

# Síndrome anti-PEG: el impacto de la biotecnología en las inmunotrombosis

Juan F. Gastón Añaños, Elisa M<sup>a</sup> Sahún García; especialistas en Farmacia Hospitalaria

## RESUMEN

El síndrome anti-PEG es una reacción adversa inmunotrombótica que cursa con la activación del complemento y que está mediada por anticuerpos anti-PEG, los cuales han sido generados previamente por el uso de formulaciones farmacéuticas con compuestos polietoxilados como el polietilenglicol (PEG) y los polisorbatos, entre otros.

Su emergencia actual radica en la alta prevalencia de anticuerpos anti-PEG en la población motivada por el auge de la biotecnología, y en que dichos anticuerpos exhiben una reactividad de doble naturaleza:

- **Reactividad sintética:** los anticuerpos anti-PEG son capaces de reaccionar con las estructuras polietoxiladas de los mismos compuestos químicos de amplio uso que los generan, lo que provoca diversos efectos adversos trombóticos.
- **Reactividad biológica:** los anticuerpos anti-PEG son capaces de establecer una reacción cruzada con las glicoproteínas manosiladas de la superficie de diversos microorganismos, lo que conduce a COVID-19 grave y otras formas de inmunotrombosis infecciosa.

El síndrome anti-PEG puede manifestarse en un amplio rango temporal tras el primer contacto antigénico, lo que puede dificultar la identificación de su etiología inmunológica.

**Palabras clave:** polietilenglicol (PEG), polisorbato, anticuerpos anti-PEG, síndrome anti-PEG, glicoproteínas manosiladas, complemento, inmunotrombosis, COVID-19.

## Anti-PEG syndrome: the impact of biotechnology on immunothrombosis

### SUMMARY

The anti-PEG syndrome is an immunothrombotic adverse reaction involving complement activation and mediated by anti-PEG antibodies, which have been previously generated by the use of pharmaceutical formulations containing polyethoxylated compounds such as polyethylene glycol (PEG) and polysorbates, among others.

Its current emergence is due to the high prevalence of anti-PEG antibodies in the population, driven by the rise of biotechnology, and the dual-reactivity nature of these antibodies:

- **Synthetic Reactivity:** Anti-PEG antibodies can react with the polyethoxylated structures of the same widely used chemical compounds that generate them, leading to various thrombotic adverse effects.
- **Biological Reactivity:** Anti-PEG antibodies can cross-react with mannosylated glycoproteins on the surface of various microorganisms, leading to severe COVID-19 and other forms of infectious immunothrombosis.

Anti-PEG syndrome can manifest over a broad time range after initial antigenic exposure, which may complicate the identification of its immunological etiology.

**Key words:** polyethylene glycol (PEG), polysorbate, anti-PEG antibodies, anti-PEG syndrome, mannosylated glycoproteins, complement, immunothrombosis, COVID-19.

## 1. INTRODUCCIÓN: RELEVANCIA ACTUAL DE LA TROMBOSIS Y LA INMUNOTROMBOSIS

En los últimos años estamos asistiendo a un incremento en la incidencia de diversas patologías que cursan con mecanismos tromboticos, cuyas causas se han atribuido tradicionalmente a desequilibrios en los sistemas de coagulación y fibrinólisis.

Frente a este paradigma, la investigación reciente muestra que el sistema inmunológico juega un papel clave en la formación de trombos a través de la inmunotrombosis, un proceso que conecta la inmunidad innata, la activación plaquetaria y la coagulación. Se trata de un importante mecanismo de defensa para evitar que los patógenos se propaguen a través del torrente sanguíneo, pero su activación anormal puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, como se ha visto en el COVID-19 (1).

Así, durante la pandemia se observó que el sistema inmune no solo respondía al agente infeccioso, sino que en muchos casos desencadenaba una cascada de coagulación que resultaba en la formación de trombos en múltiples órganos, complicando significativamente el cuadro clínico de los pacientes. La activación del complemento y la coagulación se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad (2).

La inmunotrombosis resulta beneficiosa cuando hay una ruptura de la barrera local, como en las heridas de la piel. Pero en las infecciones sistémicas, la desregulación inmunotrombótica provoca una coagulopatía sistémica y fallo multiorgánico por la falta de suministro de sangre a los tejidos. La interacción entre plaquetas y células inmunes está apoyada por los sistemas de coagulación y complemento, en un proceso interrelacionado que une la inflamación y la trombosis (1).

Si bien la inmunotrombosis se activa en el contexto de una infección bacteriana o vírica, también puede desencadenarse como respuesta del sistema inmunológico frente a medicamentos, como en el caso de la pseudoalergia inducida por PEG (3), la trombocitopenia inducida por heparina (4) o la trombocitopenia trombotica inmune inducida por la vacuna contra el COVID-19 (5).

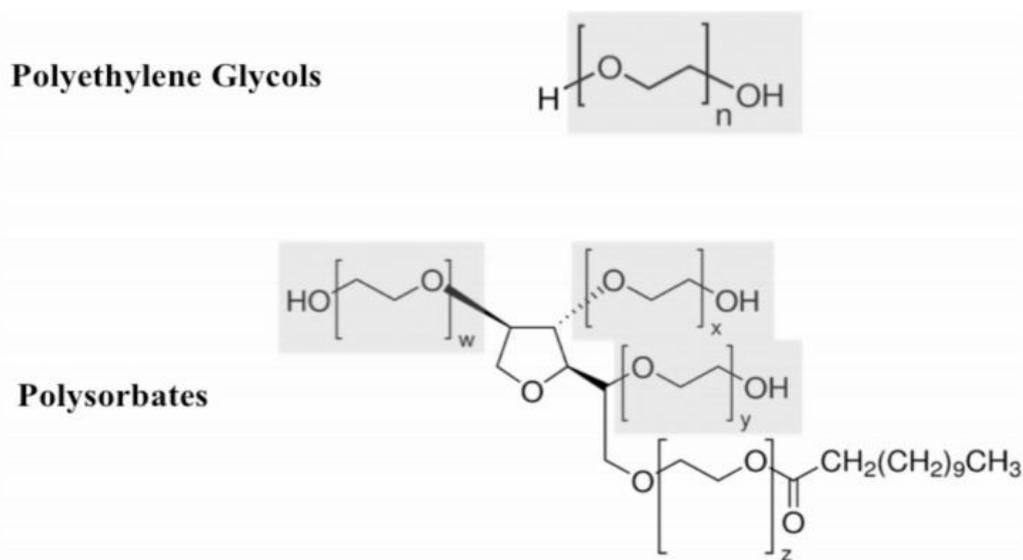
La reacción del sistema inmunológico a sustancias creadas por el hombre, como fármacos o excipientes, evidencia la interacción entre el mundo biológico y el sintético, y pone de manifiesto los riesgos asociados a los avances en biotecnología.

## 2. PAPEL DEL PEG Y LOS POLISORBATOS EN LA BIOTECNOLOGÍA ACTUAL

En los campos de la biotecnología y tecnología farmacéutica actuales, los PEG y los polisorbatos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de nuevas formulaciones de medicamentos, en las que se utilizan ampliamente como excipientes para mejorar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de los principios activos.

Los PEG son polímeros sintéticos que constan de una cadena repetitiva de unidades de óxido de etileno. Se usan en fórmulas farmacéuticas tópicas, laxantes, en la pegilación de fármacos para prolongar su vida media en el cuerpo, y más recientemente en la formulación de nanopartículas lipídicas dentro de la tecnología de ARN.

Los polisorbatos son agentes tensioactivos sintéticos ampliamente utilizados como estabilizadores y emulsionantes en la industria farmacéutica en vacunas, medicamentos inyectables y formulaciones de terapia génica. Químicamente, los polisorbatos están compuestos por una molécula de sorbitán unida a cuatro cadenas cortas de PEG, una de las cuales está unida a un ácido graso (6). Es decir, los PEG forman parte de los polisorbatos.



Tanto el polisorbato 20 (Tween 20) como el polisorbato 80 (Tween 80), los más usados, contienen en sus estructuras cadenas cortas de PEG con el extremo hidroxilado (7). Además, también existe homología estructural entre el PEG y los polisorbatos y otros detergentes no iónicos de tipo polioxi-etileno (8). Entre ellos están el Octoxinol-9 (Triton X-100), el Poloxámero 188 y el aceite de ricino polioxi-ilo (Cremophor).

Antes del uso generalizado de las vacunas COVID-19 de ARNm, el PEG prácticamente sólo se inyectaba con los medicamentos pegilados. Por el contrario, los polisorbatos se han

inyectado ampliamente en vacunas como las de la gripe y la del papiloma, y otros muchos productos biológicos (6).

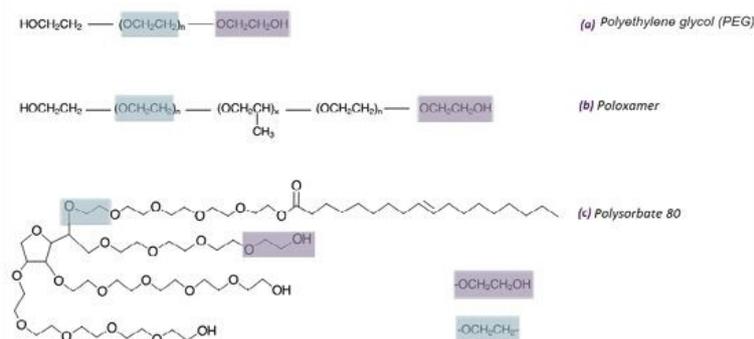
Debido a su fracción química compartida, se ha descrito la reactividad cruzada entre los PEG y los polisorbatos, por lo que los pacientes alérgicos al polisorbato deben ser monitoreados cuidadosamente cuando reciben vacunas COVID-19 de ARNm que contienen PEG (9).

### 3. ORIGEN Y PRODUCCIÓN DE LOS ANTICUERPOS ANTI-PEG

Desde el punto de vista inmunológico, el PEG y los polisorbatos comparten grupos poliéter como epítipo químico repetitivo común, por lo que tienen reacciones cruzadas, y generan los mismos anticuerpos anti-PEG (10).

Los anticuerpos anti-PEG se generan contra las estructuras repetitivas sintéticas de cadena OH – CH<sub>2</sub> – CH<sub>2</sub> – O – presentes en la superficie de las micelas de polisorbatos, octilfenoles y nanopartículas pegiladas (11).

Como ilustra Wenande, los grupos químicos –(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)– y OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH son compartidos por los PEG y derivados como los polisorbatos y el poloxámero, posibilitando la sensibilización cruzada (12).



Los anticuerpos IgM anti-PEG se generan en el bazo a través de un proceso independiente de células T tipo 2 (TI-2). Durante este proceso, los PEG entran en contacto con las células B de la zona marginal, entrecruzando sus anticuerpos de superficie (13). Además, en el bazo ocurre el cambio de isotipo de IgM a IgG (14), lo cual explica la persistencia de ambos tipos de anticuerpos anti-PEG en una parte de la población sana (15).

Los anticuerpos anti-PEG inducidos por el complejo HO-PEG-proteína están dirigidos contra la estructura principal del polímero (7). De hecho, se ha visto que el anticuerpo AGP3 contra la estructura principal de PEG puede inhibir en diferentes grados todos los tratamientos terapéuticos pegilados actualmente disponibles (16).

La ya extensa bibliografía sobre los anticuerpos anti-PEG y su papel en los efectos secundarios inmunomediados por fármacos pegilados (17) se ha ampliado considerablemente con el uso masivo de las vacunas contra el COVID-19 (18).

#### 4. EXTENSIÓN Y PREVALENCIA ACTUAL DE LOS ANTICUERPOS ANTI-PEG

Recientes investigaciones han revelado la alta prevalencia de los anticuerpos anti-PEG en la población general, exponiendo el alto grado en que la biotecnología incide en nuestro sistema inmune. Así, un estudio previo a la pandemia mostró que hasta un 72% de las personas sanas tenían anticuerpos anti-PEG, y un 7% presentaban niveles suficientemente altos como para predisponerlas a reacciones anafilácticas (19).

Datos posteriores muestran que el uso de PEG en vacunas de ARNm de nanopartículas lipídicas contra la COVID-19 se asocia con una inducción de anticuerpos anti-PEG en individuos sanos, lo que contribuye aún más al desarrollo o refuerzo de anticuerpos preexistentes y aumenta los riesgos de toxicidades mediadas por anticuerpos para otros productos que contienen PEG (20).

Otro estudio posterior a la pandemia confirmó la presencia de anticuerpos IgG anti-PEG en toda la cohorte, con una gran variabilidad entre individuos, y un 12.5% de ellos presentaba niveles superiores a 1000 AU/mL, lo que podría considerarse un umbral preocupante para reacciones anafilácticas (21).

Se han detectado anticuerpos anti-PEG preexistentes en personas sanas que nunca han sido tratadas con terapias pegiladas (22). Dado que la prueba ELISA anti-PEG no distingue anticuerpos generados por PEG o por polisorbato, por reaccionar de forma cruzada (23), la alta tasa de anticuerpos anti-PEG observada en la población general puede explicarse por la alta exposición a los polisorbatos, presentes en una variedad de productos inyectables ampliamente utilizados, como vacunas antigripales y del papiloma humano, anticuerpos monoclonales, insulinas, corticoides depot, amiodarona, etc. (Tabla 1).

Tabla 1

| Compuesto polietoxilado | Medicamentos   |
|-------------------------|--|
| Polisorbatos            | Anticuerpos monoclonales (Avastim, Erbitux, Humira, Imukin, Lemtrada, Mabthera, Remicade...);<br>Vacunas (Chiromas, Fluarix, Gardasil, Imovax, Prevenar, Shingrix); Insulinas (Lantus); Benefix, Eprex<br>Etopósido, Lantus, NeoRecormon, Neupogen, Refacto, Remicade, Taxotere, Torisel, Trangorex, Trigon... |
| Polisorbatos y PEG      | Adynovi, Depo-Progevera, Jivi, Pegasys, Pegintron, Plegridy, Trevicta, Xeplion   |
| PEG                     | Caelyx, Cimzia, Comirnaty, Neulasta, Oncaspar, Somavert, Sonovue, Spikevax   |
| Cremophor               | Sandimmun, Taxol   |
| Poloxámero              | Hormonas (Norditropin, Omnitrope, Ovitrelle, Sandostatin); Anticuerpos monoclonales (Gazyvaro)   |
| Octoxinol               | Vacunas (Eflueda, Mutagrip, Vaxigrip)  |

La alta prevalencia de anticuerpos anti-PEG ha podido pasar desapercibida porque pueden estar presentes sin manifestaciones clínicas evidentes, y suelen escapar a la detección en pruebas diagnósticas de rutina. Además, al ser anticuerpos policlonales, los resultados ELISA muestran variaciones según las condiciones de ensayo de cada laboratorio (23).

## **5. ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR ANTICUERPOS ANTI-PEG: EL SÍNDROME ANTI-PEG**

Independientemente del antígeno que haya inducido su producción, los anticuerpos anti-PEG tienen la capacidad de interactuar con varios compuestos que comparten cadenas polietoxiladas. Así, en presencia de anticuerpos anti-PEG, una nueva administración de PEG puede desencadenar una reacción anafilactoide bien documentada, mediada por la activación del complemento (3).

Dada la alta prevalencia de estos anticuerpos y la extensa utilización de sustancias inyectables que contienen compuestos polietoxilados, su interacción puede presentarse en varias situaciones y generar diversas reacciones. De hecho, los efectos adversos recogidos en las fichas técnicas de varios medicamentos que contienen polisorbato muestran un patrón de toxicidad que sugiere un mecanismo común subyacente (Tabla 2). Esto permite definir un síndrome que los abarque: el síndrome anti-PEG.

El síndrome anti-PEG se adscribe por tanto a la categoría de reacciones adversas a medicamentos (RAM) como un efecto adverso retardado, ya que aparece tiempo después del primer contacto con los antígenos, tras un posterior contacto con otros compuestos polietoxilados. Esto complica su identificación y hace posible que pase desapercibido, y sus consecuencias puedan atribuirse erróneamente a otras causas.

El mecanismo inmunopatológico del síndrome anti-PEG tiene como eje central la activación del sistema del complemento, desencadenada por la formación de complejos inmunes entre anticuerpos anti-PEG y cadenas químicas polietoxiladas. Como veremos más adelante, estas cadenas pueden estar presentes en compuestos tanto de naturaleza sintética como biológica, por lo que cabe distinguir entre un síndrome anti-PEG sintético y otro biológico.

La activación del complemento puede producirse a través de las tres vías conocidas: clásica, alternativa y de la lectina (24). Como resultado, se liberan anafilotoxinas de forma inmediata (3, 25), desencadenando una cascada inflamatoria que puede provocar daño tisular, activación plaquetaria y formación de trombos. Esto puede llevar a una reacción de hipersensibilidad del tipo pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (Complement Activation-Related Pseudoallergy, CARPA), descrita por Szebeni (3).

Recapitulando, el síndrome anti-PEG agrupa una serie de reacciones inmunológicas adversas, a menudo de carácter retardado, asociadas al uso de formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos polietoxilados. Estas reacciones están mediadas por anticuerpos anti-PEG y cursan con activación del complemento, generando inmunotrombosis.

## **6. SÍNDROME ANTI-PEG SINTÉTICO (POR MEDICAMENTOS)**

En el síndrome anti-PEG sintético, los compuestos polietoxilados presentes en los medicamentos pueden actuar como antígenos sensibilizadores que generan los primeros

anticuerpos, y también como agentes efectores que activan el complemento al unirse con los anticuerpos anti-PEG preexistentes.

### 6.1. Síndrome anti-PEG sintético por polisorbatos

La vacunación antigripal es una de las formas más comunes en que las personas pueden ser expuestas a los polisorbatos. En un estudio en el que los pacientes recibieron la vacuna inactivada contra la gripe con adyuvante MF59C.1 con polisorbato 80, la conclusión es que el aumento de la activación plaquetaria observada después de la vacunación podría aumentar transitoriamente el riesgo de trombosis en pacientes de alto riesgo (26).

En la web de la [AEMPS](#), las fichas técnicas de varios fármacos formulados con polisorbatos como excipientes incluyen diversos efectos adversos de naturaleza trombótica, atribuibles al síndrome anti-PEG (Tabla 2):

Tabla 2

| Medicamentos con polisorbato | Efecto adverso trombótico |                           |                    |                      |       |   |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|-------|---|
|                              | Tromboflebitis            | Trombosis venosa profunda | Embolismo pulmonar | Infarto de miocardio | Ictus | Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) |
| Avastim                      | X                         | X                         | X                  | X                    | X     |   |
| Avonex                       |                           |                           |                    |                      |       | X   |
| Benefix                      | X                         | X                         |                    |                      |       |   |
| Depo-Progevera               | X                         | X                         | X                  |                      |       |   |
| Eprex                        |                           | X                         | X                  | X                    | X     |   |
| Erbitux                      |                           | X                         | X                  | X                    |       |   |
| Etopósido                    |                           |                           |                    | X                    |       |   |
| Humira                       | X                         |                           | X                  | X                    | X     | X   |
| Imukin                       |                           | X                         | X                  | X                    |       |   |
| Lemtrada                     |                           |                           |                    | X                    | X     | X   |
| Mabthera                     |                           |                           |                    | X                    | X     |   |
| NeoRecormon                  |                           | X                         |                    | X                    | X     |   |
| Pegasys                      |                           |                           | X                  | X                    | X     |   |
| Plegridy                     |                           |                           |                    |                      |       | X   |
| Refacto                      | X                         |                           |                    |                      |       |   |
| Remicade                     | X                         |                           |                    | X                    | X     | X   |
| Risperdal Consta             |                           | X                         | X                  |                      | X     |   |
| Roferon                      |                           |                           |                    | X                    | X     |   |
| Simponi                      |                           | X                         |                    |                      |       |   |
| Taxotere                     |                           |                           |                    | X                    |       |   |
| Torisel                      | X                         | X                         |                    |                      |       |   |
| Trangorex                    | X                         |                           |                    |                      |       |   |
| Trevicta                     |                           | X                         |                    |                      |       |   |
| Trigon                       | X                         |                           |                    |                      |       |   |
| Xeplion                      |                           | X                         | X                  |                      |       |   |

Otro efecto adverso con un posible mecanismo trombótico, como la perforación intestinal, aparece también en las fichas de fármacos que contienen polisorbatos: Adcetris, Avastim, Humira, Kevzara, Remicade, Roactemra, Torisel.

Para otras formulaciones que contienen polisorbato, como Cosentyx, Ilumetri, Stelara, Taltz o Tremfya, entre otros, se han notificado en [VigiAccess](#) diversos efectos adversos de naturaleza trombótica que no se incluyen en sus fichas técnicas.

## 6.2. Síndrome anti-PEG sintético por PEG

En el caso de los agentes terapéuticos pegilados, se ha documentado que los anticuerpos anti-PEG circulantes se unen selectivamente a las moléculas de PEG, lo que induce la activación del sistema del complemento y conduce tanto al fenómeno de depuración sanguínea acelerada (ABC) de los fármacos pegilados como también a la aparición de efectos adversos graves a través de reacciones pseudoalérgicas (CARPA) (22).

Las fichas técnicas de varios fármacos pegilados o con PEG como excipiente recogen efectos adversos de naturaleza trombótica, atribuibles al síndrome anti-PEG:

- Caelyx: tromboflebitis, trombosis venosa, embolismo pulmonar.
- Cimzia: tromboflebitis, embolismo pulmonar, ictus.
- Oncaspar: tromboflebitis, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, ictus.
- SonoVue: infarto de miocardio,

Los efectos adversos trombóticos de Pegasys, PegINTRON, Plegridy, Trevicta y Xeplion, pueden deberse tanto a PEG como a polisorbato, pues contienen ambos.

En cuanto a las vacunas basadas en la plataforma de ARNm, cuyas reacciones incluyen embolia pulmonar, trombosis, hemorragia cerebral, infarto de miocardio y trombosis del seno venoso cerebral, las nanopartículas lipídicas pegiladas pueden inducir reacciones anafilactoides patógenas a través de la activación del complemento y la potenciación de la agregación plaquetaria, lo que contribuye a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (27). El mecanismo propuesto de activación del complemento se correlaciona con los niveles de IgG anti-PEG (28).

El riesgo reactogénico de los anticuerpos anti-PEG está ampliamente documentado. Así, las personas que tienen niveles extremos de anticuerpos anti-PEG en su sangre pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas de hipersensibilidad/anafilaxia a las vacunas pegiladas y otros productos inyectables pegilados. Este riesgo podría aumentar aún más debido a la inmunogenicidad anti-PEG de estas vacunas (23).

## 6.3. Síndrome anti-PEG sintético por otros medicamentos polietoxilados

Se han documentado efectos adversos de naturaleza trombótica, atribuibles al síndrome anti-PEG, en las fichas técnicas de varios fármacos con excipientes polietoxilados:

- Microangiopatía trombótica y púrpura trombocitopénica trombótica con Sandimmun inyectable, que contiene aceite de ricino polioxilo (Cremophor). También reacciones anafilactoides con disnea tras la administración intravenosa.

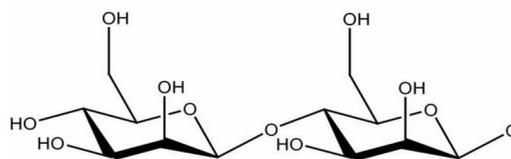
- Tromboflebitis, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar e infarto de miocardio con Taxol, que contiene Cremophor EL.
- Infarto de miocardio con Gazyvaro, que contiene Poloxámero 188.

## 7. SÍNDROME ANTI-PEG BIOLÓGICO (POR GLICOPROTEÍNAS MICROBIANAS)

Las reacciones cruzadas son comunes entre antígenos biológicos, como las proteínas. Sin embargo, dado que las leyes de la química se aplican tanto a sustancias sintéticas como biológicas, existe la posibilidad teórica de una reacción cruzada entre un antígeno no biológico y uno biológico, si comparten ciertas estructuras químicas con epítopos similares o idénticos. Esta es la base del síndrome anti-PEG biológico, en el que los agentes efectores que activan el complemento al unirse con los anticuerpos anti-PEG preexistentes son las estructuras polietoxiladas presentes en la superficie de muchos microorganismos.

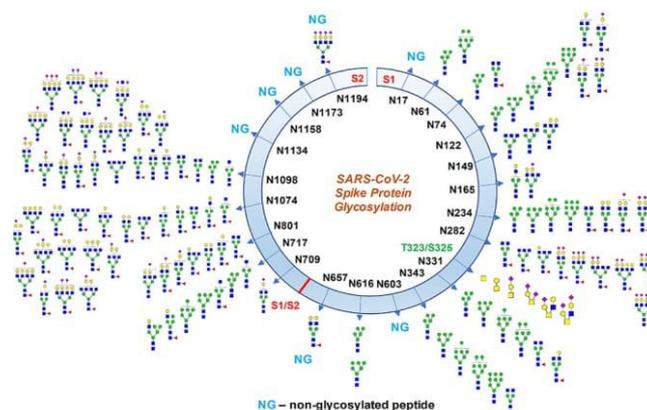
### 7.1. Síndrome anti-PEG biológico por glicoproteínas manosiladas en el COVID-19 grave

Hemos visto que los anticuerpos anti-PEG se generan contra las estructuras repetitivas sintéticas de cadena  $\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$  presentes en la superficie de las micelas de polisorbatos, octilfenoles y nanopartículas pegiladas. Pero un análisis comparativo revela que esas mismas cadenas también se encuentran en polisacáridos naturales como los polímeros de manosa (mananos) presentes en las glicoproteínas de la superficie externa de virus, bacterias y hongos (11):



Oligomanosa

En el caso del SARS-CoV-2, la proteína S contiene en su estructura cadenas de carbohidratos que contienen múltiples grupos de manosa (29), representados en la imagen por círculos verdes:



Esta abundante presencia de grupos de manosa en la proteína S puede permitir su reconocimiento inmunológico en el contexto de una infección (30), haciéndola susceptible a la interacción con anticuerpos anti-PEG previamente generados contra estructuras similares, como las cadenas de PEG y los polisorbatos.

La secuencia de la reacción inmune cruzada puede describirse así:

1. **Exposición inicial a compuestos sintéticos:** El sistema inmune entra en contacto con compuestos polietoxilados sintéticos presentes en medicamentos inyectados.
2. **Reconocimiento como exógenos:** Estas estructuras químicas, similares a las de ciertos microorganismos, son identificadas como extrañas por el sistema inmune.
3. **Generación de anticuerpos anti-PEG:** En respuesta, el sistema inmune produce anticuerpos dirigidos contra estas estructuras polietoxiladas sintéticas.
4. **Contacto posterior con microorganismos reales:** Durante una infección, el cuerpo entra en contacto con microorganismos que presentan estructuras químicas similares a los compuestos sintéticos.
5. **Reacción cruzada:** Los anticuerpos anti-PEG previamente generados contra los compuestos polietoxilados reconocen las estructuras similares en los microorganismos, desencadenando una respuesta inmune contra ellos.
6. **Posible activación inmune patológica:** Esta respuesta cruzada puede provocar inflamación, daño tisular y fenómenos trombóticos.

Frente a componentes antigénicos comunes, el sistema inmune responde de manera similar: tanto los efectos inmunológicos provocados por los polisorbatos como los procesos observados en pacientes con COVID-19 grave comparten la activación del complemento como mecanismo central:

- La activación del complemento desempeña un papel crucial en la génesis del COVID-19 grave a través de la inmunotrombosis. De hecho, la activación de la cascada del complemento se ha asociado con parámetros de daño endotelial y marcadores de necrosis, lo que subraya su papel esencial en la formación de trombos, especialmente en la microcirculación pulmonar (31). Se detecta una deposición exagerada del complemento en varios tejidos, incluidos los pulmones (32).
- Los anticuerpos pueden formar con los virus inmunocomplejos que al depositarse activan el complemento en distintos tejidos, como las vías respiratorias, y activar las cascadas de citoquinas (33).
- La activación está mediada por la vía clásica dependiente de anticuerpos en respuesta a los niveles elevados de complejos inmunes de IgG circulantes y su unión a la proteína C1q. Esto sugiere que las respuestas tempranas de anticuerpos IgG no neutralizantes pueden desempeñar un papel clave en la sobreactivación del complemento en casos graves de COVID-19 (34).

Esas respuestas tempranas observadas en casos graves de COVID-19 son coherentes con la hipótesis de la preexistencia de anticuerpos anti-PEG en el paciente. El proceso inmunitario resultante sería similar a las reacciones tipo CARPA que se desencadenan contra PEGs sintéticos, pero en este caso el desencadenante serían las glicoproteínas virales.

Del mismo modo, la enfermedad pulmonar intersticial observada en casos graves de COVID-19 también se ha reportado como efecto adverso en las fichas de varios fármacos que contienen polisorbato y/o PEG, como **Cimzia, Erbitux, Etopósido, Humira, Imukin, Neulasta, Neupogen, Pegasys, Simponi, Stelara** y **Taxotere**. Ambos efectos pueden atribuirse al síndrome anti-PEG.

El síndrome anti-PEG también puede explicar por qué en personas mayores la vacunación antigripal de 2019, que contenía polisorbato y generaba anticuerpos anti-PEG, pudo convertirse en un factor de riesgo posterior para desarrollar COVID-19 grave (35), (36).

## **7.2. Síndrome anti-PEG biológico por otras patologías virales**

Aparte del COVID-19, la activación del complemento se ha implicado en diversas enfermedades virales, incluidas las infecciones por otros coronavirus y el virus de la gripe. En estas infecciones, la sobreactivación del sistema del complemento puede desencadenar una respuesta inmunitaria desadaptativa, que provoca una tormenta de citocinas, empeoramiento de la enfermedad, y, en última instancia, disfunción celular y orgánica que puede llevar a insuficiencia orgánica múltiple e incluso a la muerte (37).

Dado que muchos de estos virus presentan polímeros de manosa en su superficie, también pueden formar complejos con los anticuerpos anti-PEG, lo que, mediante la activación del complemento, podría generar un cuadro clínico similar al del COVID-19 grave.

Por otro lado, no existen características morfológicas distintivas que permitan diferenciar con certeza el daño alveolar difuso causado por COVID-19 del producido por otras infecciones. Los hallazgos histopatológicos en pacientes infectados por SARS-CoV-2 muestran una superposición significativa, lo que sugiere que existen mecanismos patogénicos comunes (38).

Además, la definición de COVID-19 como el síndrome causado exclusivamente por el SARS-CoV-2 se estableció en los inicios de la pandemia, cuando el conocimiento sobre su inmunopatología era aún limitado, lo que pudo haber llevado a sobrediagnosticar al SARS-CoV-2 como el agente causal en procesos generados por otros microorganismos.

## **8. CONCLUSIONES**

En las últimas décadas, el avance de la biotecnología ha llevado a un uso extensivo de formulaciones farmacéuticas inyectables que contienen compuestos polietoxilados como polisorbatos, PEG, octilfenoles, Poloxámero y Cremophor, los cuales inducen la producción de anticuerpos anti-PEG. Este fenómeno ha provocado una prevalencia considerable de anticuerpos anti-PEG en la población mundial.

Los anticuerpos anti-PEG, debido a su capacidad de unirse a varios ligandos y activar el sistema del complemento, conllevan un riesgo significativo de desencadenar eventos adversos inmuntrombóticos, y de complicaciones graves como en el COVID-19, englobables en una entidad clínica emergente: el síndrome anti-PEG.

Dado que el síndrome anti-PEG se manifiesta de forma diferida, a menudo pasa desapercibido, lo que plantea la posibilidad de que esté implicado en efectos adversos trombóticos como accidentes cerebrovasculares e infartos, frecuentemente atribuidos erróneamente a causas ateroscleróticas.

Asimismo, este síndrome podría estar relacionado con reacciones inmunológicas adversas que presentan síntomas respiratorios, erróneamente asociados únicamente a causas infecciosas, como en los casos de "gripes complicadas".

El reconocimiento del síndrome anti-PEG tiene importantes implicaciones clínicas en el contexto del creciente uso de terapias basadas en ARN, planteando la necesidad de investigar cuántas personas desarrollan anticuerpos contra el PEG, cuánto tiempo persisten estos anticuerpos en circulación y cuáles son sus niveles tras la administración de dichas terapias.

Para la industria farmacéutica y biotecnológica, el síndrome anti-PEG plantea el desafío de desarrollar nuevas estrategias de formulación que minimicen el riesgo de reacciones adversas inmunológicas y garanticen una mayor seguridad en sus productos.

Finalmente, el síndrome anti-PEG podría inaugurar un nuevo enfoque en la comprensión de la inmuntrombosis como una respuesta inmune severa frente a la exposición a productos químicos exógenos, como los compuestos polietoxilados. Su impacto potencial en la salud humana subraya la importancia de una vigilancia estricta y continua en la evaluación de los riesgos asociados a su uso en formulaciones farmacéuticas y biotecnológicas.

## REFERENCIAS

1. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Sep;18(9):666-682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1. Epub 2021 May 6. PMID: 33958774; PMCID: PMC8100938.
2. Ramlall V, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2020;26:1609–1615. doi: 10.1038/s41591-020-1021-2.
3. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol.* 2014 Oct;61(2):163-73. doi: 10.1016/j.molimm.2014.06.038. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25124145.
4. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):311S-337S. doi:10.1378/chest.126.3\_suppl.311S.
5. Scully M et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2202-2211. doi:10.1056/NEJMoa2105385.
6. Nappi E et al. Polyethylene Glycol and Polysorbate 80 Skin Tests in the Context of an Allergic Risk Assessment for Hypersensitivity Reactions to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. *Vaccines (Basel).* 2023 Apr 28;11(5):915. doi: 10.3390/vaccines11050915. PMID: 37243019; PMCID: PMC10222408.
7. Sherman MR et al. Role of the methoxy group in immune responses to mPEG-protein conjugates. *Bioconjug Chem.* 2012;23(3):485-499.

8. Fang JL et al. Flow cytometry analysis of anti-polyethylene glycol antibodies in human plasma. *Toxicol Rep.* 2020 Dec 26;8:148-154. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.12.022. PMID: 33437656; PMCID: PMC7787990.
9. Mouri M et al. Serum polyethylene glycol-specific IgE and IgG in patients with hypersensitivity to COVID-19 mRNA vaccines. *Allergol Int.* 2022 Oct;71(4):512-519. doi: 10.1016/j.alit.2022.05.007. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35718709; PMCID: PMC9167845.
10. Stone CA et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1533-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706272>.
11. Weiszhar Z et al. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. *Eur J Pharm Sci.* 2012 Mar 12;45(4):492-8. doi: 10.1016/j.ejps.2011.09.016. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21963457.
12. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016 Jul;46(7):907-22. doi: 10.1111/cea.12760. PMID: 27196817.
13. Ishida T, Kiwada H. Anti-polyethyleneglycol antibody response to PEGylated substances. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(6):889-91. doi: 10.1248/bpb.b13-00107. PMID: 23727911.
14. Puga I et al. Modulaci3n del cambio de isotipo de las inmunoglobulinas por se1ales del sistema inmunitario innato. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2013. DOI:10.1016/j.semreu.2013.09.003.
15. Lubich C et al. The Mystery of Antibodies Against Polyethylene Glycol (PEG) - What do we Know? *Pharm Res.* 2016 Sep;33(9):2239-49. doi: 10.1007/s11095-016-1961-x. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27271335.
16. Pezeshkpoor B et al. Antidrug antibodies against the polyethylene glycol moiety inhibit the procoagulant activity of therapeutic polyethylene glycolated factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2023 Jun;21(6):1503-1514. doi: 10.1016/j.jtha.2023.03.011. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36934798.
17. Verhoef JJ et al. Potential induction of anti-PEG antibodies and complement activation toward PEGylated therapeutics. *Drug Discov Today.* 2014 Dec;19(12):1945-52. doi: 10.1016/j.drudis.2014.08.015. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25205349.
18. Lim XR et al. Pseudo-anaphylactic reactions to Pfizer BNT162b2 vaccine: Report of 3 cases of anaphylaxis post Pfizer BNT162b2 vaccination. *Vaccines.* 2021;9(9):974.
19. Yang Q et al. Analysis of Pre-existing IgG and IgM Antibodies against Polyethylene Glycol (PEG) in the General Population. *Analytical Chemistry.* 2016 Dec;88(23):11804-11812. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03437.
20. Neun BW, Dobrovolskaia MA. Detection of Pre-Existing Antibodies to Polyethylene Glycol and PEGylated Liposomes in Human Serum. *Methods Mol Biol.* 2024;2789:185-192. doi: 10.1007/978-1-0716-3786-9\_19. PMID: 38507004.
21. Guerrini G et al. Monitoring Anti-PEG Antibodies Level upon Repeated Lipid Nanoparticle-Based COVID-19 Vaccine Administration. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 9;23(16):8838. doi: 10.3390/ijms23168838. PMID: 36012103; PMCID: PMC9408675.
22. Gaballa SA et al. Treatment-induced and Pre-existing Anti-peg Antibodies: Prevalence, Clinical Implications, and Future Perspectives. *J Pharm Sci.* 2024 Mar;113(3):555-578. doi: 10.1016/j.xphs.2023.11.001. Epub 2023 Nov 4. PMID: 37931786.
23. Kozma GT et al. Role of anti-polyethylene glycol (PEG) antibodies in the allergic reactions to PEG-containing Covid-19 vaccines: Evidence for immunogenicity of PEG. *Vaccine.* 2023 Jul 12;41(31):4561-4570. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.06.009. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37330369; PMCID: PMC10239905.
24. Kozma GT et al. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;154-155:163-175. doi: 10.1016/j.addr.2020.07.024. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32745496.
25. Klimek L et al. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: Possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy.* 2021 Nov;76(11):3307-3313. doi: 10.1111/all.14794. Epub 2021 Jun 17. PMID: 33657648; PMCID: PMC8013891.
26. Lanza Gaet al. Inflammation-related effects of adjuvant influenza A vaccination on platelet activation and cardiac autonomic function. *J Intern Med.* 2011 Jan;269(1):118-25. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02285.x. Epub 2010 Oct 22. PMID: 20964738.
27. Montano D. Frequency and Associations of Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines Reported to Pharmacovigilance Systems in the European Union and the United States. *Front Public Health.* 2022 Feb 3;9:756633. doi: 10.3389/fpubh.2021.756633. PMID: 35186864; PMCID: PMC8850379.

28. Shah MM et al. Elucidating allergic reaction mechanisms in response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in adults. *Allergy*. 2024 Sep;79(9):2502-2523. doi: 10.1111/all.16231. Epub 2024 Jul 20. PMID: 39033312; PMCID: PMC11368657.
29. Shajahan A et al. Deducing the N- and O-glycosylation profile of the spike protein of novel coronavirus SARS-CoV-2. *Glycobiology*. 2020;30(12):981-988.
30. Watanabe Y et al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science*. 2020 Jul 17;369(6501):330-333. doi: 10.1126/science.abb9983. Epub 2020 May 4. PMID: 32366695; PMCID: PMC7199903.
31. Meroni PL et al. Complement activation predicts negative outcomes in COVID-19: The experience from Northern Italian patients. *Autoimmun Rev*. 2023;22(1).
32. Magro C et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
33. Pires BG, Calado RT. Hyper-inflammation and complement in COVID-19. *Am J Hematol*. 2023 May;98 Suppl 4:S74-S81. doi: 10.1002/ajh.26746. PMID: 36999459.
34. Castanha PMS et al. Contribution of coronavirus-specific immunoglobulin G responses to complement overactivation in patients with severe coronavirus disease 2019. *J Infect Dis*. 2022;226(5):766-777. doi:10.1093/infdis/jiac091.
35. Gastón JF, Sahún EM, Martínez A. Posible causa de la pandemia: Interferencia inmunológica entre el polisorbato de la vacuna antigripal adyuvada y los coronavirus (Version 30/09/2020). <http://doi.org/10.5281/zenodo.4540603>
36. Giner-Soriano M et al. Outcomes of COVID-19 infection in people previously vaccinated against influenza: population-based cohort study using primary health care electronic records. *JMIR Public Health Surveill*. 2022;8(11):e36712. doi:10.2196/36712.
37. Ostrycharz E, Hukowska-Szematowicz B. New insights into the role of the complement system in human viral diseases. *Biomolecules*. 2022;12:226. doi:10.3390/biom12020226.
38. Konopka KE et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology*. 2020 Oct;77(4):570-578. doi: 10.1111/his.14180. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32542743; PMCID: PMC7323403.