos del virus causante de la enfermedad.	Humoral y celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tecnología bien establecida.</li> <li>- Sin componentes vivos, no hay riesgo de desencadenar la enfermedad.</li> <li>- Relativamente estable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relativamente complejos de fabricar.</li> <li>- Pueden requerir adyuvantes.</li> <li>- Determinar la mejor combinación de antígenos lleva tiempo.</li> </ul>

## **1.6. Anticuerpos monoclonales**

En este contexto, la búsqueda de otro recurso para la prevención del SARS-CoV-2 es necesaria, como puede ser la utilización de anticuerpos monoclonales (mAB), también llamados fármacos biológicos, que dan la posibilidad de proporcionar inmunidad pasiva como complemento o alternativa a la vacunación [9,11,12]. Los mAB neutralizantes bloquean la unión de la glicoproteína al receptor de la célula huésped y son utilizados contra virus envueltos, como son el SARS-CoV-2, virus influenza, virus del ébola, VIH o el virus de la hepatitis C [13]. Para el diseño de este tratamiento profiláctico, el objetivo primordial es mantener la concentración máxima sérica del anticuerpo el tiempo máximo posible, de manera que se mantenga la actividad antiviral [14]. Algunos de estos fármacos se están utilizando actualmente mediante autorización temporal o de emergencia para profilaxis pre- y posexposición frente a subvariantes del virus SARS-Cov-2, como la cepa Omicron [15,16].

## **1.7. Evusheld**

Evusheld® (EVU); AZD7442, es una combinación de dos mAB humanos neutralizantes de vida media prolongada y específicos para el virus SARS-Cov-2: Tixagevimab (TGM) o AZD8895 y Cilgavimab (CGM) o AZD1061, respectivamente [17]. El compuesto se derivó de anticuerpos aislados de células B obtenidas de pacientes convalecientes infectados por COVID-19 [15,17]. Presentan dos modificaciones para mejorar su efecto sobre el SARS-Cov-2, basadas en una triple sustitución de aminoácidos: la modificación YTE (M252Y/ S254T/T256E) que alarga la vida media sérica del compuesto, obteniendo una protección prolongada; y la modificación TM (L234F/L235E/P331S), que disminuye la capacidad de unión del receptor Fc y del complemento C1q, reduciendo así el riesgo de potenciación de la infección dependiente de anticuerpos o ADE [15,17,18].

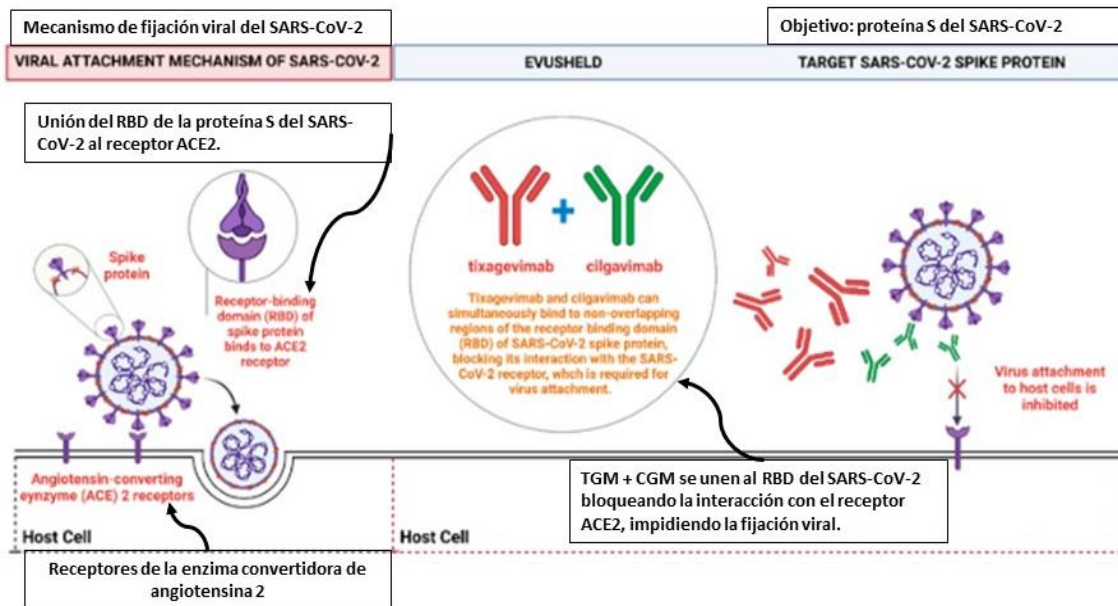
Los anticuerpos TGM y CGM trabajan de forma conjunta, uniéndose simultáneamente a dos epítomos distintos y no superpuestos del RBD de la proteína de la espícula del SARS-Cov-2, impidiendo la unión al receptor de membrana ACE2 y neutralizando la adhesión e infección viral [1,19,13] (figura 2). Actualmente, EVU está autorizado para ser utilizado en la Unión Europea desde el 25 de marzo de 2022 para profilaxis preexposición de la COVID-19 en adultos y adolescentes mayores de 12 años con un mínimo de 40kg de peso, para la que se administrará una dosis de 300mg de compuesto combinado AZD7442 (150mg de cada componente) [15,20,21]. Además, el 16 de septiembre de 2022 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó la utilización de EVU para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 para adultos y adolescentes mayores de 12 años y que pesen al menos 40kg, no requieran oxígeno complementario y que tengan un alto riesgo de progresar a enfermedad COVID-19 grave; en este caso la dosis será de 600mg de compuesto [15,20,21]. El medicamento sólo puede obtenerse con receta médica y debe administrarse en condiciones que permitan

la monitorización y respuesta adecuada en los pacientes que desarrollen reacciones alérgicas graves [18]. Los pacientes considerados de alto riesgo para recibir el medicamento, según la Dirección General de Salud Pública de CyL, son [20]:

- Receptores de trasplante hematopoyético o de terapias celulares CART-T en tratamiento inmunosupresor.
- Receptores de trasplante de órgano sólido.
- Pacientes con inmunodeficiencias primarias en las que se ha demostrado la falta de respuesta de las vacunas contra el COVID-19.
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos que puedan ocasionar una respuesta inadecuada a la vacuna.
- Pacientes con cáncer de órgano sólido o hematopoyético en tratamiento quimioterapéutico citotóxico u otros tratamientos que impliquen un alto riesgo de progresar a enfermedad COVID-19 grave.
- Pacientes con alto riesgo de progresar a enfermedad COVID-19 grave y que tienen contraindicada la pauta vacunal por presentar alergia grave a alguno de los componente de la vacuna o que han presentado alguna reacción adversa grave asociada a la administración.
- Cualquier persona con alto grado de inmunosupresión.

Se debe realizar una serología orientativa al paciente, que deberá tener administradas 3 dosis en caso de tener contraindicada médicamente la pauta de forma previa, 15 días después de la administración de la vacuna para determinar de forma fehaciente una respuesta inadecuada [20]. Para ello, se establece un límite para el número de anticuerpos contra la proteína de la espícula de 260 BAU/ml [20].

En caso de presentar una respuesta adecuada a la vacuna, se valorará el grado de inmunosupresión del paciente y el riesgo de infección para ser candidato al medicamento. En caso de presentar una respuesta inadecuada, se considerará al paciente automáticamente como candidato al fármaco [20].



**Figura 1.** Mecanismo de acción de AZD7442 contra el SARS-CoV-2. Figura modificada de Alhumaid et al. [11]

## 2. JUSTIFICACIÓN

La motivación por la cual elegí este tema para el trabajo de fin de grado (TFG), es el interés sobre los diferentes tratamientos que se están investigando sobre la enfermedad, de forma que podamos captar a aquellos pacientes que necesiten alternativas y ofrecerles respuestas acordes a la última evidencia que se tenga disponible. Como profesionales de enfermería debemos enfatizar la importancia de mantener una formación continua en el campo de la farmacología, puesto que está en constante cambio y es necesario para poder ofrecer una atención de calidad, individualizada y actualizada. Debemos conocer las especificaciones de los fármacos (posología, vía de administración, efectos adversos, p. ej.), tener pensamiento crítico para valorar la adecuación del tratamiento a las características del paciente y poder proteger a aquellos enfermos de riesgo.

## 3. OBJETIVOS

### 3.1. Objetivo general

Revisar sistemáticamente la evidencia actual sobre el efecto del fármaco de anticuerpos monoclonales Evusheld® en la prevención y tratamiento de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2 en paciente inmunodeprimidos.

### 3.2. Objetivos específicos

- Analizar los perfiles de seguridad y eficacia del fármaco monoclonal Evusheld® para la prevención y tratamiento de la enfermedad COVID-19.

- Determinar la vía de administración y posología más adecuada y eficaz para el fármaco monoclonal Evusheld®.
- Describir los valores farmacocinéticos del fármaco Evusheld®.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática se hizo según las pautas metodológicas específicas PRISMA [22] y el modelo de pregunta PICO para la definición de criterios de inclusión: P (población): “Pacientes COVID-19 inmunodeprimidos”, I (intervención): “Tratamiento con anticuerpo monoclonal EVU (AZD7442) IM/IV”, C (comparación): “Comparación entre grupo de intervención y grupo placebo”, O (outcomes/resultados): “Parámetros de seguridad (Eventos adversos [EA %], Eventos adversos severos [EAS %], Eventos adversos de especial interés [EAEI %]), parámetros de eficacia (Pacientes COVID-19 positivos [PCP %], Reducción del riesgo relativo [RRR %] y Casos de COVID-19 severo o muerte [CS<sub>0</sub>M %]), parámetros farmacocinéticos (Concentración máxima [C<sub>MAX</sub>] y Tiempo para alcanzar la Concentración máxima [T<sub>MAX</sub>])”. Se incluyeron estos parámetros como resultados dado que se estudian habitualmente en los ensayos dirigidos a la investigación de la seguridad y eficacia del fármaco EVU.

Se desarrolló una búsqueda estructurada entre los meses de febrero y mayo de 2023 utilizando las bases de datos Medline (PubMed), Cochrane Library Plus Web of Science (WOS) y National Institutes of Health (NIH), de artículos publicados desde el 11 de marzo de 2020, fecha de inicio de la pandemia COVID-19, hasta el 25 de mayo de 2023, restringida al idioma inglés y español, todas las cuales son bases de datos de alta calidad que garantizan un buen soporte bibliográfico (. Los términos utilizados en la búsqueda primaria estaban relacionados con el uso del tratamiento con EVU en pacientes COVID-19 y los diferentes componentes del fármaco. Los términos de búsqueda utilizados fueron una mezcla de títulos de materias médicas (MeSh) y palabras de texto libre relacionadas con el mAB y la COVID-19: *enfermedad por el virus COVID-19* (COVID-19), *COVID-19 vaccine* (Vacuna contra COVID-19), *Tixagevimab*, *Cilgavimab*, *AZD7442*, *Evusheld*; todos ellos unidos por operadores booleanos AND y OR.

**Tabla 3** Búsquedas realizadas y número de artículos seleccionados. Fuente: elaboración propia

Fórmula de búsqueda	Artículos recuperados	Artículos tras aplicar filtros	Artículos seleccionados para lectura	Artículos seleccionados tras lectura	Base de datos
COVID-19 Vaccine AND Evusheld	34	5	4	2	PubMed

COVID-19 AND Tixagevimab AND Cilgavimab	137	4	2	2	PubMed
COVID-19 AND AZD7442 OR Evusheld	101	11	3	0	PubMed
COVID-19 Vaccine AND Evusheld	0	0	0	0	Cochrane
COVID-19 AND Evusheld	3	2	2	0	Cochrane
COVID-19 AND Tixagevimab AND Cilgavimab	21	4	4	1	Cochrane
AZD7442	23	3	1	1	NIH
Evusheld	12	0	0	0	NIH

#### 4.2 Criterios de inclusión y exclusión

La selección de los estudios se basó en los siguientes criterios: (a) adultos sanos o infectados por COVID-19 en situación de inmunodeficiencia (excluyendo estudios en animales y/o in vitro); (b) estudios que evaluaran los efectos de la administración de EVU; (c) ensayos controlados aleatorizados (excluyendo registros editoriales, revisiones, notas y cualquier otro estudio no original); (d) estudios con información clara sobre la administración de EVU (dosis, frecuencia y modo); (e) estudios que evaluaran como resultados los perfiles de seguridad y eficacia, así como los valores farmacocinéticos del fármaco; (f) estudios con una calidad metodológica  $\geq 3$  puntos, de acuerdo con el formulario de revisión crítica de Jadad [23] para revisiones sistemáticas. Los registros que no cumplieron los criterios se excluyeron de esta revisión sistemática.

#### 4.3 Evaluación de calidad metodológica

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios obtenidos, se utilizó la escala Jadad, también conocida como Sistema de puntuación de Oxford [19]. El objetivo de esta evaluación era excluir los estudios con una metodología deficiente. Esta escala es un procedimiento utilizado para evaluar de forma independiente la calidad metodológica de los ensayos clínicos [23]. Está compuesta por 5 ítems: 1) ¿El estudio se describe como



aleatorizado? 2) ¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado? 3) ¿El estudio se describe como doble ciego? 4) ¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado? 5) ¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos? [23].

#### 4.4 Extracción de datos

Se examinaron y sintetizaron los datos de todos los estudios seleccionados en la tabla 5 y 6 utilizando una extracción de datos estandarizada. La información extraída de los estudios seleccionados incluía el nombre del primer autor, el año de publicación, el país donde se realizó el estudio, el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, el sexo y la edad de los participantes, la dosis, la duración de la intervención, el modo de administración, los resultados y las conclusiones.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Selección de estudios

La búsqueda realizada entre enero y mayo de 2023 proporcionó un total de 331 estudios en las bases de datos. Posteriormente se realizó un cribado de estudios por aplicación de filtros (n = 302 en las bases de datos) y por eliminación de duplicados (21). Se recuperaron un total de 16 estudios para la revisión, de los cuales se seleccionaron 11 para evaluar la elegibilidad del estudio (figura 2).

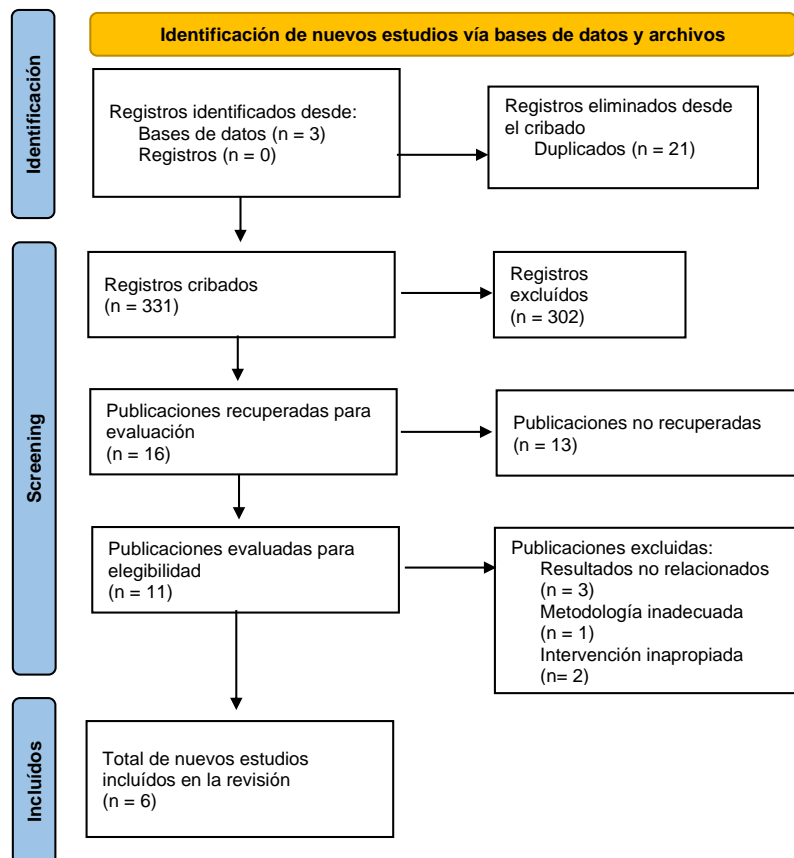


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para la búsqueda y selección de títulos.

## 5.2. Evaluación de calidad metodológica

En relación con la evaluación mediante Jadad [23], se analizaron 6 estudios y todos ellos presentaron un nivel de calidad rigurosa de 3 o más puntos (figura 4). Los principales fallos se hallaron en los ítems 2, 4 y 5.

**Tabla 4.** Evaluación de calidad metodológica. Fuente: elaboración propia.

Referencia del ensayo: autor, año, nombre del estudio	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Ítem 4	Ítem 5	Puntuación total y nivel de calidad.
M. Levin et al., 2022. <i>PROVENT</i>	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	Rigurosa calidad
R. Bender Ignacio et al., 2022. <i>ACTIV-2/A5401</i>	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	Rigurosa calidad
H. Montgomery et al., 2022. <i>TACKLE</i>	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Rigurosa calidad
A. Ginde et al., 2022. <i>ACTIV-3</i>	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	Rigurosa calidad
P. Forte-Soto et al., 2023. <i>NCT04625972</i>	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	Rigurosa calidad
M. Levin et al., 2022. <i>STORM-CHASER</i>	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	Rigurosa calidad

## 5.3. Resultados medidos

En la tabla 5 se exponen los diferentes estudios seleccionados para la revisión sistemática, describiendo la referencia del ensayo, diseño del estudio. características de la población e intervención realizada. En la tabla 6 se incluye un resumen esquematizado de los estudios seleccionados, exponiendo las variables analizadas, los resultados y las conclusiones obtenida.

**Tabla 5.** Características del ensayo y participantes del estudio.

Autor/es, año y país. Nombre del ensayo	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Intervención
M. Levin et al. [15], 2022, USA. PROVENT	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control por placebo y multicéntrico.  Objetivo: prevención.	n = 5197; adultos con riesgo de respuesta inadecuada a la vacunación o riesgo de contagio. >18 años Edad media: 53,5 ♀ 46,1 % ♂ 53,9 % Hispanos o latinos 14,5 % Raza blanca 73 % Raza negra 17,3 %  Análisis primario de seguridad: n = 3461 AZD7442 n = 1736 PBO Análisis primario de efectividad: n = 3441 AZD7442 n = 1731 PBO	Ratio 2:1 dosis única IM de 300mg de AZD7442 o PBO.
R. Bender Ignacio et al. [24], 2022, USA. ACTIV-2	Ensayo clínico aleatorizado, control por placebo.	n = 100; pacientes COVID-19 positivo no hospitalizados. > 18 años Edad media: Grupo IM = 39; Grupo IV = 46 ♀ 52 % ♂ 48 %	Dosis IM de AZD7442 600mg o PBO. Dosis única IV de AZD7442 300mg o placebo.

		<p>Hispanos o latinos 49 %  Raza blanca 87 %  Raza negra 8 %</p> <p>n = 16 AZD7442 IV  n = 84 AZD7442 IM</p>	
<p>H. Montgomery et al. [25], 2022, Reino Unido. TACKLE</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y multicéntrico.</p> <p>Objetivo: tratamiento.</p>	<p>n = 903; pacientes COVID-19 positivo no hospitalizados. &gt; 18 años  Edad media: 46,1  ♀ 50 %  ♂ 50 %  Hispanos o latinos 52 %  Raza blanca 62 %  Raza negra 4 %  Retirados del estudio = 111</p> <p>Análisis primario de seguridad:  n = 452 AZD7442  n = 451 PBO</p> <p>Análisis primario de eficacia:  n = 413 AZD7442  n = 421 PBO</p>	<p>Dosis única IM de AZD7442 600mg (300mg TGM + 300mg CGM) o PBO.</p>
<p>Ginde et al. [26], 2022, USA. ACTIV-3</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico.</p> <p>Objetivo: tratamiento.</p>	<p>n = 1417; pacientes COVID-19 positivo hospitalizados y sintomáticos con evolución de 12 días.  Edad media: 55  ♀ 42 %  ♂ 58 %  Hispanos o latinos: TGM + CGM 17 %; PBO 19 %</p>	<p>Ratio 1:1 infusión IV en 30 min de 300mg TGM + 300mg CGM o placebo.</p>

		<p>Raza blanca: TGM + CGM 51 %; PBO 49 %  Raza negra: 25 % ambos grupos  Retirados del estudio = 38</p> <p>n = 710 TGM + CGM  n = 707 PBO</p>	
<p>P. Forte-Soto et al. [17], 2023, Reino Unido.  NCT04507256</p>	<p>Ensayo clínico en fase I, aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo, primera administración en humanos.</p> <p>Objetivo: tratamiento.</p>	<p>n = 60; adultos sanos.  18-55 años  Edad media: 39.4  ♀ 64 %  ♂ 36 %  Hispanos o latinos 51 %  Raza blanca 68 %  Raza negra 8 %  Retirados del estudio = 2</p> <p>n<sub>1</sub> = 10 AZD7442 IM 300mg / PBO  n<sub>2</sub> = 10 AZD7442 IV 300mg / PBO  n<sub>3</sub> = 10 AZD7442 IV 1000mg / PBO  n<sub>4</sub> = 10 AZD7442 IV 3000mg / PBO  n<sub>5</sub> = 10 AZD7442 IV 3000mg / PBO</p>	<p>Ratio 5:1 AZD7442-PBO</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2 inyecciones secuenciales de 150mg TGM y 150mg CGM IM.</li> <li>2. 2 infusiones secuenciales de 20mg/min 150mg TGM y 150mg CGM IV.</li> <li>3. 2 infusiones secuenciales de 20mg/min 500mg TGM y 500mg CGM IV.</li> <li>4. 2 infusiones secuenciales de 20mg/min 1500mg TGM y 1500mg CGM IV.</li> <li>5. 1 infusión combinada de 1500mg TGM + 1500mg CGM IV a 50mg/min.</li> </ol>

<p>M. Levin et al. [27], 2022, USA. STORM-CHASER</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, triple ciego, control por placebo. Objetivo: prevención</p>	<p>n = 1132; adultos sanos en riesgo de contraer COVID-19 en los días próximos a la administración. Edad media: 46,4 ♀ 49.4 % ♂ 50.6 % Hispanos o latinos 57.5 % Raza blanca 84.1 % Raza negra 10 % Retirados del estudio = 19</p> <p>n = 756 AZD7442 n = 375 PBO</p>	<p>Ratio 2:1 dosis única de 300mg AZD7442 IM o placebo.</p>
--	--	---	---

Leyenda de abreviatura: AZD7442: Evusheld; CGM: Cilgavimab; IM: intramuscular; IV: intravenoso; PBO: placebo; TGM: Tixagevimab.

**Tabla 6.** Resumen de los estudios que investigan el impacto del fármaco EVU/AZD7442 en la profilaxis y tratamiento en pacientes inmunodeprimidos.

Autor/es, año y país. Nombre del ensayo	Variables analizadas	Resultados	Conclusiones
M. Levin et al. [15], 2022, USA. PROVENT	Análisis de seguridad: EA % EAS % EAEI % Análisis de eficacia: PCP % RRR %	GI vs GC: EA % ↑ EAS % ↑ EAEI % ↑ PCP % ↓ RRR % = 76.7 %	Análisis de seguridad: la incidencia de EA, EAS y EAEI fue muy similar en ambos grupos, con ligera superioridad en el GI. No se produjeron mejoras significativas.  Análisis de eficacia: la incidencia de pacientes SARS-Cov-2 disminuyó en el GI, reduciendo el riesgo de padecer COVID-19 en un 76.7%.
R. Bender Ignacio et al. [24], 2022, USA. ACTIV-2	T <sub>MAX</sub> µg/ml C <sub>MAX</sub> <sup>72 horas</sup> µg/ml C <sub>MAX</sub> <sup>14 días</sup> µg/ml	600mg IM vs 300mg IV T <sub>MAX</sub> µg/ml ↑ C <sub>MAX</sub> µg/ml ↓ C <sub>MAX</sub> <sup>72 horas</sup> µg/ml ↔ C <sub>MAX</sub> <sup>14 días</sup> µg/ml ↑	Se observó una gran disminución de T <sub>MAX</sub> en el grupo IV, así como concentraciones séricas similares en ambos grupo hasta el día 14 en el que cae la concentración en el grupo IV. Los datos sugieren que una administración IM mantendría constante durante mayor tiempo la concentración del mAB en suero.
H. Montgomery et al. [25], 2022, Reino Unido. TACKLE	Análisis de seguridad: EA % EAS % EAEI % Análisis de eficacia: CS <sub>0</sub> M % RRR %	GI vs GC: EA % ↓ EAS % ↓ EAEI % ↓ CS <sub>0</sub> M % ↓ RRR% = 50.5 %	Análisis de seguridad: se observó una disminución significativa de la incidencia en EA, EAS y EAEI.  Análisis de eficacia: la incidencia de CS <sub>0</sub> M en el GI mostró una disminución significativa, reduciendo riesgo de padecer COVID-19 en un 50.5%.
Ginde et al. [26], 2022, USA. ACTIV-3	EAS % CS <sub>0</sub> M %	GI vs GC: EAS % ↔ CS <sub>0</sub> M % ↓	No se observaron diferencias en la incidencia de EAS, aunque si una disminución en la gravedad de la enfermedad en el GI. No se produjeron mejoras significativas.

<p>P. Forte-Soto et al. [17], 2023, Reino Unido. NCT04507256</p>	<p>Análisis de seguridad: EA % EAS %</p> <p>Análisis farmacocinético: T<sub>MAX</sub> µg/ml C<sub>MAX</sub> µg/ml</p>	<p>GI vs GC: EA % ↓ EAS % ↓</p> <p>IM vs IV: T<sub>MAX</sub> µg/ml ↑ C<sub>MAX</sub> µg/ml ↓</p>	<p>Análisis de seguridad: la incidencia de EA y EAS en el grupo fue significativamente menor, especialmente en el grupo de administración IM.</p> <p>Análisis farmacocinético: el grupo IM presentó mayor T<sub>MAX</sub> pero no se observaron diferencias en la vida media de los anticuerpos. La concentración en el grupo IV aumentó proporcionalmente a la cantidad administrada, siendo únicamente comparables en función de si se administraron de forma secuencial o combinada. La administración secuencial mostró unos niveles superiores de concentración sérica.</p>
<p>M. Levin et al. [27], 2022, USA. STORM-CHASER</p>	<p>Análisis de seguridad: EA % EAS % EAEI %</p> <p>Análisis de eficacia: PCP % RRR %</p>	<p>GI VS GC: EA % ↓ EAS ↓ EAEI % ↓ PCP % ↓ RRR % = 33.3</p>	<p>Análisis de seguridad: se observó una disminución significativa de la incidencia de EA en el GI, no así como en los EAS y EAEI.</p> <p>Análisis de eficacia: se registró un menor número de PCP en el GI, aunque no mostró una mejoría significativa, disminuyendo el riesgo de padecer COVID-19 en un 33.3%.</p>

Leyenda de abreviaturas; C<sub>MAX</sub>: concentración máxima; CSoM: COVID-19 severo o muerte; EA: evento adverso; EAS: evento adverso severo; EAEI: evento adverso de especial interés; PCP: paciente COVID-19 positivo; RRR: reducción de riesgo relativo; T<sub>MAX</sub>: tiempo para alcanzar la concentración.



## 6. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar críticamente los efectos de la administración de EVU en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad por el SARS-CoV-2. Los estudios analizados tuvieron como población: adultos sanos, adultos sanos de riesgo, pacientes COVID-19 positivos no hospitalizados y pacientes COVID-19 positivos hospitalizados. Seis estudios cumplieron los criterios de inclusión/exclusión preespecificados. La seguridad del medicamento se evaluó en eventos adversos (EA), eventos adversos severos (EAS) y eventos adversos de especial interés (EAEI), todos ellos descritos en la tabla 6, con tendencia al descenso en el grupo de intervención en comparación con el grupo control [15,17,25,26,27]. La eficacia clínica se midió en función de la aparición de casos COVID-19 positivos posteriores a la intervención, el porcentaje de casos de enfermedad COVID-19 grave o muerte y la capacidad de reducción del riesgo de padecer la enfermedad, mostrando una mejoría en el grupo tratado con AZD7442 [15,25,26,27]. Respecto a la vía de administración, se encontraron diferencias en el tiempo para alcanzar la concentración máxima y en el mantenimiento de esta a lo largo del tiempo, favoreciendo a la vía IM [17,24]. En general, los estudios reflejaron que los participantes a los que se les administró EVU mostraron mejoras significativas en el riesgo de padecer COVID-19, la prevalencia de eventos adversos y en la gravedad de la enfermedad [15,17,25,26,27].

### 6.1 Análisis farmacocinético y vía de administración

Dos estudios de esta revisión midieron resultados farmacocinéticos [17,24]. Uno de ellos, dirigido al tratamiento de la enfermedad, indicó que la administración por vía intravenosa mostraba una absorción más rápida, logrando su concentración máxima a las pocas horas de la administración, pero redujo su concentración sérica a partir de la segunda semana; la vía intramuscular, en cambio, necesitó alrededor de 7 días para alcanzar la  $C_{MAX}$ , además de mantener la concentración de los anticuerpos en suero estable a partir del decimocuarto día [24]. Respecto al lugar de punción, la elección del muslo demostró una mejor absorción y menor variabilidad de concentraciones que el músculo glúteo [24]. El otro estudio, enfocado en la prevención, demostró que la vida media extendida (90 días, aproximadamente) de los anticuerpos monoclonales del compuesto AZD7442 aportaba un efecto protector contra el SARS-CoV-2 de más de 6 meses [17]. Por otra parte, la absorción por vía IV fue más rápida y mostraba menos variabilidad de concentración que la vía IM, aportando protección mínima contra el virus 6 horas después de su administración [17].

En cuanto a la elección de la vía de administración más eficaz, la intramuscular mostró mejores resultados que la vía intravenosa independientemente de la cantidad infundida (300-3000mg) [17]. Como recurso profiláctico resultó ser más rentable la vía IM, debido a su facilidad de administración y acceso, evitando las dificultades que puede

acarrear una terapia intravenosa: recursos materiales y humanos, necesitando una bomba de infusión, material para canalizar una vía intravenosa y un equipo de profesionales sanitarios para monitorizar la administración del tratamiento; tiempo requerido para infundir el fármaco; y lugar en el que se realizará, dado que estaría condicionada a realizarse en ambiente intrahospitalario y el consiguiente desplazamiento del paciente [17,24]. Respecto a la cantidad de medicamento administrada, la inyección de 600mg de AZD7442 (300mg TGM y 300mg CGM) demostró ser más efectiva a nivel terapéutico que la de 300mg [24].

## **6.2 Perfil de seguridad**

Las variables analizadas en el perfil de seguridad se analizaron en 4 investigaciones [15,17,25,27]. Tres de ellos reportaron una mejoría significativa en la aparición de eventos adversos en los pacientes tratados con EVU frente al grupo control [17,25,27]; en el estudio de Montgomery et al. [25], se demostró que la administración de una única inyección de 600mg IM de AZD7442 fue segura en pacientes no hospitalizados, reduciendo el porcentaje de eventos adversos y la gravedad de estos. Pacientes sanos a los que se les inoculó 300mg IM tampoco mostraron disminuciones significativas en la aparición de EAS en contraste con el grupo control [27]. En el estudio de Levin et al. [15], por el contrario, no se observaron mejorías sustanciales en pacientes con riesgo de respuesta inadecuada a la vacunación o riesgo de contagio. La presencia de eventos adversos de especial interés como las reacciones en el lugar de punción fueron menos o similares en los grupos de intervención [25,27]. Los eventos adversos más comunes en todos los estudios fueron el dolor de cabeza, fatiga, diarrea y tos, variando la severidad de los síntomas entre leve y moderado [15,17,27].

Esto expone que el compuesto EVU es seguro en todas sus dosis y no provoca reacciones secundarias que requieran atención médica, pero a pesar de que los resultados fueron favorables en pacientes enfermos ambulatorios, no fueron los esperados en relación con pacientes de riesgo.

## **6.3 Perfil de eficacia**

El mecanismo de acción de EVU se basa en el bloqueo de la fijación viral a la célula huésped, el cual se produce gracias a la modificación TM, haciendo que el anticuerpo se una al RBD de la proteína S del SARS-CoV-2 e impidiendo la fijación [15]. Al bloquear la adhesión del virus, se pueden prevenir tanto la infección como el empeoramiento de la enfermedad, ya que el virus se une a receptores ACE2 repartidos en una gran cantidad de tejidos del cuerpo y de esta forma reducir la variabilidad de los síntomas que se pueden generar. Cuatro fueron los estudios que analizaron la eficacia de EVU, en los que se examinó los casos de COVID-19 positivos sintomáticos, la gravedad de la enfermedad, si derivó en muerte y por último la reducción de riesgo relativo (RRR) [15,25,26,27].

El estudio de Montgomery et al. [25] reportó diferencias entre los grupos, favoreciendo al que fue tratado con AZD7442 en el desarrollo de síntomas graves de la enfermedad COVID-19 y reduciendo el riesgo de empeoramiento de la enfermedad en un 50.5% en pacientes extrahospitalarios; las mejorías más notorias se observaron en aquellos casos que se comenzó con el tratamiento lo más pronto posible (entre el tercer y quinto día). En el estudio de Ginde et al. [26], dirigido al tratamiento de la enfermedad en pacientes hospitalizados con un periodo de seguimiento de 90 días, se observó una reducción en la gravedad sintomática y mortalidad de los pacientes; además, no se observaron modificaciones en el efecto de EVU en pacientes que presentasen anticuerpos contra el SARS-CoV-2 al inicio del tratamiento. Uno de los estudios enfocados en la prevención mostró una mejoría significativa en el número de casos positivos registrados, reduciendo el riesgo en un 76,7% en el caso de pacientes de riesgo [15], en cambio, en el otro estudio se redujo únicamente en un 33,3% en pacientes sanos que fueron expuestos posteriormente al virus [27].

Se puede estimar que el tratamiento con EVU mejora el pronóstico de los pacientes infectados, tanto ambulatorios como hospitalizados, pudiéndose implementar como complemento del tratamiento habitual de la COVID-19 para ayudar a reducir la mortalidad y severidad de la enfermedad. Por otra parte, en relación con la prevención, la administración de una inyección de 300mg de compuesto AZD7442 fue efectiva en pacientes de riesgo, con lo que podríamos hipotetizar que el uso de EVU en pacientes inmunosuprimidos y/o aquellos que no puedan recibir la pauta vacunal, daría una ventaja profiláctica a estas personas, pudiendo evitar futuros ingresos hospitalarios, complicaciones y muertes.

#### **6.4 Perspectivas futuras**

Tres ensayos clínicos [28,29,30] en activo, diseñados y probados en pacientes, no fueron incluidos en esta revisión debido a la ausencia de resultados, pero dado que EVU es un fármaco innovador, actual y en fase experimental, debemos revisar los ensayos clínicos que se estén realizando entorno a este medicamento de forma que podamos actualizar los datos obtenidos una vez estos estén disponibles. Es importante que se siga investigando en este campo y más concretamente en la aplicación en pacientes inmunodeprimidos, para poder tener la mayor cantidad y calidad de información posible y así aplicarlo de la manera más efectiva (tabla 7).

**Tabla 7** Resumen de los estudios que investigan el impacto del fármaco EVU/AZD7442 en la enfermedad COVID-19 sin resultados disponibles.

Primer autor, año y país. Nombre del ensayo	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Intervención	Variables analizadas	Resultados
Hospital Chulabhorn, 2022, Tailandia. ProvMAB [28]	Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, cuádruple ciego, control por placebo.  Objetivo: prevención.	n = no especificado, ensayo en fase de reclutamiento	Inyección de 1.5 ml AZD7442.	PCP %	Resultados no disponibles para estudio.
AstraZeneca, 2022, Internacional. SUPERNOVA [29]	Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, cuádruple ciego.  Objetivo: prevención.	n = 3256 (actualmente en reclutamiento)	Dosis única de 600mg AZD7442 IM.	Comparación entre compuesto AZD3152 y AZD7442:  Análisis de seguridad: EA % EAS % EAEI %	Resultados no disponibles para estudio.
AstraZeneca, 2022, USA. ENDURE [30]	Ensayo clínico en fase II, aleatorizado, abierto.	n = no especificado, ensayo en fase de reclutamiento	5 dosis: 600 mg AZD7442 + 300mg AZD7442 c/3 meses  3 dosis: 1200mg AZD7442 + 600mg AZD7442 c/6 meses	EA % EAS % EAEI %	Resultados no disponibles para estudio.

Leyenda de abreviaturas; EA: evento adverso; EAS: evento adverso severo; EAEI: evento adverso de especial interés; PCP: paciente COVID-19 positivo.

## 6.5 Limitaciones

Se reconoce que hubo una serie de limitaciones en la elaboración de este TFG. En primer lugar, sólo un número limitado de estudios cumplieron los criterios de inclusión. No obstante, el enfoque sistemático siguió el método PRISMA [22], la búsqueda se realizó utilizando 3 bases de datos, PubMed, Cochrane y NIH, siendo este último un registro de ensayos clínicos; se utilizó este registro para evitar la pérdida de artículos, dado que EVU es un fármaco novedoso que está en fase de experimentación. Además, se utilizó la herramienta Jadad [23] para evaluar la calidad metodológica y garantizar que

todos los registros seleccionados cumplieran los criterios mínimos de calidad e incluyeran varios resultados utilizados habitualmente en la investigación sobre anticuerpos monoclonales. En segundo lugar, existe una gran heterogeneidad de los estudios en cuanto a los resultados, la dosis de fármaco administrada y la población tratada en la intervención, lo que no permite realizar un metaanálisis. La gran variabilidad en la administración de EVU justifica la precaución en la interpretación de los resultados; sin embargo, puede haber indicios de un beneficio en la prevención y tratamiento clínico de la enfermedad COVID-19, pudiéndose aplicar en pacientes de riesgo.

### **6.6 Perspectiva enfermera**

El papel de los profesionales de enfermería en las cuatro competencias (asistencia, docencia, gestión e investigación) es sustancial para el progreso de nuestra profesión hacia una versión mejorada y actualizada. La pandemia por la enfermedad COVID-19 ha supuesto una gran carga para los profesionales de enfermería, especialmente en el ámbito asistencial, por lo que indagar en medidas terapéuticas y preventivas nos permitirá mejorar la situación, tal y como se ha conseguido con la vacuna. Como profesionales debemos darle mayor valor a la investigación enfermera, lo que nos va a permitir ofrecer una atención de calidad adecuada a las últimas evidencias científicas. En este caso particular, la investigación de fármacos contra el virus SARS-CoV-2 en pacientes de riesgo nos puede ayudar a reducir el número de infecciones en enfermos que tienen mayor tendencia a presentar graves complicaciones, lo que produciría una disminución de las hospitalizaciones y muertes. Nosotros los enfermeros, debemos trabajar interdisciplinariamente con otros profesionales de la salud con el fin de tener un criterio y conocimiento suficiente para poder ofrecer medidas alternativas o complementarias a los pacientes.

## **7. CONCLUSIONES**

- El fármaco Evusheld® es un fármaco compuesto por los anticuerpos monoclonales Tixagevimab y Cilgavimab capaz de bloquear la unión del SARS-CoV-2 con el receptor ACE2, evitando sustancialmente las posibilidades infección viral.
- Los tratamientos tempranos de Evusheld® disminuye el riesgo de infección por SARS-CoV-2, obteniendo mejores resultados en tratamientos con comienzos precoces.
- La administración de Evusheld® disminuye la gravedad y mortalidad de la enfermedad por COVID-19.
- La dosis recomendada para el uso terapéutico durante la infección por SARS-CoV-2 es de 600mg de Evusheld®.

- La dosis recomendada para la profilaxis contra el SARS-CoV-2 es de 300mg de Evusheld®.
- El uso de Evusheld® proporciona efecto protector contra el SARS-CoV-2 durante un periodo de al menos 6 meses.
- La vía de administración que mejores resultados ofrece es la vía intramuscular, siendo el muslo el lugar de administración más utilizado en los estudios incluidos en esta revisión sistemática.
- La seguridad de Evusheld® es dudosa en pacientes con factores de riesgo: pacientes inmunodeprimidos, obesos, mayores de 60 años, EPOC, ICC o IRC.
- El tratamiento con Evusheld® es seguro tanto en pacientes ambulatorios y hospitalizados enfermos por SARS-CoV-2.
- El uso de Evusheld® se muestra especialmente eficaz en la prevención del COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Akinosoglou K, Rigopoulos E, Kaiafa G, Daios S, Karlafti E, Ztriva E, et al. Tixagevimab/Cilgavimab in SARS-CoV-2 Prophylaxis and Therapy: A Comprehensive Review of Clinical Experience. 2023;1–19.
2. Chilamakuri R, Agarwal S. Covid-19: Characteristics and therapeutics. Cells. 2021;10:1–29.
3. Wang X, Li J, Liu H, Hu X, Lin Z, Xiong N. SARS-CoV-2 versus Influenza A Virus: Characteristics and Co-Treatments. Microorganisms. 2023;11:580.
4. Scovino AM, Dahab EC, Vieira GF, Freire-de-Lima L, Freire-de-Lima CG, Morrot A. SARS-CoV-2's Variants of Concern: A Brief Characterization. Front Immunol. 2022;13(July):1–8.
5. Díaz-Armas MT, Sánchez-Artigas R, Matute-Crespo TZ, Llumiquinga-Achi RA. Spike protein of the SARS-CoV-2 virus and its relationship with the angiotensin-converting enzyme-2. Rev Inf Científica [Internet]. 2021 [cited 2023 May 12];100:1–12. Available from: [www.revinfcientifica.sld.cu](http://www.revinfcientifica.sld.cu)
6. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. Rev Med Virol. 2022;32:1–16.
7. Chi WY, Li Y Der, Huang HC, Chan TEH, Chow SY, Su JH, et al. COVID-19 vaccine update: vaccine effectiveness, SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. J Biomed Sci. 2022;29:1–27.
8. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Informe de actividad diario. GIV – Gestión Integral de vacunación frente al COVID-19 en España [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 23]. p. 11. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe\\_GIV\\_comunicacion\\_20220218.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20220218.pdf)

9. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Actualización de las recomendaciones de utilización de Evusheld® para la prevención de COVID-19 [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 21]. p. 1–10. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/vacunasCovid19.htm>
10. Nadal Lover M, Cols Jiménez M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. Form Médica Continuada en atención primaria [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 25];28(1):19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.10.005>
11. Alhumaid S, Mutair A Al, Alali J, Dossary N Al, Albattat SH, HajjiMohammed SM Al, et al. Efficacy and Safety of Tixagevimab/Cilgavimab to Prevent COVID-19 (Pre-Exposure Prophylaxis): A Systematic Review and Meta-Analysis. Diseases [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 22];10(4):118. Available from: /pmc/articles/PMC9777759/
12. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, Nieto-Gómez P, Martínez-Bellón MD, Fernández-Martínez NF, Barranco-Quintana JL. Vaccination in patients under monoclonal antibody treatment: an updated comprehensive review. Expert Rev Vaccines. 2020;19(8):727-744. doi: 10.1080/14760584.2020.
13. Otsubo R, Yasui T. Monoclonal antibody therapeutics for infectious diseases: Beyond normal human immunoglobulin. Pharmacol Ther [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 23]; 240:108233. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108233>
14. Focosi D, Casadevall A. A Critical Analysis of the Use of Cilgavimab plus Tixagevimab Monoclonal Antibody Cocktail (Evusheld™) for COVID-19 Prophylaxis and Treatment. Viruses [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Apr 27];14(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36146805/>
15. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022;386:2188–200
16. Konyak BM, Sharma M, Kharia S, Pandey RP, Chang CM. A Systematic Review on the Emergence of Omicron Variant and Recent Advancement in Therapies. Vaccines. 2022;10(9).
17. Forte-Soto P, Albayaty M, Brooks D, Arends RH, Tillinghast J, Aksyuk AA, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Half-Life Extended SARS-CoV-2 Neutralizing Monoclonal Antibodies AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) in Healthy Adults. J Infect Dis. 2023;
18. European Medicines Agency (EMA). ETF statement on the loss of activity of anti-spike protein monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. 2022 [cited 2023 May 12];31(December):9–11.. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2_en.pdf)
19. Atluri K, Aimlin I, Arora S. Current Effective Therapeutics in Management of COVID-19. J Clin Med. 2022;11:1–15.
20. Dirección General de Salud Pública C de sanidad. Protocolo para la solicitud, distribución, administración y registro de Evusheld en Castilla y León como profilaxis preexposición frente a COVID-19 [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 25]. p. 1–10.

- Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/es/covid-19/informacion-profesionales/vacunacion-covid-19/estrategia-vacunacion/evusheld>
21. European Medicines Agency (EMA). An overview of Evusheld (tixagevimab / cilgavimab) and why it is authorised in the EU [Internet]. Vol. 31. 2022 [cited 2023 Apr 27]. p. 1–3. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mylotarg-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mylotarg-epar-summary-public_en.pdf)
  22. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–9.
  23. Tello Royloa C. Lectura crítica de un Ensayo Clínico. Atención Sanit basada en la Evid su Apl a la práctica clínica [Internet]. 2007 [cited 2023 May 12];(10):275–578. Available from: [https://www.aepap.org/sites/default/files/lectura\\_critica\\_de\\_un\\_ensayo\\_clinico.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/lectura_critica_de_un_ensayo_clinico.pdf)
  24. Bender Ignacio RA, Wohl DA, Arends R, Pilla Reddy V, Mu Y, Javan AC, et al. Comparative Pharmacokinetics of Tixagevimab/Cilgavimab (AZD7442) Administered Intravenously Versus Intramuscularly in Symptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 22];112(6):1207–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797235/>
  25. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct 1;10:985–96.
  26. Ginde AA, Paredes R, Murray TA, Engen N, Grandits G, Vekstein A, et al. Tixagevimab–cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10:972–84.
  27. Levin MJ, Ustianowski A, Thomas S, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, et al. AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Post-Exposure Prophylaxis of Symptomatic Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2022;7442:1247–56.
  28. International Clinical Trials Registry Platform. Efficacy of Monoclonal Neutralizing Antibody AZD 7442 (Tixagevimab-Cilgavimab for prevention of COVID-19 among cancer patients: Double blinded Randomized placebo Controlled Trial. (ProvMAB Trial). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show//NCT04625725>. [Last accessed: 14 May 2023].
  29. Clinicaltrials.gov. A Phase I/III Randomized, Double Blind Study to Evaluate the Safety and Neutralizing Activity of AZD5156/AZD3152 for Pre Exposure Prophylaxis of COVID 19 in Participants With Conditions Causing Immune Impairment. (SUPERNOVA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05648110>. [Last accessed: 14 May 2023].
  30. Clinicaltrials.gov. A Phase II Randomized, Open-label, Multicenter, Dose-ranging Study in Adults and Pediatric Individuals ≥ 12 Years of Age to Assess the Safety, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AZD7442, a



Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (Tixagevimab and Cilgavimab), for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19. (ENDURE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05375760>. [Last accessed: 14 May 2023].