

# **Teoría de la interferencia inmunológica entre los polisorbatos parenterales y el SARS-CoV-2. Papel de las C-lectinas**

Juan F. Gastón Añaños, Elisa M.<sup>a</sup> Sahún García, Ana Martínez Giménez

## **RESUMEN**

El COVID-19 grave podría ser consecuencia de un efecto adverso del polisorbato incluido como excipiente en la vacuna antigripal adyuvada, entre otros medicamentos, al interferir éste con la inmunidad humana innata frente a los virus.

Por su frecuencia de aparición, el efecto adverso se situaría entre raro y poco frecuente, pero su repercusión a escala mundial se vería multiplicada por la falta de prudencia en las políticas sanitarias de registro de medicamentos que incluyen en su composición excipientes de conocida toxicidad y dirigidos a un uso masivo.

Los individuos que enferman por COVID-19 y han recibido previamente polisorbato por vía parenteral, fallecen más por COVID-19 que los que no lo han recibido.

Las C-lectinas del endotelio vascular intervienen en la inmunidad innata frente a virus nuevos, uniéndose a ellos por su afinidad a los carbohidratos de la envoltura viral, como primer paso para su posterior eliminación.

Los polisorbatos administrados por vía parenteral pueden alterar significativamente las C-lectinas de las membranas de los vasos de determinados individuos, interfiriendo en su normal funcionamiento.

En esos individuos, ante la llegada del SARS-CoV-2, esas C-lectinas alteradas por el polisorbato pueden fallar en su fijación del nuevo coronavirus, que puede ver facilitada su entrada en las células vasculares y replicarse en ellas, provocando el COVID-19 grave.

**Palabras clave:** interferencia inmunológica, polisorbatos, Polisorbato 80, SARS-CoV-2, COVID-19, C-lectinas, lectinas tipo C, CD209L, L-SIGN, glicoproteína espiga, S1, Spike.

## **Theory of immune interference between parenteral polysorbates and SARS-CoV-2. Role of C-lectins**

### **SUMMARY**

Severe COVID-19 could be the consequence of an adverse effect of the polysorbate included as an excipient in the adjuvanted influenza vaccine, among other drugs, by interfering with innate human immunity against viruses.

Due to its frequency of appearance, the adverse effect would be between rare and infrequent,

but its repercussion on a global scale would be multiplied by the lack of prudence in the health policies of registration of drugs that include in their composition excipients of known toxicity and targeted to massive use.

Individuals who become ill with COVID-19 and have previously received parenteral polysorbate die more from COVID-19 than those who have not.

The C-lectins of the vascular endothelium intervene in the innate immunity against new viruses, joining them by their affinity to the carbohydrates of the viral envelope, as a first step for their subsequent elimination.

Polysorbates administered parenterally can significantly alter the C-lectins of the membranes of the vessels of certain individuals, interfering with their normal functioning.

In these individuals, before the arrival of SARS-CoV-2, those C-lectins altered by the polysorbate may fail in their fixation of the new coronavirus, which may see its entry into vascular cells and replicate in them, causing COVID-19 serious.

**Key words:** immune interference, polysorbates, Polysorbate 80, SARS-CoV-2, COVID-19, C-lectins, CD209L, L-SIGN, Spike glycoprotein, S1.

## **INTRODUCCIÓN: REACCIONES ADVERSAS DE LOS POLISORBATOS**

¿Por qué la gravedad del COVID-19 varía 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?

¿Y si coexistieran dos COVID-19 diferentes: uno leve infeccioso y otro grave de carácter inmunológico, la tormenta de citoquinas, que en algunos individuos seguiría al primero?

Estas dudas llevaron a nuestro equipo a centrarnos exclusivamente en los fallecidos por COVID-19 en nuestro entorno en un primer estudio, cuya conclusión fue la posible existencia de un factor de riesgo diferencial para contraer la enfermedad grave y fallecer: haber recibido una inyección previa de polisorbatos, sustancias presentes en las vacunas adyuvadas de la gripe usadas en mayores de 65 años y ausentes en las no adyuvadas administradas a sanitarios y jóvenes (1).

Los polisorbatos están presentes también en otras vacunas (neumococo, papiloma), insulinas, antiasmáticos como el omalizumab, y otros fármacos biológicos y antineoplásicos, según datos disponibles en el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (<https://cima.aemps.es>).

¿Hay razones que justifiquen la sospecha en ese producto químico? Sí.

Su ficha técnica informaba 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" (2).

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 (3).

Es sabido que las propiedades tensioactivas de los polisorbatos pueden afectar a la estructura y función de las bicapas de fosfolípidos de las membranas celulares (4,5), siendo su efecto no la destrucción de la membrana, sino la reordenación de su estructura (6).

¿Cómo encaja ese perfil de reacciones adversas de los polisorbatos con el COVID-19?

## **PATOGENIA DEL COVID-19**

En nuestro entorno, los síntomas más comunes del COVID-19 grave han sido disnea y tos, y las analíticas mostraban niveles normales de basófilos, elevados de neutrófilos y bajos de linfocitos, así como incremento de IL-6 y del dímero-D...

Ahora bien, ¿de qué fallecen los pacientes? Hay que acudir a la única fuente fiable: las autopsias, y donde se han hecho muestran una grave afectación endotelial, trombosis vascular con micro-angiopatía y oclusión de capilares alveolares y angiogénesis, subrayando la importancia crítica del sistema vascular en la patogénesis del COVID-19 grave (7).

Es decir, la causa de la muerte está en los vasos sanguíneos, zona afectada por el polisorbato.

## **DEFENSA INNATA CONTRA LOS VIRUS: LAS C-LECTINAS**

El sistema inmunitario innato proporciona la primera línea de defensa frente a los nuevos virus, previniendo la infección y llegando en algunos casos a su eliminación. Además, macrófagos, células dendríticas y otros componentes celulares de la respuesta innata actúan como células presentadoras de antígenos (APC) para los anticuerpos, para lo que expresan en su superficie un extenso repertorio de receptores de reconocimiento de patrones (PRR).

Entre estos receptores destaca el papel fundamental de las C-lectinas, proteínas de membrana que reconocen específicamente ligandos con carbohidratos con alto contenido en manosa, y que exhiben potentes propiedades antivirales a través de su unión directa a los glucanos de la envoltura viral, evitando su entrada en las células (8,9).

## **LA INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2**

El SARS-CoV-2 contiene la glicoproteína espiga S1 (Spike), que sobresale de la superficie viral y promueve la entrada en las células, y es el principal objetivo de los anticuerpos (10).

Un estudio reciente revela que la S1 puede mediar su entrada en las células humanas al interactuar a través de su dominio de unión al receptor (RBD) con las C-lectinas CD209L (L-

SIGN) y CD209 (DC-SIGN), y que la lectina CD209L se expresa altamente en células humanas relevantes para el COVID-19, tales como las células epiteliales de tipo II de los alvéolos del pulmón, células epiteliales proximales renales y células endoteliales de vasos sanguíneos pequeños y medios (8), mientras que la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) se expresa en niveles muy bajos o nulos en esas mismas células epiteliales pulmonares, perdiendo peso como posible puerta de entrada para el coronavirus (11).

Por tanto, ante la pregunta inicial: ¿por qué unos individuos permanecen asintomáticos y otros fallecen? Con estos nuevos datos cabe una respuesta: porque en los primeros ha funcionado la inmunidad innata de las C-lectinas, y en los segundos, al tenerlas afectadas, no.

## CONCLUSIÓN

**Buena parte de los fallecimientos por COVID-19 podrían ser consecuencia de una previa interferencia tóxico-inmunológico-vírica del polisorbato administrado parenteralmente con el normal funcionamiento de las C-lectinas CD209L/L-SIGN de las membranas de las células endoteliales vasculares, que a través de su unión con la glicoproteína espiga S1 (Spike) del SARS-CoV-2 constituirían la principal puerta de entrada del coronavirus para su posterior replicación, mientras que en los individuos no afectados, dichas C-lectinas se unen eficientemente a los coronavirus para eliminarlos.**

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 al coronavirus SARS-CoV-2.
- 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 inmunológico más 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 pone al descubierto es que lo que entendíamos como “gripe complicada” no era tal, sino un proceso inmunológico independiente de la gripe.

¿Podría haberse dado ese proceso inmunológico con anterioridad? Sí.

Neumonías graves de inviernos pasados, en lugar de tratarse de complicaciones de la gripe infecciosa de turno, como se creía, podrían haber sido entidades clínicas independientes desencadenadas por coronavirus circulantes, que en esos pacientes encontraron la puerta abierta para penetrar en las células epiteliales de los alvéolos pulmonares, provocando allí tormentas de citoquinas, pero que no se identificaban como tal porque se solapaban con el proceso gripal simultáneo.

Es decir, la gripe enmascaraba la reacción inmunológica de los coronavirus subsiguiente a la acción tóxica de los polisorbatos, es decir, la “interferencia tóxico-inmunológico-vírica”.

Así, si el SARS-CoV-2 ya se detectó en Barcelona en marzo de 2019 (12), no se puede 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 (13). Según nuestra teoría, todos podrían tener un componente tóxico-inmunológico-vírico 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, vacunados con la del papiloma, determinados diabéticos insulín 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”.

En cuanto a las PCRs y otras pruebas diagnósticas practicadas, su valor respecto al COVID-19 grave habría sido nulo, pues el factor clave no sería la presencia del virus, sino la afectación de las C-lectinas vasculares, cosa que todas esas pruebas, evidentemente, no miden.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gastón JF, Martínez A, Sahún EM. 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 | Hypothesis: Possible immune interference between Polysorbate 80 of the adjuvanted influenza vaccine and SARS-CoV-2 as a cause of coronavirus pandemic (Version 31/08/2020). <http://doi.org/10.5281/zenodo.4009604>.
2. Ficha de Información Técnica Acofarma: TWEEN. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/TWEEN80.pdf>
3. Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE. Lessons from the E-Ferol tragedy. *Pediatrics*. 1986;78(3):503-506.
4. McKean D, Pesce A. (1985). Determination of Polysorbate in Ascites Fluid from a Premature Infant. *Journal of analytical toxicology*. 9. 174-6. 10.1093/jat/9.4.174.
5. Moore J. Final Report on the Safety Assessment of Polysorbates 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, and 85. (1984). *Journal of the American College of Toxicology*, 3(5), 1–82. <https://doi.org/10.3109/10915818409021272>
6. Zaslavsky BY et al. Action of surface-active substances on biological membranes. II. Hemolytic activity of nonionic surfactants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, Volume 507, Issue 1, 1978, Pages 1-7, ISSN 0005-2736. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(78\)90368-1](https://doi.org/10.1016/0005-2736(78)90368-1).
7. Ackermann M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine* (2020). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>
8. 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. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165803>
9. Domínguez-Soto A. Tesis: Regulación de la expresión y función de las lectinas mieloides DC-SIGN y LSECtin. <http://hdl.handle.net/10261/164039>

10. A.C. Walls, Y.J. Park, M.A. Tortorici, A. Wall, A.T. McGuire, D. Veesler: Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181 (e6) (2020), pp. 281-292, [10.1016/j.cell.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058)
11. Hikmet F et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. bioRxiv 2020.03.31.016048; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.016048> Now published in *Molecular Systems Biology* doi: 10.15252/msb.20209610
12. [https://www.abc.es/espana/catalunya/barcelona/abci-detectan-sars-cov-2-aguas-residuales-barcelona-antes-pandemia-202006261304\\_noticia.html?fbclid=IwAR12fMZsaq1cTPIPVVV79CiUpMjef7EQMdkuiq76ZPgqIX3uUnIEv4ED1c](https://www.abc.es/espana/catalunya/barcelona/abci-detectan-sars-cov-2-aguas-residuales-barcelona-antes-pandemia-202006261304_noticia.html?fbclid=IwAR12fMZsaq1cTPIPVVV79CiUpMjef7EQMdkuiq76ZPgqIX3uUnIEv4ED1c)
13. Sarzi-Puttini P et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337-342.