

Interferencia inmunológica entre los polisorbatos parenterales y los virus como posible causa de la pandemia por coronavirus

Juan F. Gastón Añaños, Elisa M.^a Sahún García, Ana Martínez Giménez

NOTA DE LOS AUTORES

Este trabajo se ha llevado a cabo durante el estado de alarma a título estrictamente personal por los firmantes, y el Hospital de Barbastro como institución no tiene vinculación alguna con él.

RESUMEN

Se estudia la posible relación entre la vacunación antigripal de la campaña 2019-2020 y la frecuencia relativa de muertes por COVID-19, encontrándose que la administración de la vacuna antigripal adyuvada podría estar asociada a un riesgo 6 veces mayor de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años.

Dado que en la composición de esa vacuna se encuentran los polisorbatos, sustancias con antecedentes tóxicos conocidos, se plantea la hipótesis de que la mayor tasa de fallecimientos por COVID-19 podría ser consecuencia de un efecto adverso de los polisorbatos parenterales.

Se discute la conocida capacidad de los polisorbatos parenterales de alterar significativamente las membranas celulares como posible causa de una interferencia en la capacidad de las C-lectinas del endotelio vascular de unirse a los virus nuevos como primer paso para su posterior eliminación, con el consiguiente fracaso de la inmunidad innata frente a los coronavirus y la consiguiente facilitación de su infección.

Palabras clave: vacuna gripe adyuvada, tormenta de citoquinas, interferencia inmunológica, interferencia tóxico-inmunológico-vírica, polisorbatos, Polisorbato 80, SARS-CoV-2, COVID-19, C-lectinas, CD209L, L-SIGN, glicoproteína espiga.

Immune interference between polysorbates and viruses as a possible cause of coronavirus pandemic

SUMMARY

The possible relationship between receiving the influenza vaccine in the 2019-2020 vaccination campaign and the relative frequency of deaths from COVID-19 is studied, finding that the administration of the adjuvanted influenza vaccine could be associated with a 6 times higher risk of death by COVID-19 in those over 65 years of age.

Since polysorbates, substances with known toxic antecedents, are in the composition of this vaccine, it is hypothesized that the higher death rate from COVID-19 could be the consequence of an adverse effect of parenteral polysorbates.

The known ability of parenteral polysorbates to significantly alter cell membranes is discussed as a possible cause of an interference in the ability of vascular endothelial C-lectins to bind to new viruses as a first step for their subsequent elimination, with the consequent failure of innate immunity against coronaviruses and the consequent facilitation of their infection.

Key words: COVID-19, adjuvanted influenza vaccine, cytokine storm, immune interference, toxic-immune-viral interference, polysorbates, Polysorbate 80, SARS-CoV-2, COVID-19, C-lectins, CD209L, L-SIGN, spike glycoprotein.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo se realiza en el marco de las funciones asistenciales del farmacéutico de hospital y en el contexto de una situación excepcional de pandemia sanitaria, en aras a contribuir a la investigación sobre los factores que determinan que la gravedad de la infección por el SARS-CoV-2 varíe de unos individuos a otros desde ser asintomático o representar un simple catarro, hasta llegar a provocar en otros una afectación crítica del sistema vascular, un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la muerte.

La Farmacovigilancia consiste en prevenir, detectar y comunicar los posibles casos de efectos adversos debidos a los medicamentos, y el farmacéutico de hospital está obligado a notificar cualquier sospecha al Sistema Español de Farmacovigilancia, lo cual se ha cumplido en este trabajo.

El fármaco más común a todos los fallecidos por COVID-19 analizados es la vacuna antigripal. Las vacunas antigripales son medicamentos registrados en cuya composición entran a formar parte tanto componentes de virus inactivados como excipientes, y no se hallan exentas de la posibilidad de presentar efectos adversos, no debiendo por tanto excluirse de los estudios de Farmacovigilancia.

OBJETIVO

Estudiar la posible relación entre haber recibido la vacuna en la campaña de vacunación 2019-2020 en los meses de noviembre y diciembre de 2019, y la frecuencia relativa de muertes por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esa relación se estudió en dos entornos:

- Se llevó a cabo el registro de los casos confirmados de fallecimiento por COVID-19 en el propio hospital a 30/04/2020, y el análisis de todos sus tratamientos previos. El 05/05/2020, el estudio se amplió a todo el Sector Sanitario, utilizándose como fuente de datos la Historia Clínica Electrónica (HCE).
- Posteriormente se realizó el estudio de una residencia de ancianos en la que el número de fallecidos era muy elevado, siendo los datos concentrados y accesibles desde nuestra intranet.

RESULTADOS

Según la Base de Datos de Usuarios (BDU) consultada en Secretaría de Atención Primaria, el Sector Sanitario atendido por el Hospital de Barbastro, que ocupa geográficamente la mitad oriental de la provincia de Huesca, atiende a una población total de 111.490 habitantes, de los cuales 24.561 son mayores de 65 años: el 22,0%.

Los 23 fallecidos por COVID-19 en el Sector de Barbastro son todos mayores de 65 años: el 100%.

Según el Boletín Epidemiológico Semanal de Aragón (1), la tasa de vacunación en el Sector Sanitario de Barbastro en la campaña 2019-2020 en ese segmento de edad ha sido del 63,1%. Es decir, 15.498.

De los 23 fallecidos por COVID-19, 21 (el 91,3%) tenían registrada la administración de la vacuna adyuvada por parte de Atención Primaria, y de los otros 2 no consta. Asumiendo que estos dos no fueron vacunados, tenemos la tabla 1, relativa a los mayores:

Tabla 1: Sector Hospital (mayores de 65 años)

	Vacunados	No vacunados	Total
Vivos	15.477	9.061	24.538
Muertos COVID-19	21	2	23
Total	15.498	9.063	24.561

Por tanto, entre los vacunados murieron $21 / 15.498 = 0,00136$, es decir, **136 por cien mil**
Entre los no vacunados murieron: $2 / 9063 = 0,00022$, es decir, **22 por cien mil**

OR = **6.14** (IC 95%: 14.5 y 523.6) Chi-Cuadrado : 7.84 **P = 0.005**

Se accedió a los datos de la residencia de ancianos AG que contaba a fecha 08/11/2019 con 94 internos, de los que 25 han fallecido por COVID-19. En el registro manual de Atención Primaria de la vacunación en la residencia se encontró:

Tabla 2: Residencia de Ancianos (mayores de 65 años)

	Vacunados	No vacunados	Total
Vivos	56	13	69
Muertos	24	1	25
Total	80	14	94

OR = **4.2** (IC 95%: 0.68 y 172.3) **P = 0.07** (Análisis estadístico por PV)

No se observaron diferencias en la distribución de edades de fallecidos y supervivientes.

Por tanto, entre los vacunados murieron $24 / 80 = 0.300$; es decir, **30 por cien.**
Entre los no vacunados murieron: $1 / 14 = 0.071$; es decir, **7,1 por cien.**

Ambos recuentos pueden ordenarse conjuntamente, conformando un diseño factorial 2 x 2, donde un factor es Sector/Residencia y el otro es la vacunación / no-vacunación, lo que permite abordar el metanálisis, que nos dará información de cada uno de los dos factores y la posible interacción. Damos la frecuencia relativa de muertos en tanto por cien mil para facilitar la comparación:

Tabla - 3	VA 1	No VA 0
Región 0	21 / 15 498 = 0.00 136	2 / 9063 = 0.00 022
Residencia 1	24 / 80 = 0.30 000	1 / 14 = 0.07 100

La interacción no es significativa ($P = 0.94$) por lo que podemos calcular el efecto medio de vacunación vs no-vacunación, que arroja **OR = 5.96** (IC 95%: 1.81 y 19.62), **P = 0.003**.

Es decir, los datos reflejan que considerando la información aportada por ambos grupos, **el riesgo de muerte es casi 6 veces mayor en los vacunados y el resultado es notablemente significativo**.

DISCUSIÓN

La población diana en la campaña de vacunación antigripal 2019-2020 de la Comunidad de Aragón, adaptada de las Recomendaciones de la Comisión de Salud Pública. MSCBS. 2019 (2), incluía a **todas las personas mayores de 65 años** sin ninguna distinción adicional por concurrencia o no de comorbilidades, por lo que se descarta ese posible sesgo.

Se solicitó al Servicio de Microbiología la realización de la prueba PCR al contenido de una jeringa sobrante de la campaña, del lote de vacuna adyuvada administrado a más fallecidos. El resultado de la prueba fue negativo, descartándose la contaminación de la propia vacuna con el SARS-CoV-2.

Se pasó a estudiar la composición de la vacuna adyuvada administrada a los mayores de 65 años dentro de la campaña de Salud Pública en la Comunidad de Aragón, Chiromas®, cuya ficha técnica (3) informa de que contiene los mismos antígenos de superficie de virus de la gripe que la vacuna Chiroflu® (4), que es la administrada a los sanitarios, pero Chiromas® contiene además el componente adyuvante MF59C.1, compuesto por 9,75 mg de escualeno; 1,175 mg de Polisorbato 80; 1,175 mg de sorbitol trioleato; 0,66 de citrato de sodio; 0,04 mg de ácido cítrico y agua para inyección.

Los adyuvantes son sustancias usadas en combinación con un antígeno específico que producen una respuesta inmunitaria más robusta que el antígeno sólo (5). El escualeno es un precursor del colesterol. No es pues un producto extraño para nuestro organismo.

Del resto de componentes se realizó una búsqueda bibliográfica inicial que llevó a centrar el estudio en el Polisorbato 80, un ingrediente cosmético con propiedades tensioactivas conocido también como TWEEN-80 y con las siglas E-433, ya que la ficha de información técnica de Acofarma (6) avisa de que "los polisorbatos se han asociado con graves efectos adversos, incluyendo la muerte, en neonatos de bajo peso a los que se administró preparados parenterales con polisorbatos".

Otro apoyo al estudio de los polisorbatos es que según el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (<https://cima.aemps.es>) se encuentran en la composición de otros fármacos inyectables dirigidos a pacientes que también se han visto afectados gravemente por el COVID-19, tales como:

- Vacuna antineumocócica (7), usada en recién nacidos e incluida en los programas de vacunación de mayores en determinadas comunidades autónomas como Navarra (8), Castilla la Mancha (9), La Rioja, Madrid, Castilla-León, Galicia, Asturias y Melilla (10).
- Insulinas (11,12).

- Antiasmáticos obtenidos por biotecnología (13).

De ahí el plantearnos la búsqueda de un teórico posible mecanismo de acción que pueda dar explicación a lo observado, con la concurrencia de 3 elementos:

- Exposición previa reciente del sujeto a la administración de polisorbatos por vía parenteral.
- Sujeto con estado inmunológico no 100% eficiente.
- Contacto posterior con una cepa del coronavirus SARS-CoV-2.

Un artículo que arranca con la frase de Jorge Santayana: “Aquellos que olvidan su pasado están condenados a repetirlo”, hace referencia a la “tragedia del E-Ferol”, un medicamento inyectable con vitamina E que causó la muerte a 35 neonatos en EEUU en 1984, y cuyo culpable resultó no ser el propio fármaco, sino el excipiente: el Polisorbato 80 (14).

Es sabido que las propiedades tensioactivas de los polisorbatos pueden afectar a la estructura y función de las bicapas de fosfolípidos de las membranas celulares (15,16), siendo su efecto no la destrucción de la membrana, sino la reordenación de su estructura (17).

En cuanto al fallecimiento de los pacientes por COVID-19, las autopsias muestran una grave afectación endotelial, trombosis vascular con micro-angiopatía y oclusión de capilares alveolares y angiogénesis, subrayando la importancia crítica del sistema vascular en su patogénesis (18).

El sistema inmunitario innato proporciona la primera línea de defensa frente a los nuevos virus, previniendo la infección y llegando en algunos casos a su eliminación. Además, macrófagos, células dendríticas y otros componentes celulares de la respuesta innata actúan como células presentadoras de antígenos (APC) para los anticuerpos, para lo que expresan en su superficie un extenso repertorio de receptores de reconocimiento de patrones (PRR).

Entre estos receptores destaca el papel fundamental de las C-lectinas, proteínas de membrana que reconocen específicamente ligandos con carbohidratos con alto contenido en manosa, y que exhiben potentes propiedades antivirales a través de su unión directa a los glucanos de la envoltura viral, evitando su entrada en las células (19,20).

El SARS-CoV-2 contiene la glicoproteína espiga S1 (Spike), que sobresale de la superficie viral y promueve la entrada en las células, y es el principal objetivo de los anticuerpos (21).

Un estudio reciente revela que la S1 puede mediar su entrada en las células humanas al interactuar a través de su dominio de unión al receptor (RBD) con las C-lectinas CD209L (L-SIGN) y CD209 (DC-SIGN), y que la lectina CD209L se expresa altamente en células humanas relevantes para el COVID-19, tales como las células epiteliales de tipo II de los alvéolos del pulmón, células epiteliales proximales renales y células endoteliales de vasos sanguíneos pequeños y medios (19), mientras que la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) se expresa en niveles muy bajos o nulos en esas mismas células epiteliales pulmonares, perdiendo peso como posible puerta de entrada para el coronavirus (22).

Estos nuevos datos aportarían una posible respuesta al porqué de que unos individuos permanezcan asintomáticos y otros fallezcan: porque en los primeros ha funcionado la inmunidad innata de las C-lectinas, y en los segundos, al tenerlas afectadas, no.

En 2020 hemos asistido a dos situaciones sanitarias inesperadas relacionadas con las infecciones respiratorias agudas de origen vírico, aparentemente independientes:

- La aparición del COVID-19 achacado al coronavirus SARS-CoV-2.
- La mínima aparición de la gripe, tanto en vacunados como en no vacunados.

Pero, ¿y si el COVID-19 grave de 2019-2020 fuera en realidad lo que otros años denominamos “gripe complicada”, un proceso más inmunológico que infeccioso, desenmascarado al no haberse solapado con la casi ausente gripe infecciosa de 2019-2020?

En ese caso, la aparición del COVID-19 grave ya no sería una novedad del 2020, sino tan sólo un cambio de nombre. La única novedad sería el hecho de la mínima incidencia de la gripe leve, no complicada. Pero la presencia de “gripe complicada” en práctica ausencia de “gripe sin complicar” lo que pondría al descubierto es que lo que entendíamos como “gripe complicada” no era tal, sino un proceso inmunológico independiente de la gripe.

Este proceso inmunológico podría haberse dado con anterioridad, puesto que neumonías graves de inviernos pasados, en lugar de tratarse de complicaciones de la gripe infecciosa, como se creía, podrían haber sido tormentas de citoquinas desencadenadas por coronavirus circulantes, pero que no se identificaban como tal porque se solapaban con el proceso gripal simultáneo.

Es decir, la gripe habría enmascarado la reacción inmunológica de los coronavirus subsiguiente a la acción tóxica de los polisorbatos, es decir, la “**interferencia tóxico-inmunológico-vírica**”.

Así, si el SARS-CoV-2 ya se detectó en Barcelona en marzo de 2019 (23), no se podría desechar la idea de su participación en tormentas de citoquinas del pasado invierno.

Retrocediendo más, las dos epidemias de coronavirus anteriores, el SARS (2002) y el MERS (2012) comparten características patógenas, epidemiológicas y clínicas similares a las del COVID-19 (24). Según nuestra teoría, todos podrían tener un componente tóxico-inmunológico-vírico común, derivado de la administración previa de polisorbatos por vía parenteral.

Si nuestra Teoría de la Interferencia Inmunológica estuviera en lo cierto, toda la estrategia social y sanitaria ejercida para combatir la pandemia por coronavirus habría resultado errónea, pues la población de riesgo se habría concentrado en quienes hubieran recibido polisorbato parenteral, fundamentalmente mayores de 65 años vacunados con la vacuna adyuvada de la gripe, vacunados con la del neumococo, determinados diabéticos insulino dependientes y pacientes con ciertos tratamientos biológicos y antineoplásicos.

Para el resto de la población, un objetivo lógico podría haber sido alcanzar lo antes posible la “inmunidad de rebaño”.

En cuanto a las PCRs y otras pruebas diagnósticas practicadas, su valor respecto al COVID-19 grave habría sido nulo, pues el factor clave no sería la detección de la presencia del virus en el cuerpo, sino la afectación de las C-lectinas vasculares, cosa que todas esas pruebas, evidentemente, no miden.

CONCLUSIONES

La vacunación antigripal de la campaña 2019-2020 con la vacuna adyuvada podría estar asociada a un riesgo 6 veces mayor de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años.

Entre los componentes de esa vacuna se encuentran los polisorbatos, sustancias con antecedentes tóxicos conocidos.

Buena parte de los fallecimientos por COVID-19 podrían ser consecuencia de una previa interferencia tóxico-inmunológico-vírica del polisorbato administrado parenteralmente con el normal funcionamiento de las C-lectinas CD209L/L-SIGN de las membranas de las células endoteliales vasculares, que a través de su unión con la glicoproteína espiga S1 (Spike) del SARS-CoV-2 constituirían la principal puerta de entrada del coronavirus para su posterior replicación, mientras que en los individuos no afectados, dichas C-lectinas se unen eficientemente a los coronavirus para eliminarlos.

Es decir, la interferencia de los polisorbatos en el papel inmunomodulador de las C-lectinas, provocaría su incompetencia funcional, permitiendo el paso del virus al interior de la célula.

El efecto adverso de los polisorbatos sería por tanto diferido en el tiempo y de difícil detección, y su aparición sería poco frecuente, pero su repercusión a escala mundial se vería multiplicada por encontrarse en la composición de medicamentos de uso masivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Epidemiológico Semanal de Aragón. Información de Salud Pública para profesionales sanitarios. ISSN 1988-8406. Semana 05/2020 (27/01/2020 al 02/02/2020). Disponible en: https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/BEsA_202005.pdf
2. https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/Pob_Diana_Vac_Antigripal_2019_10_25.pdf/9792828c-643e-979f-da3b-76117aed9d7a?t=1572250350116
3. Ficha Técnica Chiromas®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63566/FT_63566.pdf
4. Ficha Técnica Chiroflu®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62792/FT_62792.pdf
5. Rebecca Helson. Adyuvantes: introducción. Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI). Disponible en: <http://inmunologia.eu/vacunas-y-terapias/adyuvantes-introduccion>
6. Fichas de Información Técnica Acofarma: TWEEN. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/TWEEN80.pdf>
7. Ficha Técnica Prevenar®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09590002/FT_09590002.pdf
8. <https://bon.navarra.es/es/anuncio/-/texto/2019/171/40/>
9. https://socampar.com/archivos/Manuales/2017_12_vacuna%20neumococia%20conjugada%2013_SOCAMPAR%20y%20sociedades.pdf
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609933/pdf/revespquimioter-32-281.pdf>
11. Ficha Técnica Lantus®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00134033/FT_00134033.pdf
12. Ficha Técnica Apidra®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04285001/FT_04285001.pdf
13. Ficha Técnica Xolair®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT_05319008.pdf
14. Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE. Lessons from the E-Ferol tragedy. Pediatrics. 1986;78(3):503-506.
15. McKean, D & Pesce, Amadeo. (1985). Determination of Polysorbate in Ascites Fluid from a Premature Infant. Journal of analytical toxicology. 9. 174-6. 10.1093/jat/9.4.174.

16. Moore J: Final Report on the Safety Assessment of Polysorbates 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, and 85. (1984). *Journal of the American College of Toxicology*, 3(5), 1–82. <https://doi.org/10.3109/10915818409021272>
17. Boris Yu. Zaslavsky, Nicolai N. Ossipov, Vladimir S. Krivich, Lidia P. Baholdina, Sergei V. Rogozhin. Action of surface-active substances on biological membranes. II. Hemolytic activity of nonionic surfactants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, Volume 507, Issue 1, 1978, Pages 1-7, ISSN 0005-2736. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(78\)90368-1](https://doi.org/10.1016/0005-2736(78)90368-1).
18. Ackermann, M., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine* (2020). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>
19. Razie Amraie, Marc A. Napoleon, Wenqing Yin, Jacob Berrigan, Ellen Suder, Grace Zhao, Judith Olejnik, Suryaram Gummuluru, Elke Muhlberger, Vipul Chitalia, Nader Rahimi. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and endothelial cells. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165803>
20. Ángeles Domínguez-Soto. Tesis: Regulación de la expresión y función de las lectinas mieloides DC-SIGN y LSECtin. <http://hdl.handle.net/10261/164039>
21. A.C. Walls, Y.J. Park, M.A. Tortorici, A. Wall, A.T. McGuire, D. Veasler: Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181 (e6) (2020), pp. 281-292, [10.1016/j.cell.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058)
22. Fera Hikmet, Loren Méar, Åsa Edvinsson, Patrick Micke, Mathias Uhlén, Cecilia Lindskog: The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *bioRxiv* 2020.03.31.016048; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.016048> Now published in *Molecular Systems Biology* doi: 10.15252/msb.20209610
23. https://www.abc.es/espana/catalunya/barcelona/abci-detectan-sars-cov-2-aguas-residuales-barcelona-antes-pandemia-202006261304_noticia.html?fbclid=IwAR12fMZsaq1cTPIPVVV79CiUpMjetf7EQMdkuiq76ZPgqIX3uUnIEv4ED1c
24. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):337-342.