

# **Posible vínculo entre las miocarditis secundarias a vacunas COVID-19 y el excipiente polietilenglicol**

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

## **RESUMEN**

Se propone la posible implicación del polietilenglicol (PEG) en las miocarditis descritas como reacciones adversas para las vacunas anti COVID-19, a través de reacciones de hipersensibilidad mediadas por anticuerpos anti-PEG con activación del complemento.

**Palabras clave:** Vacunas COVID-19, reacciones adversas, miocarditis, polietilenglicol (PEG), anticuerpos anti-PEG.

## **Possible link between myocarditis secondary to COVID-19 vaccines and the excipient polyethylene glycol**

### **SUMMARY**

The possible implication of polyethylene glycol (PEG) in myocarditis described as adverse reactions for anti-COVID-19 vaccines is proposed, through hypersensitivity reactions mediated by anti-PEG antibodies with complement activation.

**Key words:** COVID-19 vaccines, adverse reactions, myocarditis, polyethylene glycol (PEG), anti-PEG antibodies.

## **INTRODUCCIÓN**

La Farmacovigilancia de las vacunas anti COVID-19 ha aflorado el desarrollo de miocarditis como posible efecto adverso, el cual se ha incluido en las fichas técnicas de Comirnaty (1) y Spikevax (2) con la siguiente advertencia:

“Se han observado casos muy raros de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Comirnaty/Spikevax. Estos casos se produjeron principalmente en los 14 días siguientes a la vacunación, con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en hombres más jóvenes.”

## **INDICIOS DE UN POSIBLE VÍNCULO ENTRE MIOCARDITIS SECUNDARIAS A VACUNAS COVID-19 Y REACCIONES A PEG**

1. La aparición de las miocarditis preferentemente tras la segunda inoculación es una secuencia temporal vinculable a la presencia de una reacción de hipersensibilidad, en la que

dada la complejidad de la formulación de las vacunas COVID, podrían verse involucrados varios componentes:

- Lípidos sintéticos exclusivos patentados: ALC-0315 en Comirnaty y SM-102 en Spikevax. No existen prácticamente datos sobre su toxicidad.
- Componentes compartidos: colesterol, una fosfatidilcolina y PEG 2000.

Colesterol y fosfatidilcolina son componentes naturales de nuestro organismo. En cuanto a los PEG, tienen un historial conocido de reacciones de hipersensibilidad mediada por la participación de anticuerpos anti-PEG (3), y por la activación del complemento, como las reacciones descritas para los fármacos pegilados (4).

2. Miocardiopatías y pericarditis ya se han observado como efectos adversos para otros fármacos con PEG, como los interferones pegilados alfa-2a (5) y alfa-2b (6), lo que apoya el posible vínculo.

3. El mayor porcentaje de miocarditis tras la 2ª dosis vacunal puede explicarse por carecer esos individuos de anticuerpos anti-PEG previamente a la 1ª inoculación. Tras ese primer contacto se generan anticuerpos IgM anti-PEG, que pueden unirse con los PEG inyectados con la 2ª dosis y activar las proteínas del complemento, tal como se ha descrito para las reacciones anafilactoides a los fármacos pegilados (7).

4. El menor porcentaje de incidencia de miocarditis tras la 1ª inoculación se explicaría porque se estima que el 7% de las personas tienen anticuerpos IgG anti-PEG en un nivel suficientemente alto que las predispone a reacciones anafilácticas (8).

5. La mayor afectación de la miocarditis en los jóvenes concuerda con casos previamente descritos de reacciones de hipersensibilidad aguda secundarias a la inyección de compuestos con PEG asociadas a anticuerpos anti-PEG, en las que se ha detectado una reducción significativa del riesgo con el aumento de la edad, efecto que parece guardar relación con un cambio en el desarrollo de la inmunidad (9).

6. El dato de que las jóvenes se vean menos afectadas podría estar vinculado a que hayan desarrollado cierta tolerancia tras recibir varias dosis de la vacuna antipapiloma que contiene polisorbato (10), ampliamente utilizada, lo que haría que fueran portadoras de anticuerpos anti-PEG del isotipo IgG en forma monomérica, menos reactiva que las IgM pentaméricas, puesto que el cambio de isotipo de IgM a IgG se desarrolla gradualmente en el bazo de forma natural (11).

7. Todos los razonamientos anteriores son ampliables a las vacunas que contienen polisorbato (12), (13), al tener reacciones cruzadas con el PEG (3).

## **CONCLUSIÓN**

El análisis de los resultados de la Farmacovigilancia de las vacunas COVID-19 que contienen PEG revela un posible vínculo miocarditis-PEG que merece ser estudiado en profundidad.

## REFERENCIAS

1. Ficha Técnica Comirnaty®: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201528001/FT\\_1201528001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf)
2. Ficha COVID-19 Vaccine Moderna®: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201507001/FT\\_1201507001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf)
3. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, 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>
4. Verhoef JJ, Carpenter JF, Anchordoquy TJ, Schellekens H. Potential induction of anti-PEG antibodies and complement activation toward PEGylated therapeutics. *Drug Discov Today*. 2014 Dec;19(12):1945-52. doi: 10.1016/j.drudis.2014.08.015. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25205349.
5. Ficha Técnica Pegasys®: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02221008/FT\\_02221008.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02221008/FT_02221008.pdf)
6. Ficha Técnica Pegintron®: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/00131031/FT\\_00131031.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/00131031/FT_00131031.pdf)
7. Ishida T, Kiwada H. Anti-polyethyleneglycol antibody response to PEGylated substances. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(6):889-91. doi: 10.1248/bpb.b13-00107. PMID: 23727911.
8. Yang Q, Jacobs TM, McCallen JD, et al. Analysis of Pre-existing IgG and IgM Antibodies against Polyethylene Glycol (PEG) in the General Population. *Analytical Chemistry*. 2016 Dec;88(23):11804-11812. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03437.
9. Ficha Técnica Jivi®: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181324005/FT\\_1181324005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181324005/FT_1181324005.pdf)
10. Ficha Técnica Gardasil®: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/FT\\_1151007002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/FT_1151007002.pdf)
11. Puga I et al. Modulación del cambio de isotipo de las inmunoglobulinas por señales del sistema inmunitario innato. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2013. DOI:10.1016/j.semreu.2013.09.003.
12. Ficha Técnica Vaxzevria®: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211529001/FT\\_1211529001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211529001/FT_1211529001.pdf)
13. Ficha COVID-19 Vaccine Janssen®: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201525001/FT\\_1201525001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201525001/FT_1201525001.pdf)