

Posible causa de la pandemia: Interferencia inmunológica entre el polisorbato de la vacuna antigripal adyuvada y los 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 e inmunológicos conocidos, se plantea la hipótesis de que la mayor tasa de fallecimientos por COVID-19 podría ser consecuencia de un efecto secundario de los polisorbatos parenterales.

Palabras clave: vacuna gripe adyuvada, interferencia inmunológica, polisorbatos, COVID-19, 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 a known toxic and immunological history, are in the composition of this vaccine, it is hypothesized that the higher death rate from COVID-19 could be the consequence of an secondary effect of parenteral polysorbates.

Key words: adjuvanted influenza vaccine, immune interference, polysorbates, COVID-19, 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 del COVID-19 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 secundarios, 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	$21 / 15\ 498 = \mathbf{0.00\ 136}$	$2 / 9063 = \mathbf{0.00\ 022}$
Residencia 1	$24 / 80 = \mathbf{0.30\ 000}$	$1 / 14 = \mathbf{0.07\ 100}$

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 coronavirus.

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".

También, 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 (7).

En cuanto a su inmunogenicidad, se han publicado trabajos que involucran a los polisorbatos en reacciones de hipersensibilidad (8) y anafilactoides (9).

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 (10), usada en recién nacidos e incluida en los programas de vacunación de mayores en determinadas comunidades autónomas como Navarra (11), Castilla la Mancha (12), La Rioja, Madrid, Castilla-León, Galicia, Asturias y Melilla (13).
- Insulinas (14,15).
- Antiasmáticos obtenidos por biotecnología (16).

De ahí el plantear la búsqueda de un teórico posible mecanismo de acción inmunológico 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.

El mecanismo por el que una sustancia química sintética interfiriera en la actividad de un virus podríamos denominarlo “interferencia inmunológica”, y tendría como base la existencia de una semejanza entre la estructura química de los polisorbatos (o una parte de ella) y algún componente estructural del coronavirus.

Por otra parte, 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 a un nuevo coronavirus.
- 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 interferencia de los polisorbatos.

Así, si el llamado SARS-CoV-2 ya se detectó en Barcelona en marzo de 2019 (17), 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 (18). Según nuestra teoría, todos podrían tener un componente inmunológico 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”.

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 e inmunológicos conocidos.

Buena parte de los fallecimientos por COVID-19 podrían ser consecuencia de una previa interferencia inmunológica del polisorbato administrado parenteralmente.

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. Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE. Lessons from the E-Ferol tragedy. *Pediatrics*. 1986;78(3):503-506.
8. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, 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>
9. Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Dec;95(6):593-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61024-1. PMID: 16400901.
10. Ficha Técnica Prevenar®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09590002/FT_09590002.pdf
11. <https://bon.navarra.es/es/anuncio/-/texto/2019/171/40/>
12. https://socampar.com/archivos/Manuales/2017_12_vacuna%20neumococia%20conjugada%2013_SOCAMPAR%20y%20sociedades.pdf
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609933/pdf/revespquimioter-32-281.pdf>
14. Ficha Técnica Lantus®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00134033/FT_00134033.pdf
15. Ficha Técnica Apidra®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04285001/FT_04285001.pdf
16. Ficha Técnica Xolair®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/05319008/FT_05319008.pdf
17. https://www.abc.es/espana/catalunya/barcelona/abci-detectan-sars-cov-2-aguas-residuales-barcelona-antes-pandemia-202006261304_noticia.html?fbclid=IwAR12fMZsaq1cTPIPVVV79CiUpMjett7EQMdkuiq76ZPgqIX3uUnIEv4ED1c
18. 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.