

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 está llevando a cabo a título estrictamente personal por el firmante, y el Hospital de Barbastro como institución no tiene vinculación alguna con él. Los resultados se actualizan periódicamente.

Barbastro, 21/07/2020

OBJETIVO

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.

Posteriormente no se ha encontrado ningún estudio publicado en el que se haya tenido en cuenta como posible factor de riesgo en relación con el COVID-19 la administración de la vacuna antigripal, pese a tratarse de un medicamento más y ser por tanto susceptible de provocar reacciones adversas, y pese a haberse llevado a cabo la campaña de vacunación 2019-2020 en los meses de noviembre y diciembre de 2019, es decir, justo antes de la aparición de los primeros casos de COVID-19.

Durante el estado de alarma declarado ante la pandemia, varios profesionales sanitarios hemos llevado a cabo una actividad extra de investigación para intentar contribuir a su resolución.

Parte de los esfuerzos se han dirigido al seguimiento de tratamientos para los que había falta de evidencia de eficacia contra el COVID-19, como la hidroxicloroquina. Frente a ese enfoque, nuestro esfuerzo se ha encaminado a intentar esclarecer primero las causas de la pandemia por coronavirus, y relegar el estudio de posibles tratamientos a una fase posterior.

La investigación es y ha sido el objetivo prioritario del estudio, y su publicación siempre se ha considerado como algo secundario. Pese a ésto, los documentos de trabajo se han redactado en un formato con apariencia de artículo publicado, para facilitar su seguimiento a otros profesionales sanitarios de distintos ámbitos a los que se han remitido buscando su colaboración y crítica, cosa que se ha conseguido de modo apreciable.

Finalizada la alarma, no se ha conseguido reclutar un significativo número de pacientes que permita un análisis estadístico riguroso, y el trabajo ha quedado editorialmente inconcluso, resultando difícil de publicar bajo los cánones establecidos. No obstante, el trabajo podría tener su valor, y el hallazgo de datos relevantes quizá pudiera servir como base teórica para futuras investigaciones, o bien desvelar errores cometidos. Con ese ánimo se hace público.

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.

Se plantea un posible mecanismo de acción para la hipótesis de la interferencia inmunológica con el POLISORBATO 80 parenteral, y se confronta el grado de concordancia de los datos esperados frente a los observados, llegando a la conclusión de que la hipótesis podría resultar válida, por lo que se decide publicarla.

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

Hypothesis: Possible immune interference between POLYSORBATO 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.

A possible mechanism of action is proposed for the hypothesis of immunological interference with parenteral POLYSORBATE 80, and the degree of concordance of the expected data is compared to those observed, concluding that the hypothesis could be valid, and that is why it is decided to publish it.

Key words: COVID-19, adjuvanted influenza vaccine, POLYSORBATE 80, immunological interference, cytokine storm.

INTRODUCCIÓN

La Farmacovigilancia forma parte de la labor cotidiana del farmacéutico de hospital, que debe estar atento para prevenir y, en su caso, detectar y resolver posibles casos de efectos adversos debidos a medicamentos en los pacientes a los que atiende. Para ello debe frecuentemente recurrir a otros compañeros profesionales tanto sanitarios como no sanitarios, unidos todos en la causa común de la salud de la población.

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 algunos resultados no del todo consistentes (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.

MATERIAL Y MÉTODOS I

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, con el fin de ampliar la muestra, utilizándose como fuente de datos la Historia Clínica Electrónica (HCE). Este estudio continúa y se siguen reclutando datos en nuestro centro.

RESULTADOS I

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%.

El primer dato relevante encontrado es el hecho de que 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, de cada 100 mayores, 63 han sido vacunados, correspondiéndoles la vacuna adyuvada.

El segundo dato relevante obtenido es que de los 23 fallecidos por COVID-19, 21 (el 91 %) tenían registrada la administración de la vacuna adyuvada por parte de Atención Primaria, y de los otros 2 no consta. Es decir, de cada 100 fallecidos por COVID-19, 91 habían sido vacunados con la vacuna adyuvada.

Si la previa vacunación antigripal con la vacuna adyuvada no interfiriera positiva ni negativamente en el pronóstico de los infectados por COVID-19, cabría esperar que ambos porcentajes fueran semejantes.

Pero no es así, sino que según los resultados obtenidos, en el Sector de Barbastro los pacientes que enferman de COVID-19 y tienen puesta la vacuna antigripal adyuvada mueren más que los pacientes con COVID-19 que no se han vacunado de la gripe en la última campaña.

Es decir, según los datos del Sector Barbastro, la vacunación antigripal con la vacuna adyuvada no sólo no habría mejorado el pronóstico de los mayores vacunados con respecto al COVID-19, sino que lo habría empeorado.

CONCLUSIONES I

Los resultados obtenidos nos llevaron a plantear la hipótesis de que la vacunación antigripal de la campaña 2019-2020 con la vacuna adyuvada podría estar asociada a un mayor riesgo de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años, la cual fue difundida tanto por canales internos del centro como externos, destacando la propuesta hecha en la lista de correo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), de realización del mismo estudio en otros hospitales más grandes para ampliar la muestra.

Se recibieron amables respuestas de colaboración por parte de unos pocos hospitales de pequeño tamaño, pero resultó imposible compaginar sus datos con los nuestros, pues o bien no se ceñían exclusivamente a los fallecidos o bien no teníamos acceso al minucioso rastreo de los registros de vacunación que realizamos en nuestra HCE.

Aquí se pudo dar por finalizado el trabajo, pero al ser comunicada la conclusión, el bajo número de casos suponía su inmediato rechazo. Se siguen reclutando casos y el estudio continúa.

MATERIAL Y MÉTODOS II

Se pasó a analizar los fallecidos en el otro Sector de la provincia de Huesca el 05/05/2020, encontrando ciertas dificultades en el acceso al registro de sus vacunaciones en la HCE.

Posteriormente se decidió cambiar la metodología acometiendo el estudio de una residencia de ancianos en la que el número de fallecidos era muy elevado, para poder hacer un nuevo estudio con una muestra superior, y datos concentrados y accesibles desde nuestra intranet. Tras el fin del estado de alarma, en este estudio ya no se actualizan los datos. Se da por concluido.

RESULTADOS II

Se accedió a los datos de una residencia de ancianos que contaba a fecha 08/11/2019 con 94 internos, de los que 25 han fallecido por COVID-19, lo que revela el hallazgo de que han fallecido en ese momento más personas por COVID-19 en esa residencia de ancianos con 94 internos (25 fallecidos) que en nuestro sector sanitario de 111.490 (20 fallecidos en esa fecha), en una proporción 1000 veces superior.

Se solventó la falta de registro en HCE, debida a un problema informático, consiguiendo acceso al registro manual de Atención Primaria de la vacunación en la residencia, con los siguientes resultados:

- De los 80 vacunados con la vacuna adyuvada, habían fallecido 24, el 30%.
- De los 14 no vacunados, 13 continuaban con vida en la actualidad, y había fallecido 1. Es decir, había fallecido el 7%.
- No se observaron diferencias en la distribución de edades de fallecidos y supervivientes.
- Por tanto, la tasa de fallecimiento en los vacunados con la vacuna adyuvada registrados cuadruplicaba en ese momento la de los no vacunados, para una muestra ya de 94 individuos.

CONCLUSIONES II

El análisis de los datos de la residencia estudiada permiten extraer dos conclusiones:

1º Conclusión: el régimen de internamiento en la residencia de ancianos, con el consiguiente mayor riesgo de contagio de coronavirus, no estaría asociado directamente a un mayor riesgo de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años, como pone de manifiesto la elevada supervivencia de internos que carecían del factor de riesgo de haber recibido la vacunación de la gripe (13 de 14).

2ª Conclusión: el mayor factor de riesgo de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años volvía a situarse en el hecho de haber recibido la vacunación de la gripe con la vacuna adyuvada. Esta conclusión es coincidente con la de la primera parte del estudio.

Se observa pues un componente geográfico-social-sanitario susceptible de ser investigado en más profundidad, lo que lleva a buscar un teórico posible mecanismo de acción.

DISCUSIÓN

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 de nuestro centro 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. Por tanto, se descarta una posible contaminación de la propia vacuna con el SARS-CoV-2, hecho esperado.

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 (3) informa de que contiene los mismos antígenos de superficie de virus de la gripe que la vacuna Chiroflu® (4), 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 (5).

El escualeno es un hidrocarburo natural hidrofóbico obtenido originalmente con propósitos comerciales a partir del aceite de hígado de tiburón, pero 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 del adyuvante 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 otras denominaciones, y con las siglas E-433. En la lista INCI (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos) se denomina POLYSORBATE – 80, según indica la ficha de información técnica de Acofarma (6).

Químicamente, el POLISORBATO 80 tiene una parte hidrofílica y otra lipofílica, lo que le permite mejorar la solubilidad en agua de moléculas hidrofóbicas como el escualeno, estabilizando las emulsiones.

La efectividad del POLISORBATO 80 como agente tensioactivo queda confirmada por la importancia de los medicamentos que lo incluyen para posibilitar la administración parenteral de macromoléculas del tamaño y complejidad de los anticuerpos monoclonales (adalimumab, infliximab, tocilizumab, secukinumab...), vacunas, epoetina alfa, anakinra, amiodarona... en solución inyectable, o el acetónido de triamcinolona en suspensión.

El POLISORBATO 80 es muy bien tolerado y no es irritante para la piel y mucosas por vía tópica, pero la misma 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".

Se ha descrito que el POLISORBATO 80 no es inerte en el cuerpo, sino que es farmacológica y biológicamente activo (7).

Las advertencias respecto del POLISORBATO 80 se repiten en varias fichas técnicas, prospectos e información de prescripción de varios medicamentos que lo incluyen:

- Amiodarona (Trangorex®): La ficha técnica alerta de que se han comunicado casos de hepatotoxicidad con amiodarona tras su administración intravenosa que pudieran deberse al disolvente (POLISORBATO 80) que la vehiculiza, en lugar del propio medicamento (8).
- Docetaxel (varios medicamentos): El prospecto en Estados Unidos advierte de que las reacciones infusionales a la quimioterapia sistémica con docetaxel se han atribuido al vehículo, POLISORBATO 80 (9).
- Etopósido (Vepesid®): En modelos animales, se ha demostrado que el POLISORBATO 80 incluido como vehículo de la formulación intravenosa induce la liberación de histamina y provoca reacciones de hipersensibilidad (10).

CONCLUSIÓN FINAL I: HIPÓTESIS SOBRE LA CAUSA DEL COVID-19 INMUNOLÓGICO

Se propone un hipotético mecanismo consistente en una posible interferencia inmunológica, que requiere de la concurrencia de 3 elementos:

- Exposición previa relativamente reciente del sujeto a la administración de POLISORBATO 80 por vía parenteral, ya sea a través de la vacuna antigripal adyuvada o de otros fármacos parenterales que lo contengan.

- Estado inmunológico del sujeto no óptimo: avanzada edad, patologías autoinmunes concomitantes, tratamientos inmunosupresores...
- Contagio posterior con una cepa del coronavirus SARS-CoV-2.

Es decir, por sí mismos, ni el polisorbato ni el coronavirus serían capaces de desencadenar la reacción de hipersensibilidad. La posible interferencia entre la inmunidad adquirida contra el POLISORBATO 80 y la infección por coronavirus se produciría en el momento de la replicación viral en el interior de las células infectadas, y en sujetos con estado inmunológico no 100% eficiente.

CONCLUSIÓN FINAL II: HIPÓTESIS SOBRE LA EXISTENCIA DE DOS TIPOS DE CEPAS DE CORONAVIRUS SEGÚN SU COMPORTAMIENTO INMUNOLÓGICO

Aquí analizamos una nueva variable: Los resultados contradictorios de las pruebas PCR obtenidos para varios pacientes de nuestro centro, con resultados alternativos (+) y (-), parecen sugerir la idea de que podrían coexistir al menos dos tipos de cepas del SARS-CoV-2, un tipo daría la PCR positiva y el otro la daría negativa. Durante el proceso de replicación en la célula infectada, podría producirse una mutación de un tipo a otro tipo de cepa de coronavirus. Se trata de una deducción teórica basada en la observación de la evolución de las pruebas PCR de pacientes afectados con COVID-19.

Determinadas cepas del coronavirus, al replicarse en una célula de la mucosa pulmonar o del epitelio vascular, harían que ésta expresase en su superficie algún antígeno similar al polisorbato, y serían las responsables de la interferencia inmunológica, al confundir a un sistema inmunitario no 100% eficiente, haciéndole utilizar la inmunidad adquirida contra el polisorbato contra las células del individuo en las que se está replicando esa cepa, atacándolas y destruyéndolas considerándolas células extrañas, desencadenándose una reacción de hipersensibilidad grave, el proceso inflamatorio conocido como “tormenta de citoquinas” (11), que es el que en definitiva provocaría el fallecimiento. A estas cepas podríamos denominarlas cepas interferentes.

Sabemos que las complicaciones clínicas de esa reacción de hipersensibilidad pueden manifestarse como un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), coagulación vascular diseminada, pancreatitis aguda (12)..., según las células en las que se hallen replicándose los coronavirus, que son atacadas por la reacción autoinmune del paciente, con las gravísimas consecuencias conocidas.

Otras cepas, por el contrario, no tendrían ese efecto antigénico, y no producirían interferencia inmunológica, y podríamos denominarlas cepas no interferentes. Esto explicaría el hecho de que haya ciertos individuos con un sistema inmunitario no 100% eficiente y a los que en noviembre-diciembre de 2019 se les administró POLISORBATO 80 por vía parenteral como parte de la vacuna adyuvada, que sólo sufran el síndrome infeccioso inicial de carácter leve debido al SARS-CoV-2, y no el síndrome inmunológico grave. Estos individuos generarían normalmente anticuerpos contra esas cepas de coronavirus no interferentes.

Pero en estos últimos individuos, podría darse el caso de que antes de la eliminación definitiva de todos los coronavirus, en un proceso de replicación surgiese por mutación una cepa interfiriente, dando lugar a la interferencia inmunológica descrita, y a una “tormenta de citoquinas tardía”.

No existe bibliografía que respalde ninguna de estas hipótesis, puesto que se trata de planteamientos teóricos basados en nuestra observación durante la práctica asistencial.

CONCLUSIÓN FINAL III: HIPÓTESIS SOBRE TEÓRICOS POSIBLES TRATAMIENTOS EN CASO DE QUE LA CAUSA DEL COVID-19 INMUNOLÓGICO FUERA LA INTERFERENCIA INMUNOLÓGICA CON EL POLISORBATO-80

Como lógica consecuencia de la anterior conclusión, si la investigación nos ha llevado tan lejos, ¿por qué detenerse? Dado que el enfoque del estudio es fundamentalmente farmacéutico y teórico, se nos plantea la oportunidad de abordar, ahora sí, el tratamiento de la fase inmunológica del COVID-19 para el caso de que la hipótesis de la interferencia inmunológica pudiese resultar cierta.

Si la hipotética interferencia inmunológica planteada teóricamente estuviera mediada por anticuerpos anti-POLISORBATO-80 que estuvieran siendo utilizados “erróneamente” contra las células propias en las que se estuviera replicando el coronavirus en la fase inmunológica grave del COVID-19, una forma teórica cuando menos “audaz” de reconducir dichos anticuerpos sería poner a su alcance a su verdadero objetivo: el POLISORBATO-80. ¿Cómo? Pues administrándolo en ese momento por vía parenteral, por ejemplo, readministrando la vacuna de la gripe adyuvada.

Para esta medida tampoco hay bibliografía, pues se trata de un mero planteamiento teórico.

Ahora bien, para otros tratamientos la bibliografía es amplia y contradictoria, y por eso nos centramos en los resultados asistenciales en nuestro centro, y la percepción subjetiva de que 2 fármacos podrían haber resultado eficaces: tocilizumab y anakinra.

Se da la circunstancia de que los dos fármacos, ya han sido citados en este artículo por contener en su composición POLISORBATO-80, lo que nos lleva al planteamiento teórico de la última hipótesis de este trabajo: “podría ser el POLISORBATO-80 contenido en estos fármacos como excipiente el verdadero agente farmacológicamente activo contra la “tormenta de citoquinas”, al reconducir a los anticuerpos-ANTIPOLISORBATO-80 a actuar contra él, liberando a las células del paciente del ataque masivo de dichos anticuerpos, y frenando así el proceso autoinmune?”.

Tampoco hay bibliografía para este último punto, nuevamente meramente teórico.

CONCLUSIÓN FINAL IV: EXPLICACIÓN GEOGRÁFICA

Desde otro punto de vista totalmente diferente a los anteriores, la hipótesis explicaría teóricamente hechos observados en la pandemia, tales como los siguientes:

- Diferencias geográficas en cuanto a casos de COVID-19 a nivel mundial, focalizándose inicialmente en el hemisferio norte (Europa, Estados Unidos, Méjico...), donde se llevó a cabo la vacunación antigripal previa al invierno, mientras en el hemisferio sur era otoño (13).
- Aparición tardía del COVID-19 en Brasil, donde la campaña de vacunación antigripal se inició el 23 de marzo de 2020 (14), y ha venido seguida de un incremento exponencial del número de afectados (15).
- Diferencias geográficas en cuanto a casos de COVID-19 a nivel europeo, donde existen tasas de vacunación antigripal en mayores de 65 años muy bajas en países de Europa del Este, tales como Estonia, que no alcanza ni el 5%, frente a España, Reino Unido, Francia o

Italia, con tasas del 50-60% (16). También existen diferencias en cuanto al acceso a las vacunas y el tipo de vacunas utilizadas. Así, en Estonia, la vacuna antigripal es de pago (17).

- Diferencias geográficas y sociales a nivel nacional, con mayores tasas en residencias y zonas rurales envejecidas, donde la tasa de vacunación es más elevada que en residentes en el domicilio propio y zonas urbanas. Aragón sería un caso emblemático de afectación rural y de residencias, con una casuística superior a la que por su escasa densidad de población le correspondería (18), (19).

RESUMEN FINAL

Este estudio teórico aporta:

1. Un teórico posible mecanismo inmunológico para explicar que los pacientes que enferman de COVID-19 y tienen puesta la vacuna antigripal adyuvada mueran más que los pacientes con COVID-19 que no se han vacunado de la gripe en la última campaña, centrado en un excipiente para el que hay descritas reacciones adversas inmunológicas.
2. Una explicación teórica a los resultados contradictorios de las pruebas PCR obtenidos a lo largo de la evolución de los pacientes COVID.
3. Una explicación teórica a los resultados positivos obtenidos con fármacos parenterales en cuya composición entra el POLISORBATO-80 (tocilizumab y anakinra).
4. Una explicación teórica para las diferencias geográficas que se observan en los mapas de distribución de la pandemia.

La vacunación antigripal no se pone en ningún momento en cuestión, pues se dispone como alternativa de una vacuna antigripal tetravalente sin POLISORBATO-80 indicada en inmunización activa de adultos, incluyendo mujeres embarazadas, y niños desde los 6 meses de edad y mayores, 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. 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. 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)
8. Ficha Técnica Trangorex®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54723/54723_ft.pdf
9. https://www.uptodate.com/contents/docetaxel-drug-information?search=polysorbate+80&topicRef=2835&source=see_link
10. <https://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy/abstract/94>
11. Información sobre COVID-19. Sociedad Española de Inmunología. Disponible en: <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1521.pdf>
12. Aloysius MM, Thatti A, Gupta A, Sharma N, Bansal P, Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis [published online ahead of print, 2020 May 8]. *Pancreatol.* 2020;S1424-3903(20)30154-X. doi:10.1016/j.pan.2020.05.003. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207100/pdf/main.pdf>
13. RTVE. Mapa mundial del coronavirus. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20200614/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
14. Infobae: <https://www.infobae.com/america/america-latina/2020/02/28/brasil-adelanto-su-campana-de-vacunacion-contr-la-gripe-por-el-coronavirus/>
15. Infobae: <https://www.infobae.com/america/america-latina/2020/06/10/brasil-reporto-1300-nuevas-muertes-por-coronavirus-y-el-total-roza-las-40000/>
16. <https://elordenmundial.com/mapas/vacunacion-gripe-en-europa/>
17. <https://www.vaktsineeri.ee/et/taiskasvanutele-vaktsineermine>
18. <https://www.heraldo.es/noticias/aragon/2020/06/11/aragon-coronavirus-un-total-de-19-residencias-mantienen-casos-de-la-covid-19-en-aragon-1379967.html>
19. Boletín Epidemiológico Semanal de Aragón. Información de Salud Pública para profesionales sanitarios. ISSN 1988-8406. Semana 23/2020 (01/06/2020 al 07/06/2020). Disponible en: <https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/BOLETIN+ARAGON+232020.pdf/dd19a8fb-e356-036c-9783-086957d6d3bf?t=1591876677118>
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>