

Hipótesis: Posible interferencia inmunológica entre el Polisorbato 80 de la vacuna antigripal adyuvada y el SARS-CoV-2 como causa de la pandemia por coronavirus

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

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

Partiendo de un análisis epidemiológico de las defunciones por COVID-19 en el Sector Sanitario atendido por el Hospital de Barbastro, y del estudio de la historia farmacoterapéutica de los pacientes afectados, se encontró que el fármaco más común a todos los fallecidos era la vacuna antigripal adyuvada. Esto llevó a plantear la hipótesis de que la vacunación antigripal con la vacuna adyuvada de la campaña 2019-2020 pudiera estar asociada a un mayor riesgo de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años, es decir, a la sospecha de una posible iatrogenia, sospecha que aumentó al acceder a datos de otro sector.

Palabras clave: COVID-19, vacuna gripe adyuvada, Polisorbato 80, polisorbatos, interferencia inmunológica, tormenta de citoquinas.

Hypothesis: Possible immune interference between Polysorbate 80 of the adjuvanted influenza vaccine and SARS-CoV-2 as a cause of coronavirus pandemic

ABSTRACT

Based on an epidemiological analysis of COVID-19 deaths in the Health Sector attended by the Hospital of Barbastro, and the study of the pharmacotherapeutic history of affected patients, it was found that the most common drug to all the deceased was the adjuvanted influenza vaccine. This led to the hypothesis that the influenza vaccination of the 2019-2020 campaign with the adjuvanted influenza vaccine could be associated with an increased risk of deaths by COVID-19 in people over 65 years of age, that is to say, to the suspicion of a possible iatrogenesis, suspicion that increased when accessing data from another sector.

Key words: COVID-19, adjuvanted influenza vaccine, Polysorbate 80, polysorbates, immune interference, cytokine storm.

INTRODUCCIÓN

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.

La vacunación antigripal es una herramienta sanitaria admitida mundialmente. Su efectividad en la prevención de complicaciones como la neumonía, la hospitalización y la mortalidad general en ancianos institucionalizados y con comorbilidades ha sido evaluada por estudios con elevado número de casos, si bien mostrando resultados no consistentes en el grupo de edad avanzada (1).

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, y deben ser objeto del mismo seguimiento que el resto de los medicamentos que hayan recibido los pacientes de un estudio.

Los colectivos más afectados en España por el COVID-19 han sido y siguen siendo los mayores de 65 años, personas con enfermedades crónicas, sanitarios y miembros de los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado. La coincidencia casi total con los colectivos a los que va dirigida la campaña de vacunación antigripal fue un indicio sugerente de una posible correlación, y fue el punto de partida del estudio.

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 estudio 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. Posteriormente, 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 (2), 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:

Región del hospital Vacunados con adyuvada, VA,

Tabla - 1	Vacunados	No vacunados	Total
Vivos	15.477	9.061	24.538
Muertos COVID-19	21	2	23
Total	15.498	9.063	24.561 Total Mayores

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:

Residencia de Ancianos

	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**

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 Región/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** . (Análisis estadístico por PV)

Es decir, los datos dicen 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 (3), incluía a **todas las personas mayores de 65 años** sin ninguna distinción adicional por concurrencia o no de comorbilidades.

Se plantean dos teóricos posibles mecanismos de acción para el mayor riesgo de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años vacunados con la vacuna adyuvada de la gripe en la campaña 2019-2020:

Mecanismo teórico 1: Contaminación microbiológica de la propia vacuna

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.

Mecanismo teórico 2: Agente causal incluido en la composición de la vacuna

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 (4) informa de que contiene los mismos antígenos de superficie de virus de la gripe que la vacuna Chiroflu® (5), que es la que se nos ha administrado a los sanitarios, pero se diferencia en que 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 (6).

El escualeno es un hidrocarburo natural hidrofóbico que es producido por todos los organismos complejos, incluidos los seres humanos, puesto que 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 conocido también como TWEEN-80 y con las siglas E-433. En la lista INCI (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos) se denomina Polysorbate – 80, según ficha de información técnica de Acofarma (7).

Químicamente, los polisorbatos tienen una parte hidrofílica y otra lipofílica, lo que les permite mejorar la solubilidad en agua de moléculas hidrofóbicas, estabilizando las emulsiones gracias a sus propiedades tensioactivas.

Los polisorbatos son muy bien tolerados y no son irritantes para la piel y mucosas por vía tópica, pero la misma ficha de información técnica de Acofarma (7) 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".

Se ha descrito que el Polisorbato 80 no es inerte en el cuerpo, sino que es farmacológica y biológicamente activo (8). Las advertencias respecto a él se repiten en las fichas técnicas de varios medicamentos que lo incluyen, como la amiodarona (9), docetaxel (10) ó etopósido (11).

Los polisorbatos no son exclusivos de las vacunas adyuvadas de la gripe, sino 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, como por ejemplo:

- Vacuna antineumocócica (12), usada en recién nacidos e incluida en los programas de vacunación de mayores en determinadas comunidades autónomas como Navarra (13), Castilla la Mancha (14), La Rioja, Madrid, Castilla-León, Galicia, Asturias y Melilla (15).
- Una vacuna antipapiloma humano (16)
- Insulinas (17,18).
- Antiasmáticos obtenidos por biotecnología (19).

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.

Los polisorbatos aparecen también en la composición de otras vacunas usadas en personas mayores, así como en fármacos dirigidos a pacientes que también se han visto afectados gravemente por el COVID-19, tales como diabéticos y asmáticos.

Ante la sospecha de un posible componente geográfico-social-sanitario susceptible de ser investigado en más profundidad, y como lógica continuación de nuestra obligatoria labor de Farmacovigilancia, nos planteamos la búsqueda de un teórico posible mecanismo de acción que pueda dar explicación a lo observado, basándonos en la posible existencia de una interferencia inmunológica en la infección por SARS-CoV-2 por parte del polisorbato parenteral administrado previamente, con la concurrencia de 3 elementos:

- Exposición previa relativamente reciente del sujeto a la administración de polisorbatos por vía parenteral, ya sea a través de la vacuna antigripal adyuvada o de otros fármacos parenterales que lo contengan (vacuna neumocócica, insulinas, fármacos biológicos...).
- Sujetos con estado inmunológico no 100% eficiente.
- Contacto posterior con una cepa del coronavirus SARS-CoV-2.

Nota: La vacunación antigripal no se pone en cuestión, pues se dispone como alternativa de una vacuna antigripal tetravalente sin polisorbatos indicada en inmunización activa de adultos, incluyendo mujeres embarazadas, niños desde los 6 meses de edad y mayores, ya utilizada en otros países, siendo además la que aparece en primer lugar en la recomendación de composición por parte de la OMS, según el Documento de reflexión sobre la vacuna tetravalente de la SEMERGEN (20).

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbara Michiels, Frans Govaerts, Roy Remmen, Etienne Vermeire, Samuel Coenen. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. (2011). Vaccine. 29. 9159-70. 10.1016/j.vaccine.2011.08.008.
2. 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
3. https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/Pob_Diana_Vac_Antigripal_2019_10_25.pdf/9792828c-643e-979f-da3b-76117aed9d7a?t=1572250350116
4. Ficha Técnica Chiromas®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63566/FT_63566.pdf
5. Ficha Técnica Chiroflu®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62792/FT_62792.pdf
6. Rebecca Helson. Adyuvantes: introducción. Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI). Disponible en: <http://inmunologia.eu/vacunas-y-terapias/adyuvantes-introduccion>
7. Fichas de Información Técnica Acofarma: TWEEN. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/TWEEN80.pdf>
8. Esther A. Coors, Heidi Seybold, Hans F. Merk and Vera Mahler. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:593-599. Disponible en: [https://sci-hub.st/10.1016/S1081-1206\(10\)61024-1](https://sci-hub.st/10.1016/S1081-1206(10)61024-1)
9. Ficha Técnica Trangorex®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54723/54723_ft.pdf
10. https://www.uptodate.com/contents/docetaxel-drug-information?search=polysorbate+80&topicRef=2835&source=see_link
11. <https://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy/abstract/94>
12. Ficha Técnica Prevenar®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09590002/FT_09590002.pdf
13. <https://bon.navarra.es/es/anuncio/-/texto/2019/171/40/>
14. https://socampar.com/archivos/Manuales/2017_12_vacuna%20neumococia%20conjugada%202013_SOCAMPAR%20y%20sociedades.pdf
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609933/pdf/revespquimioter-32-281.pdf>
16. Ficha Técnica Gardasil®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/FT_1151007002.pdf
17. Ficha Técnica Lantus®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00134033/FT_00134033.pdf
18. Ficha Técnica Apidra®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04285001/FT_04285001.pdf
19. Ficha Técnica Xolair®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT_05319008.pdf
20. Documento de reflexión sobre la vacuna tetravalente de la SEMERGEN. Disponible en: <https://www.semergen.es/files/docs/biblioteca/guias/Act%20y%20refl%20vac%20gripe%20tetra.%20Vfinal%20FEB-2019.pdf>