



Bruselas, 18.10.2021
COM(2021) 649 final

ANNEXES 1 to 2

ANEXOS

del

Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo de conformidad con el artículo 16, apartado 1, del Reglamento (UE) 2021/953 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a un marco para la expedición, verificación y aceptación de certificados COVID-19 interoperables de vacunación, de prueba diagnóstica y de recuperación (certificado COVID digital de la UE) a fin de facilitar la libre circulación durante la pandemia de COVID-19

ANEXO I

Desglose detallado del número de certificados COVID digitales de la UE expedidos (a más tardar el 13 de octubre de 2021)

	Certificados de vacunación expedidos	Certificados de prueba diagnóstica expedidos (NAAT ¹)	Certificados de prueba diagnóstica expedidos (RAT ²)	Certificados de recuperación expedidos	Total expedidos
Austria	11 125 292	10 872 756	20 482 546	577 981	43 058 575
Bélgica*	17 440 792	5 822 096		608 250	23 871 138
Bulgaria	1 372 297	307 779	705 533	37 251	2 422 860
Chequia	7 199 918	1 935 056	3 413 355	377 589	12 925 918
Dinamarca**					
Alemania***	119 750 418	1 629 445	1 267 528	607 075	123 254 466
Estonia*	662 125	3 073		63 597	728 795
Irlanda	3 978 823	186 203	37 461	69 317	4 271 804
Grecia	3 419 809	17 064	200 551	471 751	4 109 175
España*	25 371 410	809 495		515 562	26 696 467
Francia	72 186 091	24 593 086	38 226 112	1 896 065	136 901 354
Croacia	1 600 824	17 241	597 661	126 353	2 342 079
Italia	72 726 630	7 078 397	15 092 611	2 160 524	97 058 162
Chipre	739 837	14 118	314 614	76 179	1 144 748
Letonia	1 387 323	270 523	21 397	77 337	1 756 580
Lituania	1 770 546	3 501 075	358 855	333 994	5 964 470
Luxemburgo	1 363 875	621 868	138 140	46 493	2 170 376
Hungría	4 746 433	183 653	79 521	356 155	5 365 762
Malta*	282 886	619		145	283 650
Países Bajos****	42 179 079				42 179 079
Polonia*	14 098 319	307 336		495 632	14 901 287
Portugal	7 147 103	81 387	178 954	227 940	7 635 384
Rumanía	4 726 990	61 642	98 909	111 190	4 998 731
Eslovenia	4 170 614	473 674	1 582 643	561 128	6 788 059
Eslovaquia	4 623 889	933 324	1 046 082	214 011	6 817 306
Finlandia	1 820 819	202 113	5 386	28 533	2 056 851
Suecia*	4 857 039	143 834		1 573	5 002 446
Islandia	538 095	73 760	148 121	3 431	763 407
Liechtenstein	47 288	21 975	13 830	1 322	84 415
Noruega****	6 175 000				6 175 000
Total UE/EEE	437 509 564	60 162 592	84 009 810	10 046 378	591 728 344

¹ «Prueba de amplificación de ácido nucleico», como las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RCP-RT), amplificación isotérmica mediada por bucles (LAMP) y amplificación mediada por transcripción (TMA), utilizadas para detectar la presencia del ácido ribonucleico (ARN) del SARS-CoV-2.

² «Prueba rápida de antígenos», es decir, una prueba basada en la detección de proteínas víricas (antígenos) mediante un inmunoanálisis de flujo lateral que ofrece resultados en menos de treinta minutos.

- * Total combinado de certificados de prueba diagnóstica NAAT y RAT
- ** Cifras no disponibles
- *** Notificación de las pruebas diagnósticas RAT expedidas únicamente a partir del 27 de septiembre de 2021
- **** Número total de certificados expedidos para los tres tipos de certificados

ANEXO II

Directrices proporcionadas por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades

Posible expedición de certificados de recuperación basados en resultados de pruebas rápidas de antígenos

Las pruebas rápidas de detección de antígenos (RADT) debidamente validadas pueden utilizarse para expedir los certificados de recuperación para los fines del certificado COVID digital de la UE. De acuerdo con la Recomendación del Consejo relativa a un marco común para el uso y la validación de las pruebas rápidas de antígenos y el reconocimiento mutuo de los resultados de las pruebas diagnósticas de la COVID-19 en la UE (2021/C 24/01) y la lista común de pruebas rápidas de antígenos de COVID-19 que se consideran adecuadas para su uso en el contexto de las situaciones descritas en la Recomendación del Consejo. Las pruebas RADT de autodiagnóstico NO deben utilizarse a efectos de la expedición de un certificado formal, como certificados de prueba diagnóstica o de recuperación. Un muestreo adecuado es uno de los pasos más importantes para el diagnóstico del SARS-CoV-2 y, si se realiza incorrectamente, no puede garantizarse la fiabilidad del resultado de las pruebas³.

Por lo general, las pruebas RADT tienen una sensibilidad inferior, pero son muy específicas. El objetivo principal del uso de pruebas RADT es detectar a las personas con una infección en curso por SARS-CoV-2, es decir, en el momento en que son más contagiosas. El uso de pruebas RADT es adecuado en entornos con alta prevalencia de COVID-19 cuando es probable que un resultado positivo indique una infección verdadera, así como en entornos de baja prevalencia para la rápida detección de personas altamente infecciosas. Sin embargo, en entornos de baja prevalencia, el uso de RADT podría dar lugar a resultados positivos falsos. Cuanto menor sea la prevalencia en la población objeto de diagnóstico, mayor será la probabilidad de falsos resultados positivos de las pruebas. Esto significa que podría haber una proporción de personas certificadas como recuperadas que seguirían siendo susceptibles (es decir, que su prueba RADT habría dado un falso positivo por COVID-19). Esto es válido para todos los tipos de prueba.

Todas las pruebas de COVID-19, incluidas las pruebas NAAT, pueden producir resultados positivos falsos, pero esta proporción puede ser mayor en el caso de las RADT que en el de las RCP-TR si el rendimiento clínico (es decir, el nivel de especificidad) de la prueba utilizada es menor. Si se utilizan pruebas RADT de menor especificidad, esta circunstancia debe ser tomada en cuenta, especialmente cuando se utilicen para el cribado de personas asintomáticas en situaciones de baja prevalencia y su valor predictivo positivo sea, por lo tanto, bajo. El período de validez del certificado de recuperación sería el mismo para los positivos de pruebas RADT y los de pruebas NAAT.

³ ECDC (2021). *Considerations on the use of rapid antigen detection (including self-) tests for SARS-CoV-2 in occupational settings* [«Consideraciones sobre el uso de pruebas rápidas de detección de antígenos (incluido el autodiagnóstico) de SARS-CoV-2 en entornos profesionales», documento en inglés]. Disponibles en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Considerations-on-use-of-rapid-antigen-detection-tests-for-SARS-CoV-2-in-occupational-settings.pdf>.

El grupo de trabajo técnico sobre pruebas de diagnóstico de la COVID-19 actualiza periódicamente la lista de RADT reconocidas mutuamente, cuya aprobación corre a cargo del Comité de Seguridad Sanitaria.

Posible expedición de certificados de recuperación basados en resultados de pruebas rápidas de anticuerpos

Por lo que respecta a las pruebas de anticuerpos, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y el Centro Común de Investigación (JRC) han elaborado notas técnicas⁴ en las que se enumeran los principales aspectos que deben tenerse en cuenta, a saber:

- Actualmente, las pruebas de anticuerpos se utilizan sobre todo en estudios de investigación (seroepidemiológicos) de población y no para el diagnóstico individual de casos de COVID-19.
- No cabe utilizar la detección y cuantificación de anticuerpos como indicación directa de inmunidad protectora.
 - Un resultado positivo en la prueba de anticuerpos puede demostrar que se ha pasado la infección, pero no es una prueba absoluta de que una persona no es contagiosa ni de que está protegida contra una nueva infección y ya no puede transmitir el virus.
 - Hasta la fecha, no se sabe qué niveles de anticuerpos protegerían contra la reinfección.
 - Por el contrario, puede que las personas que se hayan recuperado no den positivo en las pruebas serológicas (durante un período prolongado).
 - Además, no todos los anticuerpos inducidos por una infección por SARS-CoV-2 neutralizan el virus eficazmente.
 - La mayoría de las pruebas de anticuerpos disponibles no son capaces de valorar si los anticuerpos detectados ofrecen una protección eficaz.
- Las pruebas de anticuerpos no pueden determinar el momento de la infección.
 - Las pruebas de anticuerpos no pueden proporcionar ninguna indicación sobre el momento de la infección, por lo que, a falta de pruebas adicionales, por ejemplo, una prueba NAAT o RAT realizada en el momento de la infección, es imposible determinar el período de validez del certificado de recuperación.
 - Es muy posible que, poco después de una prueba de anticuerpos positiva, los anticuerpos pasen a ser indetectables.
- Existe el riesgo de que los anticuerpos detectados en las pruebas comerciales que se utilizan actualmente no impidan la infección por las nuevas variantes del SARS-CoV-2.
 - Los sistemas de prueba actuales no están validados frente a nuevas variantes.
- Si el resultado de una prueba serológica es positivo, esto no significa necesariamente que el individuo se haya recuperado del SARS-CoV-2.
 - Por ejemplo, los pacientes que han recibido una dosis de una vacuna pueden desarrollar anticuerpos similares a los presentes en los pacientes recuperados, y esta categoría representaría «falsos positivos».

⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Use-of-antibody-tests-for-SARS-COV-2-in-the-context-of-Digital-Green-Certificates.pdf>.

- Hay pruebas de que existe un alto riesgo de falsos positivos en zonas con baja prevalencia del SARS-CoV-2.
- Las diferencias regionales en la prevalencia de las infecciones por SARS-CoV-2 pueden afectar al valor predictivo (positivo/negativo) de las pruebas serológicas.
- Los anticuerpos presentados en enfermedades autoinmunes (por ejemplo, factores reumatoides) pueden dar un resultado positivo sin que se haya contraído nunca la infección.
- Existen varias pruebas de anticuerpos y la comparación de sus resultados es extremadamente difícil debido a esta variedad y a la falta de normalización.
 - Las pruebas de anticuerpos que se utilizan actualmente en los Estados miembros no están armonizadas o normalizadas y sus resultados no son comparables.
 - Los métodos de laboratorio pueden dirigirse a diferentes anticuerpos (IgM/IgG), que también pueden reconocer diferentes partes del virus.
 - La mayoría de las pruebas comerciales disponibles solo ofrecen resultados cualitativos (presencia o ausencia de anticuerpos).
 - Estas pruebas cualitativas de anticuerpos son útiles desde una perspectiva poblacional, más que individual.
 - Los *kits* de detección cuantitativa se utilizan principalmente con fines de investigación, pero la comparabilidad entre laboratorios se dificulta por la falta de material de referencia disponible.
 - Por lo tanto, puede que no sea posible proponer una lista única de pruebas serológicas recomendadas para su aplicación en toda la UE.
- Utilización de certificados expedidos sobre la base de pruebas positivas de anticuerpos (IgM e IgG) en el contexto de las medidas de salud pública.
 - Es posible que las personas con certificados expedidos en virtud de una prueba positiva de anticuerpos sientan una falsa tranquilidad de que pueden relajar conductas que son esenciales para limitar el riesgo de infección y transmisión, como el distanciamiento físico, el uso de mascarillas y el lavado de manos. Como se ha mencionado anteriormente, si bien un resultado positivo en una prueba de anticuerpos puede indicar que se ha pasado la infección, no puede garantizar protección contra la reinfección o contra nuevas variantes que puedan tener la capacidad de eludir la inmunidad.
 - Cualquier aplicación de certificados basados en una prueba positiva de anticuerpos debe estudiarse cuidadosamente e ir acompañada de mensajes públicos sólidos y de una comunicación pertinente sobre la importancia de las medidas de vacunación y de salud pública para reducir la transmisión del SARS-CoV-2.

Después de revisar las notas técnicas y los datos publicados posteriormente, llegamos a la conclusión de que las pruebas de anticuerpos disponibles actualmente no son adecuadas para determinar el momento de la infección y el estado de inmunidad de una persona. Por lo tanto, los resultados positivos de las pruebas de anticuerpos no se consideran suficientes para expedir un certificado de recuperación que exima al titular de determinadas medidas de salud pública.

El ECDC y el JRC seguirán controlando las pruebas de anticuerpos y su uso, en particular a través de la «base de datos de pruebas de diagnóstico de la COVID-19» del JRC y de la red de estudios seroepidemiológicos en la región europea de la OMS, coordinada conjuntamente por el ECDC y por la Oficina Regional para Europa de la OMS.

Período de validez de los certificados de recuperación

Lo ideal es que los datos sobre la duración de la inmunidad de las personas recuperadas se obtengan de cohortes longitudinales que comparan el riesgo de infección entre personas no afectadas y personas recuperadas a intervalos trimestrales o semestrales. Por desgracia, estos estudios son escasos. Una revisión sistemática de once estudios clave realizados por la Health Information and Quality Authority de Irlanda indica que el riesgo de reinfección entre las personas recuperadas es bajo (tasa absoluta entre el 0 % y el 1,1 %), y la protección se mantiene hasta diez meses después de la infección inicial[1]. Más recientemente, Vitale *et al.* han observado que las personas recuperadas están protegidas contra la infección durante un período mínimo de doce meses[2]. Sin embargo, una limitación crítica de estos estudios es que sus períodos de observación son anteriores a la aparición y al posterior predominio de la variante preocupante B.1.617.2 (Delta) del SARS-CoV-2 en la UE/EEE.

El análisis preliminar de los datos nacionales de vigilancia del Reino Unido indica que las personas recuperadas tienen un mayor riesgo de reinfección con la variante Delta que con la cepa anteriormente dominante B.1.1.7 (Alfa), con una probabilidad general aproximada del 46 % o más[3]. En el análisis de Public Health England participaron 83 197 personas mayores de 15 años, que dieron positivo en una prueba RCP de SARS-CoV-2 durante un período de observación de once semanas (12 de abril y 27 de junio de 2021) y, de estos positivos, 980 (1,2 %) eran posibles reinfecciones. La razón de posibilidades de reinfección ajustada a la variante Delta fue de 1,46 (95 % IC 1,03-2,05) en comparación con la variante Alfa anteriormente dominante. El **riesgo de reinfección** con Delta no era elevado si la infección primaria se produjo hace menos de 180 días (razón de posibilidades ajustada = 0,79, 95 % IC 0,49-1,28), pero era mayor en el caso de las infecciones ocurridas 180 días antes o más (razón de posibilidades ajustada = 2,37, 95 % IC 1,43-3,93). Esta conclusión aún no se ha reproducido en otros contextos, y se necesitan datos adicionales estratificados por edad sobre el riesgo de reinfección a lo largo del tiempo, específicamente en el contexto de la variante Delta.

Table 7: Multivariable logistic regression model of the risk of reinfection with alpha and delta variants during a period of emergent delta infection in England

		Risk of reinfection-week 2021-15 to 2021-25			
		Totals	Crude OR	aOR (95% CI)*	aP-Value
Definition of reinfection applied	All possible reinfections	980 (1.2%)			
	All first infections	82,217 (98.8%)			
All possible reinfections arising at least 90 days after prior infection	Alpha variant	83/14,509 (0.6%)	1	1	
	Delta variant	897/68,688 (1.3%)	2.30 (1.84 to 2.88)	1.46 (1.03 to 2.05)	0.031
Possible reinfections arising between 90-179 days after prior infection	Alpha variant	54/14,480 (0.4%)	1	1	
	Delta variant	243/68,034 (0.4%)	0.96 (0.71 to 1.29)	0.79 (0.49 to 1.28)	0.342
Possible reinfections arising at least 180 days after prior infection	Alpha variant	29/14,455 (0.2%)	1	1	
	Delta variant	654/68,445 (1.0%)	4.80 (3.31 to 6.96)	2.37 (1.43 to 3.93)	0.001

*adjusted for age group (<30 years, 30+years), sex, Region, vaccination status (any vaccine at least 14 days earlier vs no vaccine), ethnicity and week

Fuente: Public Health England[3].

A falta de un correlato inmunitario universal que pueda medirse en personas recuperadas para determinar la protección, la capacidad de los anticuerpos séricos para neutralizar el virus es la mejor indicación actual de protección contra la reinfección. Aunque la mayoría de las personas infectadas por SARS-CoV-2 desarrollan anticuerpos séricos, las personas recuperadas muestran una dinámica de anticuerpos muy variable a lo largo del tiempo[4], habiéndose documentado ampliamente que los anticuerpos neutralizantes disminuyen[5]. En un estudio clave realizado por Planas *et al.*, se demostró que los sueros recogidos de cincuenta y seis personas convalecientes seis meses después del inicio de los síntomas eran cuatro veces menos potentes frente a la variante Delta que frente a la variante Alfa. Los autores también observaron una reducción similar (protección cuatro veces menor) en una cohorte separada de veintiséis personas convalecientes evaluadas doce meses después del inicio de los síntomas, subrayando que la actividad de neutralización era globalmente baja en el mes 12[6]. La pérdida de anticuerpos séricos puede atenuarse totalmente mediante la presencia de células B de memoria específica del SARS-CoV-2, que pueden expandirse rápidamente con el apoyo de células T de memoria específica del SARS-CoV-2. Las células T de memoria también pueden contribuir a la protección y recuperación de la infección al lisar directamente células infectadas por SARS-CoV-2. Sin embargo, los correlatos de células T específicas siguen siendo elusivos.

Conclusiones

- La duración de la inmunidad es una cuestión compleja y hasta la fecha no se ha establecido la correlación entre la inmunidad medida y la protección clínica frente a la infección por SARS-CoV-2.
- La validez de los certificados de recuperación dependerá de los datos científicos que se obtengan sobre la duración de la inmunidad protectora tras una infección natural y la eficacia de la infección anterior en presencia de las variantes actuales y posibles variantes futuras, que es un proceso dinámico que cambia con frecuencia.
- En conjunto, en términos absolutos, el riesgo de reinfección con la variante Delta sigue siendo bajo a los 180 días de la infección, aunque existen datos que indican un incremento del riesgo relacionado con la variante Alfa que circulaba anteriormente. Teniendo en cuenta estos factores, actualmente no hay pruebas suficientes para respaldar un aumento del período de validez del certificado de recuperación más allá de 180 días.
- El ECDC seguirá supervisando periódicamente los nuevos datos científicos que sean pertinentes en este ámbito con el fin de proporcionar información actualizada sobre la duración de la inmunidad tras una infección natural.

Referencias

1. E OM, Byrne P, Carty PG, De Gascun C, Keogan M, O'Neill M, et al. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time. *Rev Med Virol.* 2021 May 27:e2260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34043841>
2. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, De Paschale M, Evangelista I, Cei M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy,

- Italy. JAMA Intern Med. 2021 May 28 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34048531>
3. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 19. London: PHE; 2021. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf
 4. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong SW, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. Lancet Microbe. 2021 Mar 23 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33778792>
 5. Cromer D, Juno JA, Khoury D, Reynaldi A, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. Nat Rev Immunol. 2021 Apr 29 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33927374>
 6. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature. 2021 Aug;596(7871):276-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34237773>