

## **Buscando el nexo entre COVID, vacunas y trombosis: anticuerpos anti-PEG**

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

### **RESUMEN**

Se postula un mecanismo explicativo de los trastornos trombóticos detectados tras la administración de la vacuna COVID AZD1222 con vectores de adenovirus recombinantes:

“La activación plaquetaria por parte de los adenovirus, mediada por anticuerpos anti-PEG generados por los propios polisorbatos incluidos en la vacuna, o bien generados en una administración previa de polisorbatos o PEG al individuo vacunado”.

Se trata de una interferencia inmunológica cuya base bioquímica es la similitud química entre los polisorbatos y PEG con las estructuras repetitivas de la superficie de los virus, lo cual provoca reacciones cruzadas entre los anticuerpos anti-PEG y los virus.

Este mismo mecanismo podría regir en la coagulación intravascular diseminada (CID) observada en los casos graves de COVID-19, debida a la proteína espiga de los coronavirus.

**Palabras clave:** COVID-19, polisorbatos, polietilenglicoles (PEG), anticuerpos anti-PEG, plaquetas, trombosis, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID), adenovirus, coronavirus, interferencia inmunológica.

## **Looking for the nexus between COVID, vaccines and thrombosis: anti-PEG antibodies**

### **SUMMARY**

An explanatory mechanism for the thrombotic disorders detected after the administration of the COVID AZD1222 vaccine with recombinant adenovirus vectors is postulated:

"Platelet activation by adenoviruses, mediated by anti-PEG antibodies generated by the polysorbates themselves included in the vaccine, or generated in a previous administration of polysorbates or PEG to the vaccinated individual".

It is an immune interference whose biochemical basis is the chemical similarity between polysorbates and PEG with the repetitive structures on the surface of viruses, which causes cross-reactions between anti-PEG antibodies and viruses.

This same mechanism could govern the disseminated intravascular coagulation (DIC) observed in severe cases of COVID-19, due to the spike protein of coronaviruses.

**Key words:** COVID-19, polysorbates, polyethylene glycols (PEG), anti-PEG antibodies, platelets, thrombosis, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation (DIC), adenovirus, coronavirus, immune interference.

## **INTRODUCCIÓN**

Las alteraciones en la coagulación aparecen en la teoría que postula el desarrollo de una coagulopatía de consumo en el COVID-19 (1), así como en los eventos trombóticos y la trombocitopenia observados tras la administración de la vacuna anti-COVID AZD1222 vectorizada con adenovirus (2).

La posible interferencia inmunológica entre los polisorbatos y los coronavirus ya se ha planteado en trabajos previos como mecanismo explicativo del COVID-19 grave, ligándola a los anticuerpos anti-PEG y su efecto favorecedor de la endocitosis de los coronavirus (3).

En este trabajo se analiza la posible interferencia entre los polisorbatos y los adenovirus.

## **TROMBOCITOPENIA YATRÓGENA: ANTECEDENTES**

La trombocitopenia es un efecto adverso descrito para varios medicamentos que contienen polisorbato en su composición, como vacunas antigripales, Infliximab, Rituximab, Adalimumab, si bien su mecanismo permanece sin aclarar.

En el caso de la vacuna antigripal, el efecto adverso se cataloga en su ficha técnica como poco frecuente, con una tasa de aparición de entre 1/1000 y 1/100 (4). Es decir, para una población anual vacunada de unos 6 millones de personas en España, esto supondría la aparición de entre 6.000 y 60.000 trombocitopenias.

## **COMPOSICIÓN DE LA VACUNA AZD1222**

Además del adenovirus de chimpancé que codifica para la glicoproteína de la espícula de SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S), la vacuna contiene en su composición L-histidina, hidrocloreto de L-histidina monohidrato, cloruro de magnesio hexahidrato, polisorbato 80 (E 433), etanol, sacarosa, cloruro de sodio, edetato disódico (dihidrato) y agua para preparaciones inyectables (5).

## **HIPÓTESIS DE LA COAGULOPATÍA POR INTERFERENCIA INMUNOLÓGICA**

Polisorbatos y PEG están estructuralmente muy relacionados e inducen los mismos anticuerpos anti-PEG contra su cadena principal, formada por grupos repetitivos de naturaleza poliéter. El sistema inmune reacciona frente a estas sustancias de forma semejante a como lo hace frente a los virus, generándose los anticuerpos anti-PEG por la vía independiente de células T (3).

Al igual que otros virus, los coronavirus y adenovirus presentan estructuras químicas repetitivas en su superficie: las proteínas espiga en el caso de los coronavirus, y las proteínas hexón en los adenovirus, de geometría icosaédrica. Esas estructuras repetitivas pueden ser reconocidas por los anticuerpos anti-PEG.

Tras la inyección intramuscular de la vacuna AZD1222, los adenovirus y el resto de los componentes de la vacuna llegarán al torrente sanguíneo y se diseminarán por el organismo hasta llegar a pequeños vasos y capilares, contactando tanto con las células del endotelio vascular como con las células sanguíneas, como eritrocitos y plaquetas.

Los virus pueden interactuar directamente con una gran cantidad de receptores de superficie de las plaquetas. Así, los adenovirus pueden unirse a las plaquetas a través de los receptores GPIIb/III (6), y preactivarlas (2).

Por sí solos, los anticuerpos anti-PEG generados no atacan ni se unen a tejidos humanos (7), pero la formación de complejos inmunes por reacción cruzada con los adenovirus inyectados y su unión a las plaquetas circulantes a través del fragmento Fc del receptor de IgG IIb (FcγRIIA), puede provocar la activación plaquetaria (6) e iniciar una coagulación en capilares y pequeños vasos, con el consiguiente riesgo de eventos trombóticos.

Por otra parte, las plaquetas también son capaces de unirse a los coronavirus a través de los receptores tipo Toll TLR7 y TLR9 (6), y por los tipo C-lectina DC-SIGN (8). Por tanto, el mismo mecanismo de reacción cruzada podría estar presente en la coagulación intravascular diseminada observada en el COVID grave, y ser la causa de una tormenta de citoquinas posterior, y no su consecuencia, ya que los trastornos de la coagulación y las tormentas de citoquinas se retroalimentan (1).

## CONCLUSIONES

Los procesos trombóticos tras las “vacunas COVID” y la coagulación intravascular diseminada del COVID-19 pueden deberse a reacciones cruzadas de anticuerpos anti-PEG con adenovirus y coronavirus presentes en el torrente sanguíneo, que dan como resultado la activación plaquetaria.

El origen de esos anticuerpos anti-PEG está en el contacto con PEG o polisorbatos, fundamentalmente a través de la administración de fármacos que los incluyen en su composición, como vacunas antigripales y anti-COVID, entre otros.

Dado que la unión de los receptores tipo C-lectina con los coronavirus tiene lugar por la proteína espiga (9), la estrategia de las vacunas COVID que promueve la síntesis endógena de la proteína espiga puede implicar graves efectos adversos coagulatorios, que ya estarían siendo observados.

Del mismo modo, los vectores de adenovirus aumentarían el riesgo de coagulopatía, siendo su uso más contraproducente de lo ya avisado recientemente (10).

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, Covid-19 (actualización del 15 de enero de 2021).
2. Greinacher TT et al. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination, 28 March 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>]
3. Gastón JF, Sahún EM. Anticuerpos anti-PEG: el "caballo de Troya" que explica el COVID-19 (Version 2021 ESP-01). <http://doi.org/10.5281/zenodo.4568953>.
4. Ficha Técnica Chiomas®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63566/FT\\_63566.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63566/FT_63566.pdf)
5. Ficha Técnica Vaxzevria®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211529001/FT\\_1211529001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211529001/FT_1211529001.pdf)
6. Maouia A, Rebetz J, Kapur R, Semple JW. The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfusion Medicine Reviews*. 2020 Oct;34(4):209-220. DOI: 10.1016/j.tmr.2020.09.005.
7. 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.
8. Chaipan C et al. DC-SIGN and CLEC-2 mediate human immunodeficiency virus type 1 capture by platelets. *J Virol*. 2006 Sep;80(18):8951-60. doi: 10.1128/JVI.00136-06. PMID: 16940507; PMCID: PMC1563896.
9. Amraie R et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and endothelial cells. *bioRxiv* 2020.06.22.165803; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165803>
10. Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C, Corey L. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale. *Lancet*. 2020 Oct 31;396(10260):e68-e69. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32156-5. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091364; PMCID: PMC7571904.