

Toxicidad de la vacuna de ARNm

D4CE.org



Michael, Palmer, MD

Sucharit Bhakdi, MD

Brian Hooker, PhD

Mary Holland, JD

Margot DesBois, BA

David Rasnick, PhD

Catherine Austin Fitts

TOXICIDAD DE LA VACUNA DE ARNM

D4CE.org

Texto e ilustraciones de Michael Palmer, MD

con colaboración de

Dr. Sucharit Bhakdi
Dr. Brian Hooker
Mary Holland, JD
Margot DesBois, BA
Dr. David Rasnick
Catherine Austin Fitts

MANDALA EDICIONES

BIBLIOTECA HOLÍSTICA

Edita: Mandala Ediciones, 2023
Treviño 9, Bajo-Izqda.
28003 Madrid (España)
Tel: +34 917 553 877
E-mail: info@mandalaediciones.com
www.mandalaediciones.com
Diseño y maquetación: Juan S. Paz
Revisión de la traducción:
José Muñoz, Licenciado en Biología UGR.

I.S.B.N. 978-84-19710-60-4
Depósito Legal: M-93794-2023

Impreso en España
en papel ecológico

© Médicos por la Ética COVID (2023)

Este trabajo tiene la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial ShareAlike

4.0 International License (CC BYNC-SA 4.0). Esto significa que eres libre de compartir el libro y de adaptar y reutilizar el contenido, pero solo con fines no comerciales. En tal caso, debe otorgar el crédito correspondiente a esta fuente, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se realizaron cambios en el material que se reutilizó. Para adaptaciones comerciales, incluidas las traducciones a otros idiomas, comuníquese con los autores.

Queda exento de estos requisitos la reutilización de pequeñas porciones de este trabajo, lo que constituye un uso justo. También están exentas las imágenes y citas en este trabajo que fueron tomadas de varios otros trabajos como se indica. Los autores consideran el uso de estos materiales en este libro está permitido bajo las reglas de uso justo.

Para más detalles, visite:

<https://creativecommons.org/licenses/byncsa/4.0/>.

Gráfico de portada creado por Jeremy Nell de <https://jermwarfare.com/> para el Informe Solari (<https://home.solari.com/>) y usado con permiso.



A la memoria del Prof. Arne Burkhardt, MD
1944 – 2023

Arne era un patólogo consumado, que en 2021 salió de su bien ganada jubilación para investigar las lesiones y muertes causadas por las vacunas COVID basadas en genes.

El trabajo incansable y experto de Arne proporcionó una prueba clara de la inflamación inducida por la vacuna en los vasos sanguíneos y en todos los órganos principales. Poco antes de su muerte, Arne había presentado sus hallazgos en el Parlamento Europeo en Bruselas.

Estamos profundamente agradecidos a Arne por su dedicación, su coraje y su amabilidad. Estará en nuestros corazones para siempre.



CONTENIDO

Dedicatoria	5
Lista de Figuras	10
Lista de Tablas	13
Prólogo de Mary Holland	15
Prefacio	19
1. Introducción	21
1.1 ¿ Son peligrosas las vacunas de ARNm en principio, o es el observado daño accidental?	21
1.2 Las vacunas contra el COVID 19 nunca trataron de su salud	22
1.3 El uso indebido de las autorizaciones de emergencia y la ruptura de las salvaguardias	23
1.4 Por qué se escribió este libro	25
2 Algunos elementos de virología e inmunología	27
2.1 El ciclo de vida de un virus	27
2.2 Inmunidad a virus	34
2.3 2.3 ¿Cómo se originan los reservorios altamente diversos de células T y células B?	47
2.4 Memoria inmunológica	50
2.5 Inmunidad cruzada	51

2.6 Quién controla realmente las infecciones virales: los anticuerpos o las células T citotóxicas	54
2.7 Inmunidad a virus respiratorios: Inmunidad sistémica versus de las mucosas	57
2.8 Estrategias de vacunación	59
2.9 Apéndice: algunas pruebas de fraude en los ensayos clínicos de Pfizer	69
3 Mecanismos inmunológicos de daño por vacunas de ARNm	73
3.1 Las vacunas de ARNm se distribuyen por todo el cuerpo y afectan predominantemente a los vasos sanguíneos.	73
3.2 La expresión de la proteína de pico en el cuerpo es generalizada y duradera	76
3.3 Los LNP de vacunas de ARNm vuelan bajo el radar del sistema inmunológico	79
3.4 Inducción de enfermedad autoinmune	81
3.5 Inmunosupresión inducida por vacunas	86
3.6 El mecanismo fundamental del daño por vacunas de ARNm es completamente general	89
4 Evidencia patológica de daño inmunológico debido a Vacunas de ARNm	91
4.1 Técnicas clave utilizadas en histopatología	91
4.2 Fuentes de evidencia	95
4.3 Vasculitis inducida por vacunación con ARNm ...	96
4.4 Ataque inmunitario a células específicas de órganos y tejidos.	105

5 Farmacocinética y toxicidad lipídica de las vacunas de ARNm	125
5.1 Estructura y función de las nanopartículas lipídicas .	125
5.2 Farmacocinética de las vacunas de ARNm	133
5.3 Toxicidad por nanopartículas lipídicas	143
5.4 Apéndice: Evidencia de Calidad deficiente de fabricación de las vacunas COVID-19 de ARNm	150
6 Genotoxicidad de las vacunas de ARNm	155
6.1 Genotoxicidad de los lípidos catiónicos sintéticos..	156
6.2 Transcripción inversa de secuencias de vacunas de ARNm a ADN	159
6.3Plásmido de ADN contaminante en vacunas de ARNm de Pfizer y Moderna	166
6.4 Riesgos conocidos y plausibles que plantean las copias de ADN de genes no propios	167
7Epidemiología de los eventos adversos de la vacuna de ARNm de COVID19	175
Margot DesBois, BA y Brian S. Hooker, Ph.D.	
7.1 Introducción	175
7.2 Eventos adversos generales, eventos adversos graves, Muerte, hospitalización, eventos que amenazan la vida	176
7.3 Eventos cardíacos	181
7.4 Eventos trombóticos .	189
7.5 Eventos neurológicos	191
7.6 Eventos inmunológicos	194
7.7 Eventos reproductivos	195
7.8 Conclusión	201

8SIDA y VIH: el modelo para la perversión de la Ciencia médica	
David Rasnick, Ph. D.	203
8.1 El SIDA no se comporta como una nueva enfermedad contagiosa	206
8.2SIDA y abuso de drogas	206
8.3 La crítica científica de Peter Duesberg a la hipótesis del VIH/SIDA	208
8.4 El VIH no se transmite sexualmente	209
8.5 Búsqueda de Kary Mullis de evidencia de que el VIH causa el SIDA	211
8.6 La crucifixión de un disidente	212
8.7 SIDA en África	214
8.8 El fallido intento de Thabo Mbeki de llegar a la verdad sobre el SIDA	217
8.9 Algunas evidencias para desafiar la ortodoxia del SIDA	222
9 Resumen y conclusiones	225
9.1 El mecanismo clave de la toxicidad de la vacuna de ARNm	225
9.2 El mecanismo inmunológico del daño es completamente generalizado	226
9.3 ¿Podría la vuelta a las buenas prácticas de fabricación abolir la toxicidad de las vacunas de ARNm?	227
9.4 Si las vacunas de ARNm son intrínsecamente peligrosas, ¿por qué nos instaron e incluso nos obligaron?	228
9.5 ¿Qué podemos hacer?	229
Epílogo de Catherine Austin Fitts	231
Referencias	235

Lista de Figuras

1.1 Mortalidad por todas las causas por día en Francia de marzo a Junio para los años 2018, 2019 y 2020 .	23
2.1 Descripción general de la multiplicación viral y la expresión de proteínas (simplificado)	28
2.2 La función del genoma del ARN del coronavirus, en comparación con el ARNm celular	31
2.3 Entrada celular y liberación de virus no encapsidados y encapsidados . .	33
2.4 Mecanismos inmunes efectores antivirales	36
2.5 Complejos de ataque a la membrana del complemento que forman poros en glóbulos rojos	38
2.6 Interacción de bloqueo y llave de fragmentos de la proteína unida a MHC1 y receptores de células T citotóxicas	42
2.7 Activación de la producción de anticuerpos	45
2.8 Selección clonal de linfocitos T	48
2.9 Respuesta de anticuerpos séricos a la infección vírica primaria y secundaria	49
2.10 Anticuerpos SARSCoV2 en el suero de pacientes COVID19	52
2.11 Anticuerpos IgG de reacción cruzada inducidos por infección SARSCoV2	53
2.12 Mecanismos de acción de las vacunas basadas en genes	66
2.13 Evidencia de fraude en los ensayos clínicos de Pfizer	70.
3.1 Cómo las vacunas de ARNm dañan los vasos sanguíneos y causan coagulación	75
3.2 Las vacunas de ARNm pasan desapercibidas al sistema inmune	78

4.1 Tejido hepático normal (tinción HE)	93
4.2 Ilustración esquemática de la inmunohistoquímica .	94
4.3 Detección de proteína espiga en pequeños vasos sanguíneos por inmunohistoquímica	97
4.4 Vasculitis de pequeños y grandes vasos sanguíneos .	98
4.5 Coágulos de sangre en el tejido pulmonar	101
4.6 Nefropatía por IgA después de la vacunación con ARNm	102
4.7 Biopsias de músculo cardíaco de un caso de miocarditis después vacunación con ARNm	105
4.8 Un caso de miocarditis rápidamente fatal después de vacunación con ARNm	107
4.9 Tejido pulmonar normal y alveolitis pulmonar después de vacunación con ARNm	109
4.10 Histopatología de la encefalitis	113
4.11 Hepatitis de tipo autoinmune después de la vacunación con ARNm	120
4.12 Vasculitis del bazo inducida por vacunas	123
5.1 Estructura de una nanopartícula lipídica de ARNm .	127
5.2 Estructuras moleculares de los lípidos sintéticos contenidos en las vacunas COVID19 de Pfizer y Moderna.	127
5.3 Cómo las nanopartículas lipídicas vacunales adquieren su “corona biomolecular”	128
5.4 Endocitosis de lipoproteínas mediada por receptores	129
5.5 Destinos intracelulares de las partículas de vacuna de ARNm	131
5.6 Fusión de una nanopartícula de ADN/lípido con la membrana del endosoma	132
5.7 Distribución en los órganos de ratas de una vacuna de ARNm modelo con la misma composición lipídica que la Vacuna de Pfizer/BioNTech	136

5.8 Evolución temporal en el tejido hepático de los niveles de los dos lípidos sintéticos contenidos en la vacuna de COVID 19 de Pfizer .	142
5.9 Variabilidad de lote a lote de la incidencia de eventos adversos	154
6.1 Cómo el retrotransposón LINE1 puede copiar una vacuna ARNm en ADN e insertarlo en el genoma de la célula huésped	162
6.2 Detección de copias del gen de la proteína de la espiga codificado por la vacuna de Pfizer dentro del ADN celular de una Línea celular de hígado humano .	165
7.1 Casos de miocarditis después de la vacunación con ARNm de COVID19 notificados a VAERS entre diciembre de 2020 y agosto de 2021	183
8.1 Ley de Farr de enfermedades contagiosas agudas y tendencia a largo plazo de las infecciones por el VIH en la población estadounidense	205
8.2 Personas seropositivas enfurecidas marchan por Durban, Sudáfrica	218
8.3 Correlación negativa entre Prevalencia del VIH y sífilis en Sudáfrica	224

Lista de tablas

7.1 Riesgos relativos de muerte y enfermedad de vacunas COVID19 en comparación con las vacunas contra la influenza	179
--	-----

PRÓLOGO

Mary S. Holland, presidenta y consejera general (en excedencia),
Children's Health Defense

Cualquiera que esté vivo hoy en día puede ser perdonado por experimentar TEPT (trastorno de estrés postraumático) por todo lo relacionado con el COVID: los encierros, el miedo, el enmascarillamiento, las pruebas, la censura, la supresión de tratamientos efectivos, las inyecciones genéticas experimentales forzadas, y las lesiones y muertes generalizadas. Después de tres años de horror, es humano querer dejar esto atrás y olvidar. Sin embargo, este libro deja muy claro que lo haríamos bajo nuestro propio riesgo. Esta guerra no declarada contra la humanidad no ha terminado y debemos armarnos de conocimiento.

El propósito del libro es explicar qué significa la toxicidad de la vacuna de ARNm de COVID19 para futuras vacunas de ARNm. Describe tres posibles mecanismos que probablemente explican lo sucedido: (1) la toxicidad de las nanopartículas lipídicas; (2) la toxicidad de las proteínas de pico inducidas por la vacuna; y (3) la respuesta del sistema inmunológico a ellos. Concluye que la respuesta del sistema inmunitario a las proteínas espiga es el factor tóxico más importante porque corresponde a los hallazgos de las autopsias de inflamación y daño al sistema inmunitario y coincide con los mecanismos teóricos del daño.

La conclusión del libro es sombría: *“Cada futura vacuna de ARNm inducirá a nuestras células a producir su propio antígeno específico, relacionado con el microbio particular al que se dirige. Por lo tanto, debemos*

esperar que cada una de estas vacunas induzca daño inmunológico en una escala similar a la que hemos visto con las dirigidas contra el COVID19". Reconociendo que una miríada de vacunas de ARNm están en proyecto o ya están en el mercado (contra la gripe, el RSV, el VIH, la malaria, el cáncer, las alergias, las enfermedades cardíacas, por nombrar algunas), este conocimiento es tan escalofriante como crítico.

El libro advierte: “En primer lugar, debemos aceptar que, de hecho, estamos en la mira de nuestros gobiernos. En lugar de confiar en su guía traicionera y malévola, debemos cuidarnos a nosotros mismos y a nuestros seres queridos: hacer nuestra propia investigación y buscar consejos de salud honestos dondequiera que se encuentren, ya sea dentro o fuera de los lugares establecidos de la ciencia y de la medicina.”

Tienes en tus manos una cartilla indispensable. El libro es completo, se basa en una amplia gama de literatura científica publicada, es razonablemente corto y muy fácil de leer (156 páginas de texto y 20 páginas de citas) y proporciona la lectura necesaria sobre virología, inmunología y toxicología. Tiene excelentes citas, ilustraciones de mecanismos virales e inmunitarios, y fotografías de tinciones de tejidos de quienes murieron a causa de las inyecciones COVID19.

El capítulo sobre la epidemiología de los eventos adversos de la vacuna COVID19 de ARNm es esclarecedor- analiza los grandes daños hasta la fecha. Aquí nos enteramos de que se han administrado 13 mil millones de dosis de vacunas contra el COVID en todo el mundo: casi dos dosis para cada persona en el planeta. Y EE.UU. dispensó 650 millones de dosis, provocando millones de eventos adversos. Los tipos de lesiones son notables por su amplitud, incluida la miocarditis, la coagulación de la sangre en todo el cuerpo y los daños neurológicos, inmunológicos y reproductivos. Aun así, los CDC tienen la audacia de llamar a las vacunas “seguras” y recomendarlas para todas las personas de 6 meses en adelante al menos una vez al año.

El capítulo final de David Rasnick relata cómo el SIDA y el VIH se convirtieron en el “modelo para la perversión de la ciencia médica” que seguimos viviendo hoy. En la década de 1980, el Dr. Tony Fauci inició la “ciencia por comunicado de prensa”, proclamando y haciendo cumplir una narrativa del SIDA completamente no probada.

Rasnick explica convincentemente que la ortodoxia del SIDA es falsa, nunca se ha probado a pesar de 40 años y miles de millones de dólares invertidos. El escribe:

[Tan] increíble como parezca, no ha habido un solo estudio científico diseñado o realizado para determinar si el SIDA, o incluso el VIH, se transmiten sexualmente o no. . . .

Desde la Segunda Guerra Mundial, pero especialmente en las últimas décadas, la represión del debate y la persecución de los disidentes se ha arraigado en prácticamente todos los campos importantes de la ciencia en los

EE. UU. Es particularmente virulento en las llamadas ciencias biomédicas. . . .

La unión del gobierno, las grandes empresas y la academia sobre la que advirtió el presidente Eisenhower en 1961 ahora gobiernan el mundo. . . . El fraude del COVID19 es la estafa del SIDA en grande. . . . Estamos en medio de una toma de poder totalitaria global y las cosas van a empeorar mucho en los próximos meses.

La conclusión general del libro se hace eco de Rasnick:

No es posible interpretar las acciones de las autoridades como “errores honestos”. Ha ocurrido demasiado que apunta inequívocamente a una agenda siniestra detrás de las vacunas COVID19 basadas en genes.

La aprobación apresurada sin necesidad, las amenazas directas y la coerción, la censura sistemática de la ciencia honesta y la supresión de la verdad sobre las numerosas víctimas de vacunas muertas o gravemente heridas se han prolongado durante demasiado tiempo como para permitir cualquier duda sobre la intención y propósito.

Nuestros gobiernos y las instancias administrativas nacionales e internacionales están librando una guerra no declarada contra todos nosotros. . . [E]sta guerra ha estado ocurriendo durante décadas, y debemos esperar que continúe y se intensifique.

Si bien esta información bien fundamentada es tanto alarmante como deprimente, el conocimiento es poder. Si aceptamos la realidad de que el daño pasado y futuro de las vacunas de ARNm es intencional e inevitable, podemos protegernos a nosotros mismos y a nuestros seres queridos. Prevenido vale por dos. Lea este libro y manténgalo cerca como referencia hasta que hayamos pasado la página de este oscuro capítulo de la historia global.

PREFACIO

El propósito de este libro es examinar y comprender el daño causado por las vacunas COVID19 de ARNm, y extraer de este análisis las lecciones correctas sobre el uso de vacunas de ARNm contra enfermedades infecciosas en general. Defendemos que, a pesar de una conspiración de silencio y censura en los medios de comunicación y gran parte de la comunidad científica, el daño causado por las vacunas COVID19 de ARNm ahora está más allá de toda duda. Esta evaluación está respaldada tanto por evidencia estadística como por hallazgos patológicos en materiales de autopsia y biopsia de víctimas de vacunas. Los aspectos estadísticos se abordan en el **Capítulo 7**, aportados por los investigadores de Children's Health Defense, Margot DesBois y Brian Hooker. El **Capítulo 4** sobre patología se basa en parte en la literatura revisada por pares, pero en gran medida también en el trabajo de Arne Burkhardt, un patólogo de alto nivel de Alemania, quien hizo sus hallazgos aún no publicados en las muestras de autopsias de numerosas víctimas de vacunas disponibles para nosotros. Desafortunadamente, Arne se separó de nosotros y de su trabajo en curso por su inesperado fallecimiento el 30 de mayo de 2023. Estamos profundamente entristecidos, pero al mismo tiempo profundamente agradecidos por A partir de nuestro análisis de datos estadísticos y hallazgos patológicos, inferimos que la experiencia con estas vacunas presagia niveles similares de peligro y daño con futuras vacunas de ARNm, independientemente del antígeno o antígenos microbianos particulares que puedan codificar. Para que nuestros motivos sean comprensibles para

los no especialistas, antecedemos nuestra exploración de la evidencia con una introducción a algunos aspectos básicos de la inmunología (Capítulo 2), así como a las interacciones entre las vacunas de ARNm y el sistema inmunitario (Capítulo 3).

Una de las lecciones más sorprendentes de los últimos tres años es el grado de podredumbre y subversión de la medicina en todos sus aspectos: ciencia médica, medicina clínica y salud pública. Los eventos recientes en esta categoría ciertamente habrían justificado una discusión aquí también. Sin embargo, mucho ya se ha dicho acerca de este tema por otros. Por lo tanto, elegimos en su lugar brindar una perspectiva histórica, en la forma del artículo de David Rasnick sobre el SIDA y el VIH en el **Capítulo 8**. David presenta un caso sólido de que las manipulaciones que hemos visto con COVID ya se habían utilizado hace décadas para forzar la ciencia defectuosa y mentiras descaradas sobre un público desprevenido, y tratamientos nocivos sobre los declarados portadores de esta infección viral supuestamente mortal.

A menudo se dice que en la guerra la verdad es la primera víctima. En la era del COVID, muchos de nosotros nos hemos dado cuenta de la guerra contra la gente que se libra utilizando ciencia engañosa y medidas de “salud pública” dañinas. El capítulo de David deja en claro que esta guerra ha estado ocurriendo durante mucho tiempo. Por lo tanto, debemos esperar que continúe. Con este libro, queremos ayudarlo a protegerse a sí mismo y a sus seres queridos de tales ataques premeditados a su salud, su vida y su libertad.

1. INTRODUCCIÓN

Las vacunas COVID19 de ARNm fueron la primera aplicación de la tecnología de ARNm con el propósito declarado de inmunización contra una enfermedad infecciosa. Sin embargo, ya se están trabajando en vacunas de ARNm contra otros agentes infecciosos [1]. El propósito de este libro es ayudarlo a comprender los efectos que dichas vacunas futuras probablemente tendrán en su salud. Si bien la evidencia disponible hasta ahora se limita a las vacunas COVID19, los patrones de lesión observados con estos apuntan a problemas fundamentales que se debe esperar que se repitan con el ARNm futuro contra otros patógenos.

1.1 ¿Las vacunas de ARNm son peligrosas en principio o es accidental el daño observado?

Los hechos presentados en este libro dejarán en claro que las vacunas COVID-19 de ARNm han causado un daño muy significativo. Podríamos preguntarnos si este daño fue causado por estas vacunas que funcionaron según lo previsto, o más bien por ingredientes o contaminantes no declarados. Esta pregunta no puede ser descartada de plano. Varios tipos de contaminaciones han sido documentados claramente; y, además, existe una dispersión inusualmente grande en la tasa de eventos adversos entre lotes de las mismas vacunas contra la COVID19, lo que indica, como mínimo, que estas no se fabricaron con estándares uniformes (consulte la Sección 5.4). Cada uno de estos factores puede influir potencialmente en la toxicidad. Sin embargo, argumentaremos

que la mayor parte del daño severo observado se entiende en términos de que estas vacunas hagan aquello para lo que fueron diseñadas; el daño no es accidental, sino que está integrado en la tecnología de ARNm.

1.2 Las vacunas COVID19 nunca se trataron de su salud

La historia oficial de la “pandemia” de COVID19 es una mezcla asombrosa de tonterías no científicas y mentiras descaradas [2]. Esto ya comenzó con las historias sobre el supuesto origen natural del virus SARSCoV-2, lo que se volvió insostenible tan pronto como la viróloga china LiMeng Yan y sus colegas publicaron su análisis detallado del genoma viral, que reveló rastros inequívocos de manipulación en laboratorio [3, 4]. Si bien todavía no sabemos con certeza quién estuvo o no involucrado en la creación de este virus quimérico, esta pregunta no es realmente crucial: las “medidas de respuesta” absurdas y predeciblemente dañinas, que fueron impuestas rápidamente y al unísono por la OMS y la mayoría de los gobiernos nacionales del mundo, revelaron claramente y desde el principio que el virus y estas medidas eran parte de la misma agenda. Ya a principios de 2020, Klaus Schwab y Thierry Malleret, en su libro “*COVID19: The Great Reset*” [5], nos lo explicaban con detalle:

La crisis mundial provocada por la pandemia del coronavirus. . . está provocando una perturbación económica de proporciones monumentales. . . Al momento de escribir (junio de 2020), la pandemia continúa empeorando a nivel mundial. Muchos de nosotros nos preguntamos cuándo volverán las cosas a la normalidad. La respuesta corta es: nunca.

La afirmación evidentemente falsa de los autores de que “*la pandemia continúa empeorando*” a partir de junio de 2020 (ver, por ejemplo, la Figura 1.1) revela el juego: Klaus Schwab y sus compinches en el Foro Económico Mundial están utilizando COVID19 como un garrote para infligir sobre el mundo su premeditada “*interrupción económica de proporciones monumentales*” y

para marcar el comienzo de su distópica “*nueva normalidad*”. Las primeras medidas, como el cierre de pequeñas empresas, escuelas y lugares de culto, causaron graves daños a nuestros medios de subsistencia y nuestra calidad de vida.

Sin embargo, lo peor aún estaba por venir con la introducción de las vacunas COVID19 basadas en genes. Si bien ahora hay pruebas abrumadoras de lesiones graves y muertes debido a estos productos (consulte los Capítulos 4 y 7), estas pruebas aún se están abriendo paso lentamente en la conciencia general. Se puede argumentar que estos riesgos no fueron simplemente aceptados sino intencionados; todo el proceso de desarrollo y aprobación parece haber sido diseñado para ocultar los peligros y apresurar estas vacunas dañinas al mercado.

1.3 El uso indebido de las autorizaciones de uso de emergencia, y la ruptura de las salvaguardas regulatorias

La primera autorización de uso de emergencia (EUA) fue otorgada en diciembre de 2020 por la FDA y se refería a la vacuna

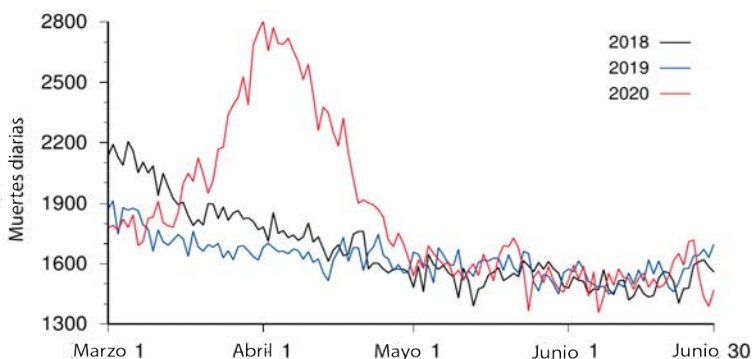


Figura 1.1 Mortalidad por todas las causas por día en Francia (incluidos los territorios de ultramar) de marzo a junio para los años 2018, 2019 y 2020. Cifra adaptada de un estudio de Rancourt et al. [6], que atribuyen el pico de marzo y abril a las medidas de aislamiento del gobierno que se impusieron inmediatamente después de la Declaración de la OMS sobre la “pandemia” de COVID19.

de Pfizer. Pronto siguieron las aprobaciones de otras vacunas, y por parte de los reguladores en otras jurisdicciones.

Pero, ¿estaban realmente justificadas estas aprobaciones apresuradas? La respuesta es no, por dos razones:

Ya antes de las aprobaciones, sabíamos que no había una emergencia real. A mediados o finales de 2020, varios estudios epidemiológicos habían mostrado que la tasa de mortalidad por infección de COVID19 estaba en el orden de 0,15% a 0,2% en todos los grupos de edad, con un sesgo muy fuerte hacia las personas mayores que tenían comorbilidades [79]. Esta tasa no excede el rango comúnmente observado con olas anuales recurrentes de influenza, contra las cuales la vacunación general no se considera necesario.

El COVID19 se puede tratar. Las pautas para dicho tratamiento fueron desarrolladas en colaboración por un gran grupo de médicos experimentados y publicado ya en 2020 [10]. Las opciones de tratamiento están disponibles tanto para la etapa temprana de la enfermedad, en la que se pone énfasis en la inhibición de la replicación viral, y para la etapa posterior, en la que el tratamiento antiinflamatorio es más importante [11]. Dos medicamentos que han sido utilizados con éxito en la etapa inicial son la hidroxicloroquina e ivermectina.

La ivermectina también se usa ampliamente en el tratamiento de enfermedades parasitarias tropicales enfermedades como la oncocercosis (ceguera de los ríos), y por ello está en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Sin embargo, con COVID19, la OMS consideró oportuno advertir contra el uso de este mismo fármaco bien conocido y seguro fuera de los ensayos clínicos [12]. Tal política no puede justificarse racionalmente, y ha sido muy apropiadamente anulada por las autoridades sanitarias nacionales o regionales e ignorada por médicos individuales en todo el mundo. Con la hidroxicloroquina, la situación es análoga.

La gravedad limitada de la enfermedad viral y la disponibilidad de un tratamiento eficaz anulan la justificación del uso de emergencia

de vacunas contra el COVID19; y esto ya se entendía bien cuando se concedieron las primeras autorizaciones. Pero no solo no había una razón válida para contemplar tales EUA (Autorización de uso de emergencia por sus siglas en inglés), sino que la emisión se basó en documentación incompleta y evidentemente fraudulenta proporcionada por los fabricantes. Algunas pruebas de dicho fraude, que deberían haber sido detectadas por los reguladores pero aparentemente no lo fueron, se presentan aquí en la Sección 2.9.

Desde entonces ha continuado la actividad cínica e imprudente por parte de los fabricantes, los reguladores y las autoridades sanitarias. No obstante, se animó a las mujeres embarazadas y madres lactantes, que habían sido excluidas de los ensayos clínicos abreviados y superficiales, a recibir las vacunas inmediatamente después de haberseles concedido las EUA, lo que implica riesgos inaceptables para su fertilidad y para la salud de los bebés (consulte la Sección 7.7). Este riesgo se ve subrayado por la detección del ARNm de la vacuna en la leche de las madres lactantes poco después de la vacunación [13]. Además, a pesar de que los informes de eventos adversos graves aumentaron rápidamente en VAERS y otras bases de datos importantes, desde entonces, las EUA se han extendido a grupos de edad cada vez más jóvenes y ahora se aplican incluso a bebés e infantes.

Las diversas contaminaciones detectadas en numerosos lotes producidos de las vacunas por investigadores externos (consulte la Sección 5.4) refuerzan la idea de que nadie protege la calidad de las vacunas y los estándares de fabricación. Está claro, por lo tanto, que la FDA y otros reguladores nacionales e internacionales ya no se adhieren a ningún estándar ético y profesional tradicional.

1.4 Por qué se escribió este libro

Si bien sigue siendo necesario y urgente informar al público sobre los riesgos y los daños manifiestos causados por las vacunas contra el COVID19, nuestra principal razón para escribir

este libro fue otra. Está claro que la tecnología de la vacuna de ARNm pronto se extenderá a otros patógenos además del SARS-CoV2; al tiempo de escribir este libro, los ensayos clínicos para vacunas contra el citomegalovirus, el virus de EpsteinBarr, el virus respiratorio sincitial, y varios otros ya están en marcha [14]. El propósito de este libro es mostrar que debemos esperar que estas futuras vacunas de ARNm causen el mismo daño grave que ya se manifiesta con las dirigidas contra el COVID19, y que lo hagan de la misma manera. Queremos ayudarlo a comprender que este daño está integrado directamente en la tecnología de ARNm y que debe hacer todo lo posible para proteger a sus hijos y a usted mismo de estos futuros venenos disfrazados de medicamentos.

2. ALGUNOS ELEMENTOS DE VIROLOGÍA E INMUNOLOGÍA

La tesis central de este libro es que los riesgos y el daño manifiesto que hemos visto con las vacunas COVID-19 de ARNm eran predecibles desde los principios primarios de la inmunología; y, además, se debe esperar un daño similar con cualquier futura vacuna de ARNm dirigida contra otros virus o patógenos no virales. Para presentar este caso, primero examinaremos brevemente cómo se multiplican los virus y cómo el sistema inmunitario combate y, en última instancia, supera las infecciones virales. La discusión que se ofrece en este capítulo no será exhaustiva; más bien, presentará, de manera simplificada, sólo aquellos elementos que son cruciales e indispensables para evaluar la tesis de este libro. Para una exposición más profunda, debemos remitir al lector a algunos de los libros estándar apropiados [15, 16].

2.1 El ciclo de vida de un virus

Es posible que sepa que los virus se diferencian de otras formas de vida en que no pueden propagarse de forma independiente, ya que las partículas de virus no son células; simplemente consisten en un genoma de ácido nucleico (ARN o ADN), que está envuelto por una cubierta que consiste en proteínas y, a menudo, también lípidos (moléculas similares a las grasas). Como carecen de la maquinaria celular para el metabolismo energético y para la síntesis de proteínas, deben utilizar las células de otros organismos para su propia propagación. Con este fin, las partículas de

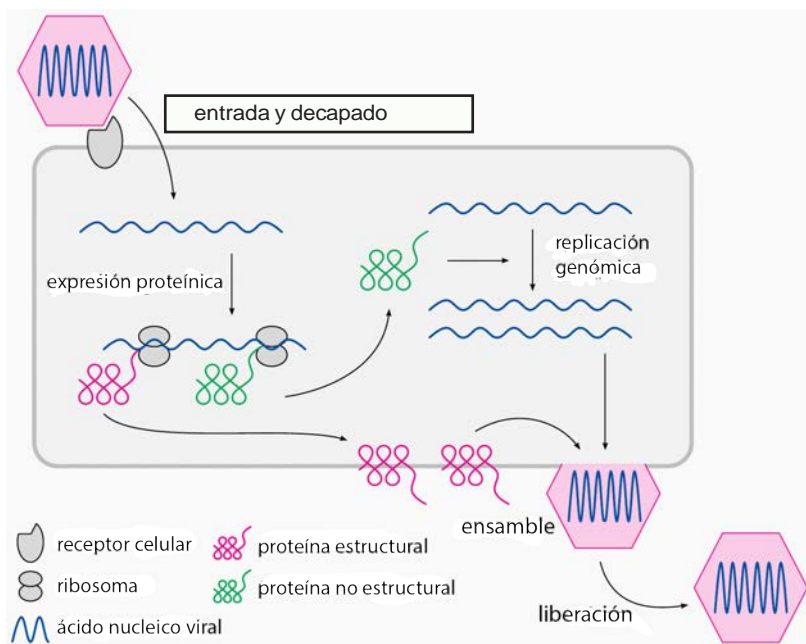


Figura 2.1 Descripción general de la multiplicación viral y la expresión de proteínas (simplificado). Una partícula viral consta de un genoma de ácido nucleico (ADN o ARN, azul) que está encerrado por proteínas virales (magenta). Estas protegen el ácido nucleico y también median la unión a un receptor de la célula huésped, lo que facilita la entrada en la célula huésped. Una vez dentro de la célula, el ácido nucleico queda sin recubrimiento y luego dirige la síntesis de nuevas copias de las proteínas virales. Las proteínas virales no-estructurales existen solo en esta etapa intracelular y cumplen funciones como la replicación del ácido nucleico viral. Estas nuevas copias del genoma, junto con las proteínas estructurales, se ensamblarán en nuevos viriones, que se liberarán de la célula e infectarán a su vez a otras células.

virus, o viriones, deben ingresar a las células de sus organismos huéspedes y luego dirigir esas células para que fabriquen viriones descendientes. Esto implica, como mínimo, los siguientes pasos (Figura 2.1):

Un virión se une a una proteína receptor en la superficie de la célula huésped. Esto desencadena la absorción del virión en la célula.

El virión se descubre. Esto libera el genoma del ácido nucleico viral, que ahora puede dirigir la síntesis de nuevas copias de las proteínas virales.

Algunas, pero no todas las proteínas virales, se incorporarán a los viriones hijos. Las que no aparecen en los viriones se denominan proteínas no-estructurales; existen solo dentro de la célula infectada y sirven para varios propósitos en la multiplicación viral, como la creación de copias del genoma viral. Aquellas proteínas que se incorporan a las partículas virales se denominan proteínas estructurales.

Las nuevas copias del virus se ensamblan en la superficie celular o, a veces, dentro de un compartimento intracelular, y luego se liberan de la célula. Estos viriones descendientes pueden luego infectar otras células del cuerpo.

2.1.1 Estructura del genoma celular vs. viral y expresión de proteínas.

La figura 2.1 es deliberadamente vaga sobre la naturaleza del ácido nucleico contenido en las partículas virales. De hecho, existe una gran variabilidad: los ácidos nucleicos virales pueden ser ADN o ARN, y pueden ser de cadena simple o doble. Las implicaciones de esta variabilidad son bastante interesantes, pero no las discutiremos aquí en detalle. En lugar de eso, simplemente notaremos que los virus de ARN tienden a tener tasas de mutación más altas que los virus de ADN, y los virus con genomas monocatenarios tienen tasas de mutación más altas

que aquellos con genomas de doble cadena. Por lo tanto, los virus de ARN monocatenario, incluidos los coronavirus o el virus de la poliomielitis, tienden a tener las tasas de mutación más altas. Esto agrava las dificultades del desarrollo de vacunas, porque los virus en circulación pueden evadir la inmunidad inducida por la vacuna al mutar para alterar o perder algunas de las características moleculares contra las cuales se dirige esa inmunidad.¹

La Figura 2.2 contrasta el modo de función de los genes de una célula con los genes de un coronavirus, que se muestra aquí solo como ejemplo. La expresión de los genes celulares sigue el patrón regular de transcripción del ADN genómico al ARN mensajero (ARNm), seguido de la traducción a proteína. Por el contrario, los coronavirus contienen un genoma de ARN monocatenario, que sirve como plantilla tanto para la expresión de proteínas como para su propia replicación. La replicación involucra un intermediario de ARN de doble cadena (dsRNA), que existe solo dentro de la célula huésped pero nunca se empaqueta en las partículas virales. La ARN polimerasa dependiente de ARN que lleva a cabo estos pasos está codificada por uno de los genes no estructurales dentro del genoma del coronavirus.

¹ El hecho de que un virus sea o no propenso a tal escape inmunológico dependerá no solo de su tasa de mutación sino también de su grado de adaptación al huésped humano. Por ejemplo, tanto el virus de la influenza como el del sarampión son virus de ARN monocatenario con altas tasas de mutación, pero de los dos, solo la influenza es propenso a una rápida “desviación antigénica” por mutación, mientras que el virus del sarampión ya está virtualmente perfectamente adaptado a los humanos, por lo que la mayoría de las mutaciones no le ofrecerán una ventaja selectiva y, por lo tanto, no persistirán. Sin embargo, el SARSCoV2 parece seguir el paradigma de la influenza, como era de esperar debido a su reciente fabricación en el laboratorio, que no permitió una adaptación evolutiva completa al huésped humano. (Con los virus de la influenza, existe otra fuente de variación genética conocida como “cambio antigénico”. Es de gran importancia en principio, pero no para el propósito de este libro).

Como sugiere la figura, las moléculas de dsRNA no tienen ningún papel en la expresión génica celular. Por lo tanto, su presencia dentro de una célula indica infección viral y replicación viral en curso. Sorprendentemente, las células de nuestro cuerpo poseen receptores que detectan la presencia de dsRNA y luego actúan.

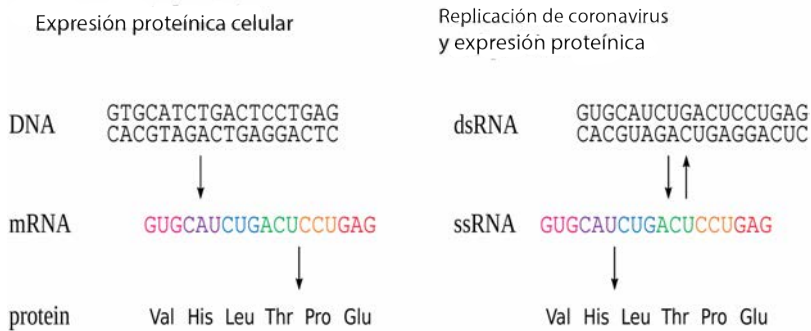


Figura 2.2 La función del genoma del ARN del coronavirus, en comparación con el celular ARNm. Izquierda: los genes celulares se expresan mediante la transcripción de ADN a ARNm, que luego se traduce en proteína. Derecha: el ARN monocatenario contenido en las partículas de coronavirus también impulsa la síntesis de proteínas, pero al mismo tiempo también sirve como plantilla para su propia replicación, que implica una cadena doble intermedio de ARN. activando las respuestas inmunitarias no específicas y adaptativas al virus en cuestión (ver Sección 2.2.2.1).

2.1.2 El papel de las proteínas de los receptores celulares en la multiplicación de virus.

Acabamos de ver que el primer paso en la entrada y multiplicación viral consiste en la unión del virión a una proteína receptora celular. Por supuesto, estas proteínas celulares no

existen con el propósito de facilitar la entrada viral; en cambio, cumplen varios roles en la fisiología de la célula o el organismo. Por ejemplo, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una proteína celular que facilita la entrada del SARSCoV2, sirve para degradar la angiotensina II. Este es un mediador peptídico (pequeña proteína) que aumenta la presión arterial. La unión de un virus a su receptor puede interferir con la función fisiológica de ese receptor y por lo tanto causar algunas de las manifestaciones clínicas de la infección; este es de hecho el caso con SARSCoV2 [11].

El requisito del virus de moléculas específicas de la superficie celular en para infectar esas células restringe el rango de células huésped de la mayoría de los virus. Este rango limitado de células huésped tiende a mitigar la gravedad de las infecciones virales.

Algunos virus están rodeados por una envoltura de membrana. En la Figura 2.1, dibujamos la partícula del virus como si consistiera solo en un núcleo ácido y una cubierta de proteína (la cápside). Si bien muchos virus (p. ej., poliovirus y adenovirus) de hecho contienen sólo estos dos elementos, otros están rodeado adicionalmente por un *sobre*, cuya composición es similar a la de una membrana celular, es decir, se compone de lípidos y proteínas de membrana incrustadas. En este caso, son estas proteínas de membrana las que se unen a los receptores celulares. A menudo se las denomina espigas o proteínas de espiga.

Además de acoplarse a los receptores de la superficie celular, las espigas también median en la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, lo que puede ocurrir después de la endocitosis o directamente en la superficie celular. Esta fusión es un paso esencial en la transferencia del ácido nucleico viral desde la partícula viral al citosol (el compartimento principal de la célula). Muy comúnmente, este paso es impulsado por la acidificación del endosoma, es decir, el compartimento de la membrana que después de la endocitosis contiene la partícula del virus (ver vía B en la Figura 2.3).

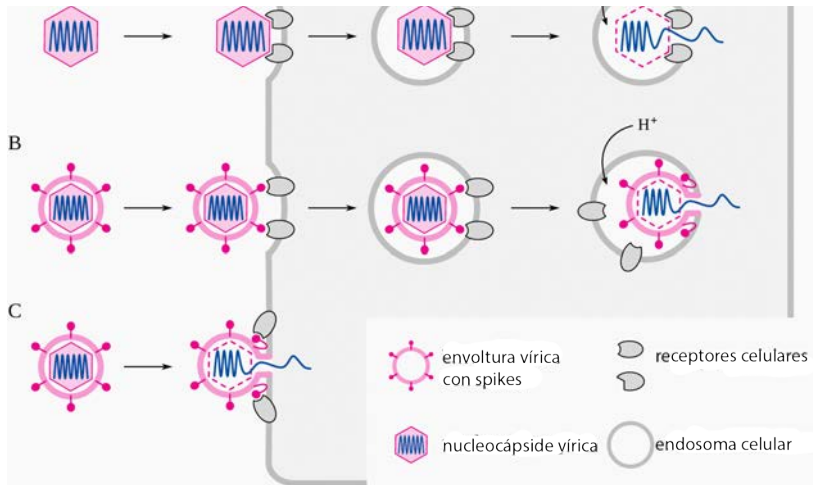


Figura 2.3 Entrada celular y descubrimiento de virus con y sin envoltura. **A:** muchos virus sin envoltura (p. ej., adenovirus) son absorbidos por endocitosis. La acidificación del endosoma (es decir, la acumulación de H dentro de él) desencadena el desprendimiento del genoma viral y su transferencia al citosol. **B:** muchos virus envueltos (p. ej., el virus de la gripe) también siguen la vía endosomal. La transferencia del genoma al citosol ocurre cuando la envoltura viral se fusiona con la membrana del endosoma. Este paso se desencadena por un cambio en la forma molecular de las proteínas virales de espiga, generalmente también impulsado por la acidificación. **C:** algunos virus envueltos pueden fusionarse directamente en la superficie celular. Se ha sugerido que ambas vías B y C ocurren con los coronavirus [15].

Los coronavirus están envueltos. La proteína espiga del SARS-CoV2 de la que tanto se habla, el virus que causa el COVID19, media tanto en la unión del receptor como en la fusión de la membrana de este virus. Para lograr la fusión de la membrana, la proteína espiga debe sufrir un cambio en la forma molecular (“conformación”).

Señalamos de pasada que los conocidos fármacos cloroquina e hidroxicloroquina inhiben la acidificación de los endosomas. Por lo tanto, no sorprende que la hidroxicloroquina sea clínicamente eficaz contra la COVID19 [17], como lo es con muchas otras infecciones virales [15].

2.2 Inmunidad a virus

Nuestro sistema inmunológico tiene un gran arsenal de armas, muchas de las cuales están diseñadas específicamente para bacterias, virus u otros tipos particulares de patógenos. Aquí, nos centraremos en los mecanismos de defensa que pertenecen a las infecciones virales. Estos también son los más relevantes para comprender los efectos de las vacunas de ARNm, y no solo las vacunas antivirales como las dirigidas contra el COVID19, sino también las posibles futuras vacunas de ARNm que supuestamente brindan protección contra la tuberculosis, la malaria u otras infecciones no virales. .

Comenzaremos nuestra exploración de la inmunidad antiviral planteando dos preguntas centrales:

¿Cuáles son los mecanismos efectores que despliega el sistema inmunitario para comprobar y eliminar una infección de virus en curso?

El sistema inmunitario aprende de la experiencia, de modo que en muchos casos enfermamos una sola vez con el mismo virus y luego permanecemos inmunes a él por el resto de nuestras vidas. ¿Cómo se produce este aprendizaje?

Mecanismos efectores inmunes antivirales. Nuestro sistema inmunitario combate las infecciones por virus utilizando dos estrategias clave:

intercepta partículas virales antes de que puedan infectar las células de nuestro cuerpo, y

destruye aquellas células del cuerpo que ya han sido infectadas y actualmente fabrican viriones progenie.

Ambas estrategias involucran moléculas y células que reconocen y se unen específicamente a los antígenos (proteínas) del virus en cuestión (Figura 2.4). La destrucción de las células infectadas se debe en gran medida a los linfocitos T citotóxicos, también conocidos como células T asesinas. La figura 2.4 ilustra cómo se activan. La célula infectada expresa proteínas virales según las instrucciones del genoma viral, pero en el proceso corta algunas de estas moléculas de proteína en pequeños fragmentos. Luego expone estos fragmentos de proteína (péptidos) en la superficie celular, unidos a una proteína transportadora específica (MHC1). Esto lo hace en todo momento, cada vez que sintetiza alguna proteína. Este mecanismo general es crucial para permitir la vigilancia inmunitaria: el sistema inmunitario puede inspeccionar esos fragmentos peptídicos en la superficie celular y determinar si la célula goza de buena salud o ha sido invadida por un virus y ahora está produciendo proteínas virales. La vigilancia la llevan a cabo los linfocitos T citotóxicos. Estas células poseen proteínas de superficie específicas propias, los *receptores de células T*, que reconocen específicamente péptidos derivados de virus individuales si estos son presentados por moléculas MHC1.

Es importante comprender que existe un repertorio muy grande de células-T con diferentes receptores de células T, de los cuales solo uno o unos pocos, o posiblemente ninguno, se unirá a un determinado péptido derivado de un virus. Una célula T citotóxica cuyos receptores de células T coincidan y se unan a dicho péptido será inducida de ese modo a atacar a la célula que lo presenta. El evento de reconocimiento también estimulará la

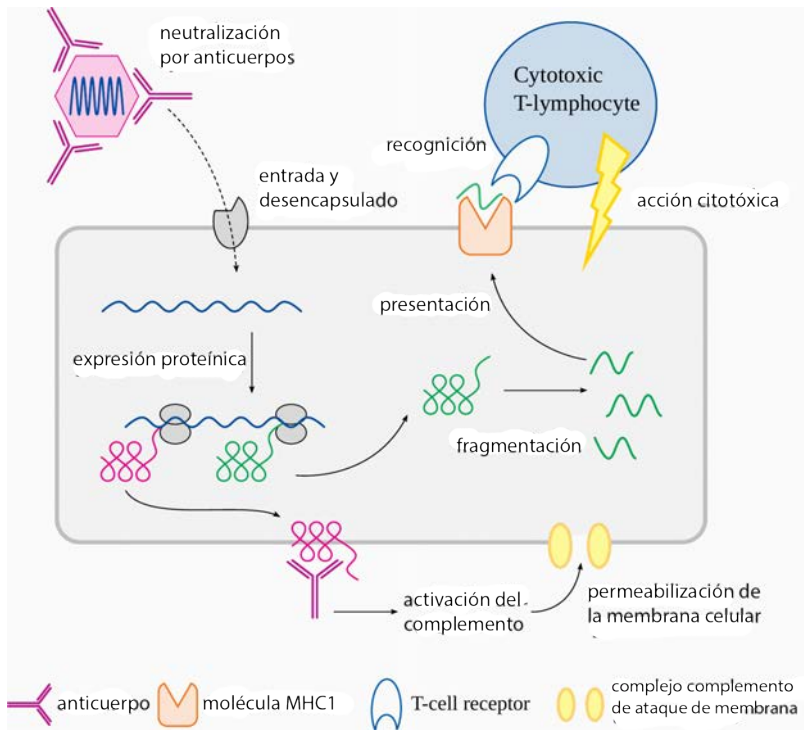


Figura 2.4 Mecanismos efectores inmunitarios antivirales. Este dibujo ilustra tres de los mecanismos por los cuales nuestro sistema inmunológico combate y erradica una infección por virus. Los anticuerpos pueden unirse a partículas virales y neutralizarlas, es decir, evitar que se unan y entren en las células de nuestro cuerpo. También pueden unirse a las proteínas virales que aparecen en la superficie celular y luego activar el complemento, una cascada de proteínas extracelulares que provoca la formación de poros transmembrana en las células infectadas por el virus. Las proteínas virales que permanecen dentro de la célula pueden fragmentarse y luego exponerse en la superficie celular, uniéndose a una proteína transportadora especial (MHC1). El reconocimiento de los fragmentos unidos a MHC1 por parte de los linfocitos T killer los activará y hará que liberen varias proteínas citotóxicas en la célula infectada por el virus.

división y multiplicación de las células T citotóxicas (más sobre esto a continuación).

La unión e intercepción de las partículas virales (*neutralización*) está mediada por anticuerpos, que son proteínas extracelulares sintetizadas y secretadas por las *células plasmáticas*. Estas células descienden de los linfocitos B, que también son inducidos a proliferar y madurar al encontrarse con sus antígenos virales afines (ver Figura 2.7). Como en el caso de las células T, existe un reservorio muy grande de células B con diferentes receptores de superficie, de los cuales solo un pequeño subconjunto reconocerá cualquier antígeno dado y luego se activará.

Los anticuerpos contribuyen a la muerte de las células infectadas por virus de varias formas. Uno de estos mecanismos también se ilustra en la Figura 2.4. Implica el *sistema del complemento*, que comprende una serie de proteínas plasmáticas. El sistema del complemento es una cascada autoamplificada de proteasas (enzimas que escinden proteínas). Es activado por anticuerpos que han reconocido y se han unido a sus antígenos afines, que pueden estar ubicados en la superficie de las células microbianas o, con infecciones virales, en las células de nuestro propio cuerpo. La activación del complemento culmina en la generación de un *complejo de ataque a la membrana*, que es una gran estructura en forma de anillo, compuesta por múltiples moléculas de proteína, que simplemente abre un agujero en la membrana celular.

La figura 2.5, que se extrajo de un artículo fundamental sobre el modo de acción del sistema del complemento [18], ilustra que el sistema del complemento es perfectamente capaz de destruir por completo una célula. Como puede verse, las células, que fueron expuestas a anticuerpos y complemento, están plagadas de agujeros. Los agujeros romperán la función de barrera de la membrana, y la célula morirá.

La permeabilización de la membrana es también uno de los mecanismos efectores desplegados por las células T citotóxicas. La proteína formadora de poros en cuestión, la perforina, es

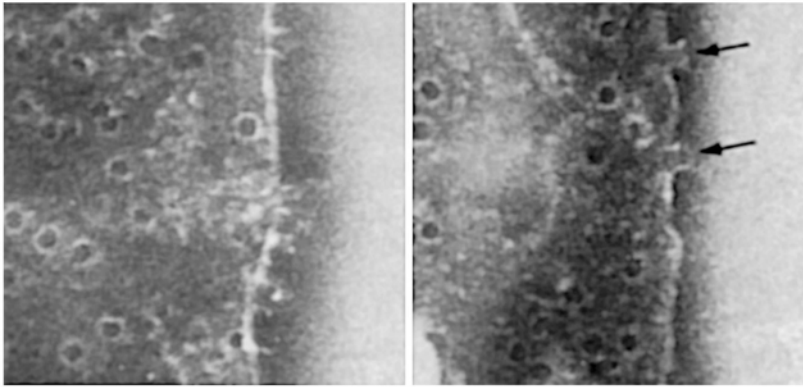


Figura 2.5 Complejos de ataque a la membrana del complemento que forman poros en los glóbulos rojos. Se permitió que los anticuerpos contra los glóbulos rojos de oveja se unieran a dichas células en presencia de suero humano, que proporcionó las proteínas del complemento [19]. La mayoría de los complejos de ataque a la membrana se ven desde arriba. Las flechas resaltan los complejos individuales que se encuentran en el borde de la célula; se representan de lado y se puede ver que sobresalen de la superficie celular.

estructuralmente similar al componente principal del poro del complemento (C9). Este efecto se ve reforzado por la liberación de enzimas destructivas de la célula T, que luego pueden ingresar a la célula diana infectada a través de los poros de perforina. Además, las células T citotóxicas liberan mediadores que inducen a la célula diana a entrar en apoptosis, un programa innato de suicidio celular.

Los anticuerpos y los receptores de células T comparten similitudes estructurales y, como se ha señalado, ambos son capaces de reconocer antígenos específicos. Sin embargo, debemos señalar las siguientes diferencias entre ellos:

Los anticuerpos reconocen moléculas de antígeno intactas, mientras que los receptores de las células T los reconocen sólo como fragmentos;

Los anticuerpos solo requieren el antígeno mismo para unirse, mientras que los receptores de células T reconocerán sus péptidos afines (fragmentos de proteína) solo cuando se los presenten moléculas MHC.

Dado que los anticuerpos son en sí mismos proteínas extracelulares, solo encontrarán sus antígenos si estos están presentes en las superficies celulares o en el espacio extracelular. Con tales antígenos, los anticuerpos pueden ser muy efectivos. Por otro lado, la fragmentación y el mecanismo de presentación dependiente de MHC1 ilustrado en la Figura 2.4 permite que las células T citotóxicas respondan eficazmente a los antígenos intracelulares. Por lo tanto, los anticuerpos y las células T citotóxicas claramente tienen funciones complementarias.

La activación de una respuesta inmune antiviral. Hemos señalado anteriormente que tanto las células T citotóxicas como las células B se activan e inducen a proliferar mediante el contacto con sus antígenos afines, y que las células T y B en cuestión se extraen de un gran grupo preexistente de células con diferentes especificidades antigénicas. Si bien el reconocimiento del antígeno específico es realmente necesario para la activación de las células T y B, no es la historia completa: toda respuesta inmunitaria específica comienza con la activación de elementos innatos no específicos de nuestro sistema inmunitario.

Las respuestas inmunitarias específicas son iniciadas por el sistema inmunitario no específico. Probablemente sepa por experiencia que una herida contaminada puede inflamarse (enrojecerse, hincharse y doler) con bastante rapidez. Esta rápida reacción aún no se debe a una respuesta inmunitaria específica. En cambio, los microbios infectantes, que en este escenario son en su mayoría bacterias, activarán inicialmente nuestro sistema inmunológico no específico o innato. Esto sucede de dos maneras:

- las propias células microbianas servirán como desencadenantes;
- las propiedades tóxicas o invasivas de las bacterias matarán algunas de las células de nuestro cuerpo. Algunas de las moléculas liberadas por las células del cuerpo en descomposición promoverán la inflamación.

El sistema del complemento puede ser activado por superficies de células bacterianas incluso sin la ayuda de anticuerpos. La activación del complemento no solo permeabilizará esas células bacterianas, sino que también las marcará para que sean destruidas por nuestros *macrófagos* y *granulocitos neutrófilos*. Estos dos tipos de células se especializan en la *fagocitosis*, es decir, comen y matan microbios de manera profesional. Un tercer tipo de células fagocíticas son las *células dendríticas*. Están relacionados con los macrófagos, pero a diferencia de estos últimos, funcionan principalmente como “mensajeros” más que como “combatientes”; son cruciales para desencadenar respuestas de anticuerpos contra los patógenos que ingieren y degradan (consulte la Sección 2.2.2.3).

Las moléculas liberadas de las células bacterianas muertas, principalmente los componentes de la pared celular, pero también el ADN bacteriano y otros, serán reconocidas por varios *receptores de reconocimiento de patrones* (PRR) dentro de nuestras propias células corporales. Estos PRR son un grupo grande y estructuralmente diverso de proteínas; una subclase bien conocida que puede haberse encontrado son los receptores tipo Toll (TLR). La activación de estos diversos PRR inducirán la liberación de muchos mediadores inflamatorios diferentes, conocidos colectivamente como *citocinas* y *quimiocinas*. Algunos efectos importantes de estos mediadores son:

- aumento de la permeabilidad vascular. Esto inunda el tejido infectado con proteínas plasmáticas, incluidos anticuerpos y complemento;
- atracción y activación de células fagocíticas y otras células inmunitarias hacia el foco de infección; y
- activación de la subsiguiente respuesta específica de células T y células B a los antígenos microbianos encontrados en el sitio de la infección.

Las infecciones virales activan sus propios apropiados PRR. Algunos de estos receptores responden al **ARN** de doble cadena, que normalmente no se encuentra en las células humanas y, por lo

tanto, indica una infección con un virus de ARN.² Por supuesto, el **ADN** de doble cadena se encuentra en las células humanas, pero normalmente no en el citosol. Por lo tanto, su presencia en ese compartimento celular indica infección con un virus de ADN; y en consecuencia, también es detectado por un PRR adecuado.

Sin embargo, otros tipos de PRR responden a moléculas que normalmente están presentes solo dentro de las células sanas del cuerpo, pero que pueden liberarse de las células muertas en descomposición. En el contexto de la infección microbiana, tales señales de “ocultarse” son útiles para amplificar la respuesta inmune. Por otro lado, también pueden contribuir a la enfermedad autoinmune: una vez que la autoinmunidad ha superado un umbral más allá del cual puede destruir nuestras propias células corporales, las señales propias ocultas liberadas por esas células destruidas incitarán y mantendrán aún más la agresión autoinmune.

Activación de células T citotóxicas. Una vez que la respuesta no específica a una infección ha preparado el escenario, comenzará la respuesta inmunitaria específica. Ahora consideraremos cómo se activan selectivamente los clones de células T y células B específicos de antígeno apropiados, comenzando con las células T citotóxicas.

Habíamos visto que, cada vez que una célula produce una proteína, una muestra de esas moléculas de proteína se cortará en pequeños fragmentos que se transportarán a la superficie de la célula, donde se volverán susceptibles de interacción y reconocimiento por parte de las células T citotóxicas.

²Algunos PRR detectarán ARN monocatenario dentro de los endosomas, a través de los cuales los virus infecciosos a menudo ingresan (consulte la Figura 2.3). Dado que las vacunas de ARNm también se absorben a través de la ruta endosómica, también pueden activar potencialmente estos receptores. Este efecto se puede suprimir mediante la modificación del ARN con metilpseudouridina [20], que se utiliza tanto en las vacunas contra el COVID19 de Moderna como de Pfizer (consulte la Sección 2.8.3.2).

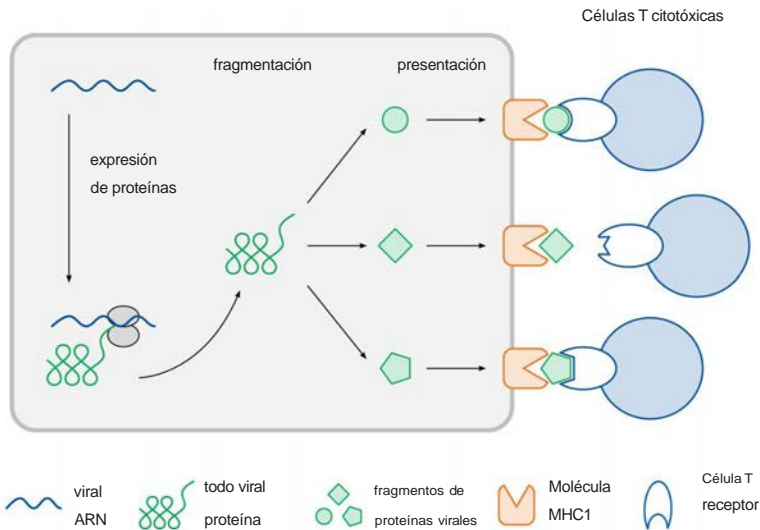


Figura 2.6 Interacción de cerradura y llave de fragmentos de proteína unidos a MHC1 y receptores de células T de células T citotóxicas. Los receptores de células T en los linfocitos T de nuestro cuerpo cubren, colectivamente, un espectro muy grande de especificidades de antígenos, pero todas las moléculas receptoras en una célula T individual son idénticas y se unen al mismo antígeno. Solo aquellas células T que se unen a uno de los fragmentos de proteína presentado por una molécula MHC1 en una superficie celular será capaz de unirse y ser activadas.

Prever la interacción entre una célula T citotóxica y un fragmento de proteína presentado como uno entre la cerradura y la llave (Figura 2.6). Nuestro reservorio de células-T citotóxicas contienen innumerables cerraduras diferentes (receptores de células-T), que pueden adaptarse a una variedad virtualmente ilimitada de posibles llaves (fragmentos). Sin embargo, las proteínas de cualquier virus dado sólo dará lugar a un número limitado de llaves, que vincularán y activarán solo un subconjunto correspondientemente limitado de todas las células-T citotóxicas disponibles.

Es imperativo tener en cuenta que cualquier proteína viral dará lugar a muchos fragmentos, que serán reconocidos por muchos clones diferentes de células-T citotóxicas: el número de células T activadas es pequeño solo en relación con el reservorio completo de especificidades de antígeno disponibles, pero sigue siendo considerable en términos absolutos. Un nuevo virus mutante puede generar uno o unos pocos nuevos fragmentos de proteínas, pero la mayoría de los otros fragmentos permanecerán sin cambios y, por lo tanto, seguirán siendo reconocidos por nuestros linfocitos-T. Análogamente, algún grado de reactividad cruzada basada en células-T citotóxicas y la protección cruzada suele existir entre diferentes miembros de una familia de virus dada (ver también la Sección 2.5). Por lo tanto, la narrativa de que se debe contrarrestar la aparición de mutaciones del SARSCoV2 y que se debe buscar cada “variante de preocupación” mediante el desarrollo de vacunas personalizadas ha sido ridícula desde el principio.

2.2.2.3 Activación de la producción de anticuerpos.

Como se señaló anteriormente, los anticuerpos son proteínas extracelulares secretadas por las células plasmáticas, que se derivan de los linfocitos B, o células B para abreviar. Al igual que las células T, las células B portan receptores de superficie cuya

especificidad antigénica será muy diversa entre todas las células B, pero será la misma para todos los receptores de una sola célula B. Sin embargo, a diferencia de los receptores de células T, los receptores de células B son en realidad anticuerpos. Si una célula B se encuentra con un antígeno adecuado y se une a él a través de sus anticuerpos receptores, esta célula B se activará: comenzará a dividirse y las células hijas eventualmente se convertirán en células plasmáticas y comenzarán a producir anticuerpos solubles. La cantidad de anticuerpos producidos colectivamente por las células plasmáticas en nuestro cuerpo es bastante grande, incluso cuando no hay infección presente. Nuestro plasma sanguíneo contiene unos 10^{12} gramos de anticuerpos por litro, y la mitad de esta cantidad se reemplazará aproximadamente cada tres semanas.

Mientras que con algunos subtipos de células B, la unión al antígeno solo es suficiente para la activación, la mayoría de las células B requieren una estimulación adicional por parte de los linfocitos T auxiliares. El proceso completo se describe en la Figura 2.7. Comienza con la captación del antígeno en cuestión por una célula presentadora de antígeno (APC), que puede ser una célula dendrítica o un macrófago. Dentro de la APC, el antígeno se fragmenta y luego se presenta en la superficie. El proceso se asemeja a la presentación de antígenos intracelulares en otras células del cuerpo (ver Figura 2.4); pero tenga en cuenta que las células presentadoras de antígenos utilizan un tipo distinto de molécula MHC. Mientras que la presentación de antígenos intracelulares a las células T citotóxicas involucra moléculas MHC de clase I (MHC1), la presentación de antígenos originalmente extracelulares por parte de células presentadoras de antígenos especializadas involucra moléculas de clase II (MHC2). Estas moléculas MHC2 interactúan selectivamente con las células T auxiliares en lugar de con las células T citotóxicas.

Una célula B que ha capturado un antígeno reclutará una célula T auxiliar al procesar ese antígeno de la misma manera que lo hace una APC. Por lo tanto, la célula B generará los mismos complejos

de MHC2 con péptidos derivados de antígenos que una APC, lo que le permitirá interactuar con los mismos receptores de células T. Una vez que un Thelper se ha unido a una célula B que presenta un péptido antigénico coincidente, completará la activación de esa célula B.

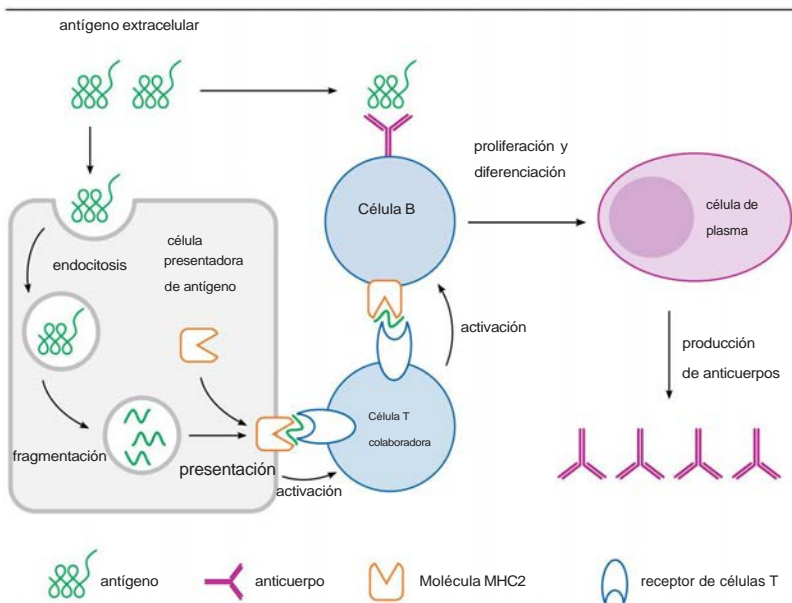


Figura 2.7 Activación de la producción de anticuerpos. Un antígeno extracelular se une a un anticuerpo en la superficie de una célula B, y también a un presentador de antígeno (APC; por lo general una célula dendrítica). Dentro de la APC, el antígeno se fragmenta y luego se presenta en la superficie celular unida a una molécula MHC de clase 2. Este complejo es reconocido por una célula Thelper, que de este modo se activa. La célula T a su vez activa la célula B, que lleva a cabo el mismo procesamiento de antígenos y pasos de presentación como el APC. En respuesta a la activación dual por el intacto antígeno y la célula T colaboradora, la célula B comenzará a dividirse. Sus descendientes se convertirán en células plasmáticas, que sintetizan y secretan anticuerpos con la misma especificidad antigénica como a la célula B original.

En resumen, por lo tanto, la activación de las células B requiere “permiso” tanto de células presentadoras de antígenos como de células T auxiliares; este arreglo algo complejo sirve para prevenir respuestas de anticuerpos prematuras y excesivas, particularmente también contra antígenos propios. Sin embargo, estas protecciones aún pueden fallar, lo que puede resultar en una enfermedad autoinmune.

Mirando hacia atrás una vez más a la Figura 2.4, observamos que muestra anticuerpos que se unen a una proteína viral que se encuentra en la superficie de una célula, pero no ubicada extracelularmente. ¿Cómo podría una proteína de superficie celular de este tipo entrar en la vía MHC2 de presentación de antígenos? Esto ocurre aguas abajo de la destrucción celular, por ejemplo, después de una célula T citotóxica ha matado una célula infectada por el virus en cuestión. Los restos de esa célula luego serán dispersados y eliminados por los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos. Algunos de los remanentes también deben unirse a los receptores de superficie de las células B para activar estas últimas.

2.2.2.4 El cambio de clase de anticuerpo.

Cabe señalar que una célula plasmática recién formada inicialmente producirá una clase particular de anticuerpo llamada inmunoglobulina M (IgM); después de algunas semanas, cambiará a otra clase de anticuerpos, más comúnmente IgG o IgA. La naturaleza transitoria de la producción de IgM es útil para el diagnóstico: si una respuesta de anticuerpos a un antígeno dado consiste principalmente en IgM, entonces debe ser una respuesta primaria que comenzó recientemente; por otro lado, si en su mayoría no es IgM, entonces ha estado sucediendo durante un tiempo y bien puede ser una respuesta secundaria o de “memoria” a un antígeno que el sistema inmunitario ya había encontrado previamente (consulte la Sección 2.4).

Tenga en cuenta que el cambio de clase no cambia la

especificidad antigénica de los anticuerpos; por lo tanto, la IgG o la IgA continuarán uniéndose al mismo antígeno que la IgM formada inicialmente.³

2.3 ¿Cómo se originan los reservorios altamente diversos de células T y células B?

Arriba, comparamos el reservorio de células T y sus receptores con una miríada de “cerraduras”, que entre ellos se ajustan a casi cualquier “llave” antigénica; y lo mismo se aplica a nuestros linfocitos B también. Ahora se sabe que la diversidad verdaderamente increíble de cerraduras surge ya durante el desarrollo fetal. ¿Cómo sucedió esto? ¿Se moldean las cerraduras en respuesta a los fragmentos de proteínas (llaves) que aparecen durante el desarrollo? Pero entonces, las células T estarían equipadas con receptores que reconocen exclusivamente fragmentos de proteínas “propias”, porque el feto en el útero generalmente está protegido de infecciones, lo que significa que no hay péptidos derivados de ningún agente infeccioso disponible para entrenar a las células-T en desarrollo.. Esto difícilmente podría servir para un propósito útil. Si, por el contrario, la diversidad de bloqueos surgiera espontánea y aleatoriamente, sin necesidad de ninguna clave o plantilla de instrucciones, entonces se podrían generar miles de millones de linfocitos que reconocen antígenos “no propios”, es decir, aquellos derivados de agentes extraños, incluyendo proteínas virales.

Curiosamente, ahora se sabe que esto último es el caso. Sin embargo, la naturaleza aleatoria de la generación de receptores de células T también significa que muchos antígenos se activan.

³Mientras que la especificidad de antígeno de una célula B en maduración permanece sin cambios en principio, la afinidad de unión de sus anticuerpos por su antígeno aumenta con el tiempo. Esta “maduración de afinidad” está impulsada por mutaciones genéticas puntuales.

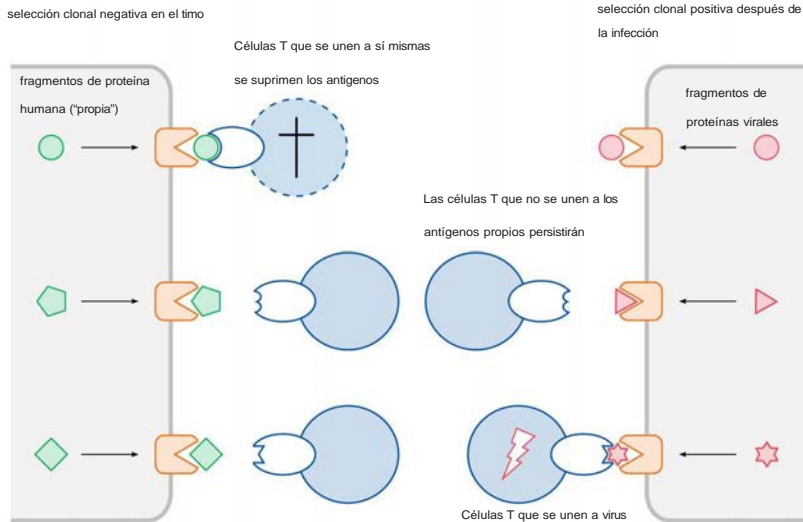


Figura 2.8 Selección clonal de linfocitos-T. La diversidad de receptores de las células-T se genera inicialmente al azar, lo que significa que muchas células-T llevarán receptores que se unen a los antígenos propios. En el timo, estas células-T son “cebadas” por células que expresan esos antígenos y luego se destruyen o suprimen. Las células T que no se unen a los antígenos propios persisten y pueden activarse e inducirse a multiplicarse en un momento posterior en respuesta a una infección viral.

Las células T reconocerán los antígenos “propios”, aquellos derivados de proteínas codificadas por nuestro propio ADN. Sorprendentemente, estos linfocitos que se reconocen a sí mismos son silenciados o controlados durante toda la vida (Figura 2.8).

Ocasionalmente ocurren percances en este mecanismo de control que pueden conducir a enfermedades autoinmunes. Salen células-T de la cubierta que son reactivas contra los antígenos expresados en las células del hígado—viene la hepatitis autoinmune. Salen de la cubierta las células T que son reactivas

contra las células productoras de insulina en el páncreas, viene la diabetes autoinmune.

Pero, por otro lado, las células inmunitarias reactivas contra esencialmente todas las proteínas ajenas están presentes en el nacimiento y están listas para entrar en acción cada vez que se presente un desafío. Es por esta misma razón que las vacunas convencionales se pueden realizar con éxito en la primera infancia, y también que incluso los recién nacidos ya son capaces de resistir y superar las infecciones por virus. Así, cuando llega un Coronavirus, sube el equipo antiCorona de células T; cuando aparece la gripe, surge el equipo contra la influenza, etc. Cada sesión de entrenamiento, cada reinfección con la misma cepa viral o, más comúnmente, una relacionada, fortalece al equipo, lo que permite contener el virus más rápidamente y terminar con la infección con eficacia creciente.

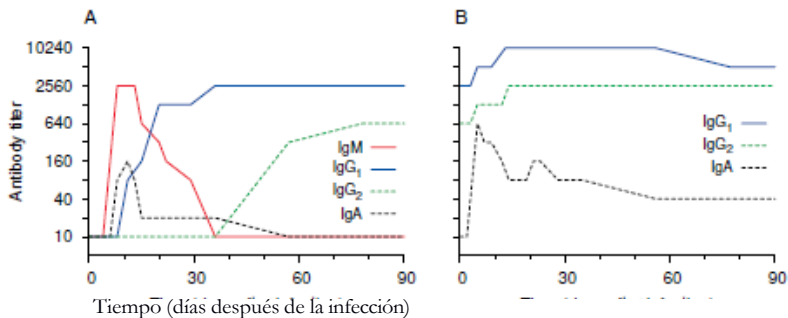


Figura 2.9 Respuestas de anticuerpos séricos a la infección viral primaria y secundaria. En el experimento que se muestra, un ternero que se infectó dos veces con el mismo virus (virus respiratorio sincitial bovino) y se midieron las concentraciones de diferentes clases de anticuerpos séricos a lo largo del tiempo. R: la primera infección provoca un aumento transitorio de anticuerpos IgM, que luego es suplantado por IgG. B: la reinfección provoca un nuevo aumento rápido de IgG, pero la IgM no reaparece. La IgA aumenta transitoriamente después de la primera infección, pero es mayor y más persistente después de la segunda. Tenga en cuenta el eje Y logarítmico. Adaptado de la Figura 1 en [21].

2.4 Memoria inmunológica

Una respuesta inmunitaria a una infección aguda es transitoria; una vez que se supera la infección, la mayoría de las células inflamatorias que se activaron, incluidas las células T, las células B y las células plasmáticas mencionadas anteriormente, ya no son necesarias y, por lo tanto, se eliminarán. Esto también hará que el nivel de anticuerpos circulantes contra el germen en cuestión disminuya con el tiempo. Sin embargo, una cierta cantidad de células T y células B persisten como las llamadas células de memoria, a menudo de por vida, y pueden generar una respuesta inmunitaria secundaria rápida y robusta ante una exposición renovada al mismo patógeno.

La diferencia entre una respuesta de anticuerpos primaria y una secundaria se ilustra en la Figura 2.9. El experimento representado se llevó a cabo con un ternero que había sido criado sin calostro, es decir, no había absorbido ningún anticuerpo materno. Esto se hizo para asegurarse de que los anticuerpos observados fueron producidos por el propio sistema inmunitario del ternero, inicialmente ingenuo.

El ternero fue infectado deliberadamente con el mismo virus dos veces. La infección inicial provocó un aumento algo retrasado de anticuerpos. Inicialmente, todos estos anticuerpos eran de la clase IgM. Luego los IgM se reemplazaron con anticuerpos IgG, que permanecieron persistentemente altos en la escala de tiempo de este experimento, pero después de algunos meses más se esperaba que también declinaran gradualmente. También fue evidente una respuesta de IgA transitoria menor.

La segunda infección dio lugar, después de una fase de latencia inicial acortada, a un nuevo aumento de IgG. En particular, los anticuerpos IgM no aparecieron en todo este tiempo. La ausencia de IgM de la respuesta a la segunda infección demuestra que no se

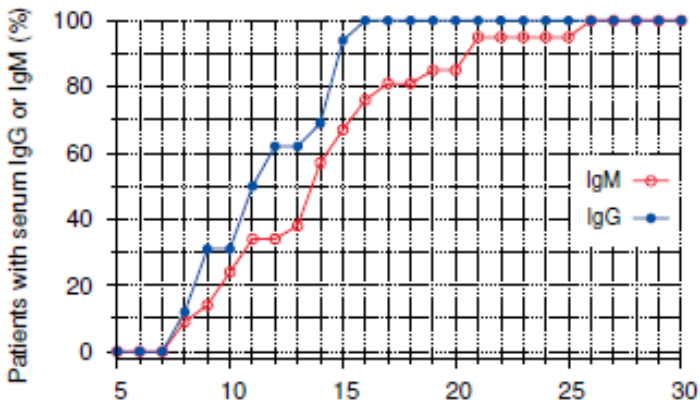
activaron nuevos clones de células B; en cambio, la respuesta de los anticuerpos estuvo totalmente impulsada por la multiplicación de las células B de memoria, que ya habían pasado antes por el cambio de clase de IgM a IgG o a IgA.

Las respuestas secundarias de las células T también son más rápidas y contundentes que las primarias. El correlato clínico de una respuesta inmunitaria secundaria suele ser la inmunidad: una nueva infección por el mismo virus será contenida antes de que se manifieste clínicamente. Los mejores ejemplos de esto son, por supuesto, las enfermedades infantiles clásicas como el sarampión y la rubéola. La viruela alguna vez también pudo considerarse una enfermedad infantil, y también solía dejar atrás la inmunidad de por vida.

El aumento de la eficacia de las respuestas inmunitarias secundarias es, por supuesto, toda la razón fundamental de la vacunación: la respuesta primaria menos eficaz se obtiene con un derivado (idealmente) inofensivo del germen patógeno, de modo que el propio patógeno encontrará la respuesta secundaria incluso al primer contacto. Si bien se ha informado una persistencia prácticamente de por vida de las células B y T de memoria después de la vacunación contra la viruela [22], la inmunidad inducida por la vacuna puede ser menos duradera con otros virus, por ejemplo, con el sarampión y las paperas [23, 24].

2.5 Inmunidad cruzada

Una característica muy poderosa de nuestro sistema inmunitario adaptativo es la *inmunidad cruzada*: si nos infecta un virus que es nuevo para nosotros, pero relacionado con uno que encontramos anteriormente, entonces nuestro sistema inmunitario puede reconocer características moleculares en el nuevo virus que nos resultan familiares y desencadenará una respuesta secundaria contra estos. Al mismo tiempo, también montará una respuesta primaria contra aquellas características que son únicas al nuevo virus y por lo tanto novedoso. Esto explica hallazgos como



Tiempo desde el inicio de la enfermedad (días)

Figura 2.10 Anticuerpos contra el SARSCoV2 en el suero de pacientes con COVID19. IgG e IgM se midieron por separado en muestras de sangre diarias de pacientes con COVID19. Todos los pacientes finalmente desarrollan anticuerpos IgM como se esperaba con una respuesta inmunitaria primaria, pero la IgG aumenta antes que la IgM, lo que indica que la respuesta inmunitaria es en parte de naturaleza secundaria, lo que se debe a la inmunidad cruzada. Datos

los ilustrados en la Figura 2.10. El gráfico rastrea el desarrollo de anticuerpos contra el SARSCoV2 en un grupo de pacientes con COVID19 que inicialmente dieron negativo para tales anticuerpos. Tanto IgM como IgG aumentan, pero notablemente IgG aumenta más rápido. Este rápido aumento es típico de una respuesta de memoria. Por otro lado, todos los individuos eventualmente también desarrollan IgM, lo que indica que se está produciendo una respuesta primaria. Por lo tanto, el aumento temprano de IgG resulta de la inmunidad cruzada, mientras que el aumento posterior de IgM representa la respuesta principal a las características antigénicas nuevas y únicas del SARSCoV2.

Los virus específicos con mayor probabilidad de haber sentado las bases para la reacción de tipo memoria a la infección por

SARSCoV2 son evidentes a partir de los datos de la Figura 2.11. En este estudio, se analizaron muestras de suero de pacientes con COVID 19 en busca de anticuerpos que reaccionarían de forma cruzada con las proteínas de pico de otros cuatro coronavirus humanos, a saber, SARS CoV1, MERS, HKU1 y OC43. En cada caso, la infección por SARSCoV2 aumentó significativamente los niveles de anticuerpos en relación con los observados en un grupo de control de personas no infectadas con SARSCoV2. Sin embargo, lo que es más, con las cepas virales endémicas HKU1 y OC43, incluso el grupo de control negativo mostró niveles de anticuerpos bastante altos, lo que indica una infección previa generalizada e inmunidad a estos cultivos.

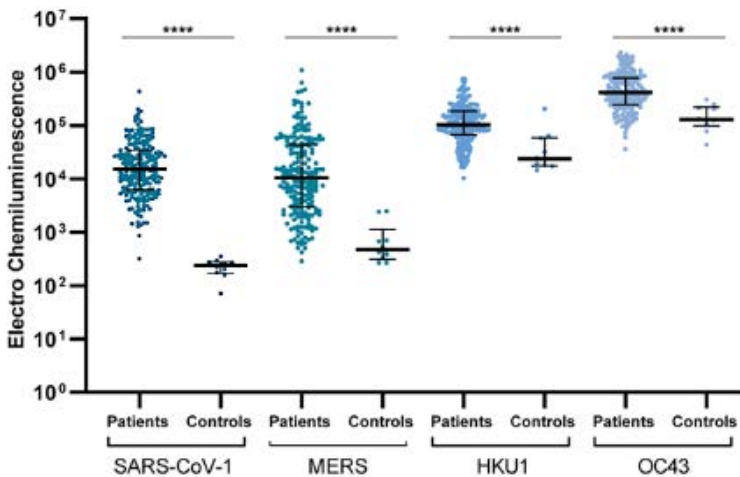


Figura 2.11 Anticuerpos IgG de reacción cruzada inducidos por la infección por SARSCoV2. Se analizaron muestras de suero de 203 personas con evidencia de infección por SARSCoV2 y de un grupo de control negativo para determinar los niveles de anticuerpos contra las proteínas de punta de los coronavirus humanos SARSCoV1, MERS, HKU1 y OC43. Con los cuatro antígenos, los títulos de anticuerpos fueron más altos en los pacientes infectados que en los controles, lo que indica que los anticuerpos contra el pico del SARSCoV2 reaccionan de forma cruzada con los de los otros coronavirus. Figura adaptada de [26].

Si alguien con tal inmunidad está infectado con SARS-CoV2, las células B de memoria de reacción cruzada inducidas anteriormente por HKU1 u OC43 se reactivarán para producir anticuerpos nuevamente. Cabe señalar que la presencia de tales anticuerpos de reacción cruzada se correlaciona con una gravedad clínica reducida de COVID19 [27].

Con el SARSCoV1 (el virus del SARS original) y el MERS, que nunca fueron endémicos en la población humana, los niveles de anticuerpos fueron bajos en el grupo de control. En estos casos, el fuerte aumento en el nivel de anticuerpos de reacción cruzada entre los pacientes con COVID19 debe haber sido inducido por el propio SARSCoV2. Por lo tanto, podemos esperar que los pacientes recuperados de COVID19 disfruten de una medida de protección cruzada contra el SARS o el MERS, en caso de que alguno de los virus regrese, por ejemplo, al fugarse de otro laboratorio de armas biológicas de “alta seguridad”.

La inmunidad cruzada entre el SARSCoV2 y otros coronavirus también se ha documentado con respecto a los linfocitos T [28, 29]. Lo más probable es que la inmunidad cruzada preexistente generalizada de células T y células B explique el curso clínico bastante benigno de COVID19 en la mayoría de los pacientes.

2.6 ¿Quién controla realmente las infecciones virales: anticuerpos o células-T citotóxicas?

Hemos visto que las infecciones por virus provocan tanto la formación de anticuerpos como una respuesta de células T. ¿Cuál es la importancia respectiva de cada uno en el control y la superación de la infección por el virus? La respuesta es, depende.

Respuesta inmunitaria primaria frente a secundaria. En la primera infección con un virus dado (y en ausencia de inmunidad cruzada), no hay anticuerpos que se puedan unir y neutralicen las partículas del virus antes de que entren en las

células de nuestro cuerpo. Por lo tanto, en el momento en que se ha montado una respuesta inmunitaria, es posible que se haya infectado un número considerable de células, que luego deben eliminarse. Esta tarea recae principalmente en las células T citotóxicas, aunque también contribuyen los mecanismos citotóxicos dependientes de anticuerpos (ver Figura 2.4). Por otro lado, si nos hemos encontrado con el virus infeccioso antes, y los niveles de anticuerpos siguen siendo suficientes o pueden elevarse con poca anticipación, entonces estos anticuerpos pueden limitar efectivamente la propagación del virus y, por lo tanto, tener un papel dominante [16, p. 358].

2.6.2 Mejora dependiente de anticuerpos. La respuesta también depende de la identidad del virus. Si bien todos los virus inducirán anticuerpos específicos, algunos virus no serán neutralizados de manera efectiva por ellos. Esto puede ocurrir porque se supone que ciertas células del sistema inmunitario toman complejos antígenoanticuerpo y los destruyen. Si una célula de este tipo absorbe una partícula de virus a la que se han unido los anticuerpos, pero logra evadir la destrucción, entonces puede comenzar a multiplicarse dentro de esa célula inmunitaria. En general, en lugar de proteger nuestras células del virus, los anticuerpos promoverán la replicación del virus y empeorarán la enfermedad. Este efecto se denomina *mejora dependiente de anticuerpos* (ADE). Clínicamente, ADE puede causar una respuesta hiperinflamatoria (una “tormenta de citoquinas”) que amplificará el daño a nuestros pulmones, hígado y otros órganos de nuestro cuerpo.

La fiebre del dengue es una infección viral natural que a menudo se complica con un aumento dependiente de anticuerpos; esto hará que las infecciones recurrentes sean más graves que las primarias. También se ha observado ADE después de la vacunación contra el virus del dengue, el virus respiratorio sincitial (VSR) y el sarampión. Los coronavirus también son propensos al ADE provocado por la vacuna; se ha descrito con el virus SARS

original (SARSCoV1), el virus MERS y el coronavirus felino [30, 31]. Todos estos están estrechamente relacionados con el SARS-CoV2. SARSCoV1 en particular es altamente homólogo con SARS-CoV2, con una identidad de secuencia del 82 % a nivel del genoma, y el receptor viral en las células huésped para ambos es ACE2. El riesgo de mejora dependiente de anticuerpos en relación con la infección por COVID19 y la vacunación se reconoció explícitamente en la literatura antes de que se implementaran las vacunas COVID19 basadas en genes [32–35], pero no se evaluó rigurosamente durante el muy corto período de ensayos clínicos.

2.6.3 Evasión viral de las células T citotóxicas. Mientras que ADE permite que algunos virus evadan la neutralización mediada por anticuerpos, otros virus evitan la activación de las células T citotóxicas al interferir con la vía de presentación y procesamiento de antígenos dependiente de MHC1 descrita en la figura 2.4. Ejemplos bien conocidos son los miembros de las familias Herpesvirus y Poxvirus [36].

Nuestro sistema inmunológico tiene una respuesta: las células asesinas naturales (NK). Estos son linfocitos con un conjunto peculiar de receptores de superficie que pueden detectar la falta de moléculas MHC1 en otras células de nuestro cuerpo, lo que indica que la vía dependiente de MHC1 está siendo manipulada en esas células. Por lo tanto, la célula NK se activará para matar esas células. Las células NK también pueden ser activadas por anticuerpos unidos a proteínas virales en la superficie de las células infectadas.⁴

⁴ El efecto combinado de los anticuerpos y las células NK se denomina “citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos” (ADCC). Además, las células NK también están dotadas de receptores de reconocimiento de patrones para ácidos nucleicos virales y algunas proteínas virales. Esto les permite combatir una infección viral incluso antes de que se establezca una respuesta inmunitaria adaptativa completa: participan tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adaptativa.

En resumen, las células T citotóxicas serán más importantes en las infecciones primarias y con los virus que inducen ADE, mientras que los anticuerpos tendrán un papel dominante en las infecciones secundarias y con los virus que pueden evadir la acción de las células T citotóxicas.

2.7 Inmunidad a virus respiratorios: inmunidad sistémica versus mucosas

Muchas vacunas, incluidas las del COVID19, están dirigidas a virus que infectan principalmente las membranas mucosas del tracto respiratorio antes de posiblemente propagarse a través del torrente sanguíneo a otros órganos del cuerpo. En este contexto, debemos señalar que las células del sistema inmunitario que residen dentro y debajo de las membranas mucosas del tracto respiratorio (y también de los tractos digestivo y genitourinario) funcionan de forma algo independiente de aquellas células inmunitarias que protegen el interior del cuerpo.

Una característica clave de la distinción funcional entre inmunidad de mucosas y la sistémica son las dos categorías principales de anticuerpos que están presentes en el cuerpo. Los anticuerpos de la primera categoría son producidos por células plasmáticas que se encuentran dentro de una membrana mucosa, directamente debajo de su capa celular superior (*el epitelio*). Estos anticuerpos, la inmunoglobulina A secretada (sIgA), se secretan a la superficie de la membrana mucosa. Por lo tanto, están en el sitio para enfrentarse a los virus transmitidos por el aire (o transmitidos por los alimentos), y pueden prevenir la unión viral y la infección de las células dentro de la membrana mucosa.

Los anticuerpos de la segunda categoría, IgG e IgA circulante, se encuentran en el torrente sanguíneo. Estos anticuerpos pueden contrarrestar potencialmente la propagación de virus a través del torrente sanguíneo, por ejemplo, cuando la inmunidad de las mucosas no logra repeler una infección de las vías respiratorias o la limita únicamente a las células de las membranas mucosas.

Fundamentalmente, las vacunas que se inyectan en el músculo, es decir, en el interior del cuerpo, solo inducirán IgG e IgA circulante, pero no IgA secretora. Los anticuerpos inducidos por tales vacunas, por lo tanto, no pueden y no protegerán eficazmente las células del tracto respiratorio contra la infección por virus transmitidos por el aire [37, 38]. Esta realización no es polémica ni particularmente nueva. Incluso hace 30 años, McGhee et al. [38] concluyó:

Es sorprendente que, a pesar de nuestro nivel actual de comprensión del sistema inmunitario mucoso común, casi todas las vacunas actuales se administran a los seres humanos por vía parenteral [es decir, mediante inyección]. La inmunización sistémica es esencialmente ineficaz para la inducción de respuestas inmunitarias de mucosas. Dado que la mayoría de los microorganismos infecciosos se encuentran a través de las áreas superficiales de las mucosas, es lógico considerar la inducción de anticuerpos protectores y respuestas de células T en los tejidos de las mucosas.

El fracaso de la inyección intramuscular para inducir IgA secretora se confirmó una vez más en un estudio reciente sobre el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) [39], que al igual que el COVID19 está causado por un coronavirus de origen dudoso. La vacuna experimental utilizada en este estudio estaba basada en genes, como las principales vacunas actualmente implementadas contra COVID19. Con la vacuna COVID19 de Pfizer, solo se ha detectado una inducción débil y de corta duración de anticuerpos en las mucosas [40, 41]. Con poca o ninguna IgA secretora, no hay motivo para esperar que la vacunación inhiba eficazmente la replicación del virus dentro de las membranas mucosas. Por lo tanto, era de esperar que las vacunas no consiguieran prevenir la infección de las [42, 43], vías respiratorias superiores por el coronavirus SARS-CoV-2 y, por lo tanto, la propagación del virus.

Lo único que inducirá eficazmente los anticuerpos IgA secretados (sIgA) son las infecciones de las vías respiratorias

que se producen de forma natural, o posiblemente las vacunas aplicadas por vía intranasal, que, sin embargo, hasta ahora son experimentales [39].⁵ Las membranas mucosas de las personas sanas están, por consiguiente, recubiertas de anticuerpos dirigidos contra las infecciones de virus respiratorios comunes. Sin embargo, la capacidad de estos anticuerpos para prevenir infecciones es limitada, por lo que las infecciones por virus en el aire ocurren repetidamente a lo largo de la vida.

El papel subordinado de la IgA secretora en la lucha contra las infecciones virales sistémicas se destaca por el hecho de que las personas con un defecto genético muy común (deficiencia selectiva de sIgA) que no pueden producir sIgA no sufren una susceptibilidad dramáticamente aumentada hacia infecciones respiratorias graves.

Las infecciones graves que se extienden más allá de las membranas mucosas respiratorias encontrarán la parte sistémica del sistema inmunitario, que protege el interior del cuerpo y que permanece intacto en pacientes con el defecto genético mencionado anteriormente. Esta parte incluye los anticuerpos que se encuentran en el torrente sanguíneo, es decir, IgG e IgA circulante.

2.8 Estrategias de vacunación

Ahora consideraremos los diferentes tipos de vacunas antivirales, comenzando con las convencionales. Si bien este no es el enfoque de este libro, discutirlos brevemente nos brindará algunos antecedentes útiles para evaluar las vacunas de ARNm.

⁵Una vacuna que se administró de manera biológicamente apropiada fue la vacuna viva Sabin contra la poliomielitis: se administró por vía oral, lo que imita la ruta de infección con el poliovirus natural. Sin embargo, debido a serias preocupaciones de seguridad (ver más abajo), esta vacuna ahora está obsoleta.

Entre las vacunas antivirales convencionales, una distinción clave es la que existe entre las vacunas de virus infecciosos o “vivos” por un lado y las no infecciosas o “muertos” por el otro. Ambos tipos son ampliamente utilizados y tienen sus respectivas fortalezas y debilidades.

2.8.1 Vacunas “muertas”. Estas vacunas consisten en antígenos derivados de virus que son incapaces de replicarse. El método tradicional para preparar tales vacunas consiste en la inactivación química: el virus en cuestión se cultiva en huevos o en un cultivo celular adecuado y luego se trata con algún producto químico que reaccionará con las partículas virales y, por ello destruir su capacidad para infectar células y replicarse. Un procedimiento adecuado se describe en un informe reciente sobre el desarrollo de una vacuna COVID19 inactivada [44]. La vacuna que ahora comercializa la empresa china Sinovac es de este tipo. Otro ejemplo importante es la vacuna Salk contra la poliomielitis, que ha recuperado su lugar de liderazgo frente a la vacuna viva contra la poliomielitis Sabin debido a los graves déficits de seguridad de esta última (ver Sección 2.8.2.3).

Un riesgo potencial de las vacunas muertas tradicionales es que algunas partículas infecciosas podrían sobrevivir al proceso de inactivación química. Este riesgo está ausente con las vacunas de subunidades, que se han vuelto factibles con el advenimiento de la tecnología del ADN recombinante. Un buen ejemplo es la vacuna contra la hepatitis B. Su único componente antigénico es el antígeno de superficie de la partícula viral, que se expresa de forma recombinante *in vitro*; ningún genoma viral intacto, y por lo tanto ninguna partícula infecciosa, está presente en ninguna etapa del proceso de producción.

Si bien tanto la inactivación química como la expresión de subunidades recombinantes pueden reducir o incluso anular no solo la infecciosidad de un virus sino también las actividades tóxicas de sus proteínas virales, esto último no es un hecho. Señalamos específicamente que la vacuna de subunidades

“Novavax”, que contiene la proteína de espiga del SARSCoV2 como único antígeno, se ha relacionado con casos de miocarditis [45], al igual que, por supuesto, las vacunas COVID19 basadas en genes [46, 47].

¿Cómo responde el sistema inmunitario a estas vacunas muertas? Los procesará como antígenos extracelulares, es decir, serán absorbidos y procesados por células presentadoras de antígenos y luego inducirán la activación de células T auxiliares y B afines, lo que conducirá a la producción de anticuerpos (consulte la Sección 2.2.2.3). Por el contrario, tendrá lugar muy poca o ninguna activación de las células T citotóxicas. Además, dado que estas vacunas se inyectan por vía subcutánea o intramuscular, la inducción de la inmunidad de las mucosas será débil o nula.⁶

2.8.2 Vacunas de virus vivos. Estas vacunas son virus reales que son versiones atenuadas del virus patógeno en cuestión o son virus naturales distintos del patógeno pero relacionados con él. El último caso se ilustra mejor con la invención de Edward Jenner de usar el virus natural de la viruela bovina para vacunar contra la viruela. Este procedimiento es también un excelente ejemplo de inmunidad cruzada (ver Sección 2.5). Las cepas del virus Vaccinia que se utilizaron para la vacunación contra la viruela en el siglo XX se derivan de otros poxvirus naturales de origen poco claro [51].

⁶ Se ha notificado una protección parcial frente a la infección por la inmunidad de las mucosas, por ejemplo, con una vacuna antipoliomielítica inactivada [48]. Cierta grado de activación de células T citotóxicas es posible a través de la presentación cruzada, es decir, a través del “desbordamiento” de antígenos de la vía MHC2 a la vía MHC1 de presentación de antígenos y activación de células T [49, 50]. Cabe señalar, sin embargo, que con la poliomiélitis el objetivo principal no es inhibir la infección de las mucosas, sino más bien la propagación de la infección a través del torrente sanguíneo al sistema nervioso central (consulte la Sección 2.8.4). De hecho, esto se logra fácilmente con la vacuna Salk.

Por el contrario, la vacuna contra la poliomielitis Sabin y la vacuna contra el sarampión son vacunas vivas que se derivaron en el laboratorio mediante pases en serie en cultivos de células no humanas. El principio de la atenuación es simplemente “animar” al virus a adaptarse a su entorno de células huésped no humanas. Al menos algunas de las mutaciones espontáneas que ayudan al virus a crecer mejor en células no humanas reducirán su capacidad de propagarse en huéspedes humanos. Por lo tanto, si el virus se introduce posteriormente en humanos, tenderá a causar solo infecciones leves, que, sin embargo, seguirán siendo suficientes para inducir una respuesta inmunitaria protectora.

Dado que las vacunas de virus vivos son virus reales, tienden a inducir respuestas tanto de anticuerpos como de células T citotóxicas; es decir, la respuesta inmunitaria se asemeja más a la del patógeno original y, por lo tanto, se puede esperar que sea más robusta y duradera. Si bien esta consideración favorece las vacunas vivas sobre las muertas, las vacunas vivas tienen, no obstante, sus propios inconvenientes específicos.

2.8.2.1 Infección atípicamente grave en individuos susceptibles. La virulencia del virus de la vacuna puede ser lo suficientemente baja para los receptores sanos, pero aquellos con condiciones predisponentes, como trastornos inmunológicos o enfermedades de la piel, pueden sufrir una enfermedad grave después de la inoculación. Por ejemplo, la vacunación contra la viruela está contraindicada en personas con eczema atópico (neurodermatitis), ya que en ellas el virus de la vacuna puede causar una enfermedad sistémica de la piel conocida como *eczema vaccinatum* [52]. Incluso en receptores sin predisposición reconocible, la vacunación contra la viruela ha causado miocarditis y encefalitis, es decir, infección del corazón y el cerebro, con consecuencias a menudo graves y a veces mortales.

2.8.2.2 Transmisión del virus vacunal en la población humana.

Dado que la vacuna es un virus vivo, puede propagarse de

los individuos vacunados a los transeúntes, y posiblemente de estos últimos a toda la población humana. Si bien un examen superficial podría sugerir que dicha transmisión es una buena forma de aumentar la eficacia de las vacunas vivas [53, 54], presenta riesgos inaceptables, por las siguientes razones: la vacuna podría transmitirse a personas que corren el riesgo de contraer una enfermedad grave a causa de ella (ver arriba), y el virus podría incluso volver a su plena virulencia mientras se propaga en la población humana. Desafortunadamente, este último riesgo no es meramente hipotético.

2.8.2.3 Reversión de la cepa vírica atenuada a virulencia total para humanos. Señalamos anteriormente que el proceso de atenuación se basa en el paso en serie del virus en células no humanas, que seleccionarán mutaciones aleatorias que mejoran el crecimiento en estos cultivos celulares, pero al mismo tiempo disminuyen la virulencia para los humanos. Por el contrario, si un virus atenuado de este tipo se inocula en humanos, esto iniciará un pase en serie en células humanas, que seleccionará las mutaciones que reviertan o compensen las atenuantes. Este efecto se magnificará si el virus puede transmitirse de individuos vacunados a individuos no vacunados.

La aparición de tales reversiones derivadas de vacunas está bien documentada en vacunas orales contra la poliomielitis, y algunos de estos revertidos han causado grandes brotes en la población humana. Un estudio detallado sobre un grupo de brotes de este tipo, que se produjeron en Nigeria, documentó 403 casos de enfermedad paralítica y un total estimado de 700.000 infecciones. Además, el estudio sugirió que las cepas de virus revertidos surgieron varias veces durante estos brotes [55]. Este ejemplo debería ser suficiente para ilustrar la gravedad del problema, que es la razón por la que el mundo ha vuelto a la vacuna muerta de poliomielitis más segura.

2.8.3 Vacunas basadas en genes. Probablemente sepa que se están utilizando dos tipos diferentes de vacunas basadas en genes

contra el COVID19, a saber, las vacunas basadas en adenovirus producidas por AstraZeneca y Johnson & Johnson, y las vacunas de ARNm producidas por Pfizer y Moderna. Limitaremos la discusión a estos dos tipos, aunque existen otras variaciones experimentales sobre el tema.

2.8.3.1 Vacunas a base de adenovirus. Las partículas de adenovirus contienen genomas de ADN de doble cadena, que liberan dentro de sus células huésped. Una célula infectada primero transcribe el genoma viral a ARNm, del cual luego se traducen las proteínas virales (ver Figura 2.12). En las vacunas basadas en adenovirus, varios genes del genoma del adenovirus natural han sido reemplazados por el gen que codifica el antígeno de la vacuna en cuestión. En el caso de las vacunas COVID19 basadas en adenovirus, este es el gen que codifica la proteína de pico SARSCoV2.

Cabe señalar que una célula infectada con una partícula de adenovirus recombinante de este tipo producirá tanto la proteína de punta del SARSCoV2 como aquellas proteínas del portador del adenovirus (“vector”) cuyos genes siguen siendo parte del genoma recombinante. En consecuencia, se provocará una respuesta inmunitaria contra todas estas proteínas. Algunos de los anticuerpos generados contra las proteínas adenovirales después de la primera inyección pueden neutralizar las partículas de virus recombinantes y, por lo tanto, reducirán la eficacia de las inyecciones de refuerzo.

Además, observamos que la eliminación de algunos de los genes de adenovirus naturales del genoma recombinante deja a este virus vacunal “paralizado” -es capaz de infectar células humanas e inducir la síntesis de proteínas dentro de ellas, pero es incapaz de replicarse y generar cualquier progenie de viriones. Esto significa la cantidad total de partículas de virus necesarias para estimular una respuesta inmunitaria que debe inyectarse de una vez, en lugar de acumularse gradualmente in vivo, como sería el caso de una infección de virus natural o una vacuna de

virus vivo convencional. La inyección de una dosis tan grande de material viral puede agravar los eventos adversos.

2.8.3.2 Vacunas de ARNm. Una partícula de vacuna de ARNm contiene un ARNm sintético, que está encerrado en una cubierta compuesta por varios tipos de lípidos, una nanopartícula lipídica (LNP). Estos lípidos protegen el ARN en el espacio extracelular y también facilitan su captación en la célula huésped. Esencialmente, esta absorción no está restringida por el tipo de célula: cualquier célula puede absorber estas nanopartículas de ARNm/lípidos, aunque las células de ciertos órganos, por ejemplo, hígado, bazo y ovarios, acumulan cantidades particularmente altas, por razones que se explicarán en la Sección 5.2.1.

Una vez dentro de la célula, el ARNm sintético se despoja de su cubierta lipídica y luego funciona como un ARNm natural para inducir la síntesis de la proteína que codifica. Con las vacunas COVID-19 de ARNm, esta es nuevamente la proteína espiga del SARSCoV2. Tenga en cuenta, sin embargo, que con las vacunas Pfizer y Moderna COVID19, el ARNm sintético lleva una modificación peculiar: uno de los cuatro nucleósidos contenidos en el ARNm natural, a saber, la uridina, ha sido reemplazado artificialmente con 1metil pseudouridina.⁷ Esto provoca un aumento muy sustancial en el nivel de la traducción: se producirá mucha más proteína espiga que en el caso de un ARNm natural que contiene uridina [56, 57].

⁷Los ARNm de las vacunas de Pfizer y Moderna tienen dos modificaciones adicionales: sus secuencias de nucleótidos tienen codones optimizados para una expresión máxima en células humanas, y tienen dos mutaciones puntuales estratégicas que estabilizan la conformación previa a la fusión de la proteína espiga, es decir, inhiben el cambio en la forma molecular de la proteína espiga que normalmente acompaña la fusión de la envoltura viral con la membrana celular (ver Figura 2.3).

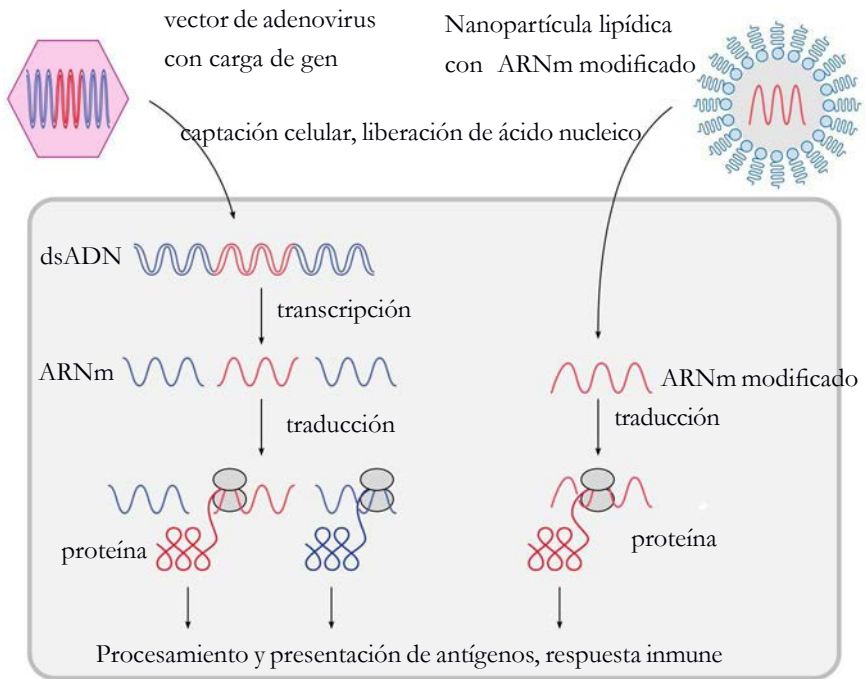


Figura 2.12 Mecanismos de acción de las vacunas basadas en genes. Izquierda: las vacunas basadas en adenovirus contienen un gen de carga (rojo) dentro de su genoma de ADN de doble cadena recombinante, que se expresa dentro de la célula de manera muy similar a un gen celular. Derecha: las vacunas de ARNm consisten en un ARNm modificado que está encerrado en una capa de lípidos, que facilitan la absorción del ARNm en las células huésped. Luego se traduce directamente en proteínas antigénicas. El procesamiento y la presentación del antígeno proceden como se ilustra en las Figuras 2.4 y 2.7.

El ARNm sintético no codifica otra proteína que la espiga; a diferencia de las vacunas basadas en adenovirus, ninguna otra proteína viral está involucrada en la función de las vacunas de ARNm. Dado que el ARNm no se replica dentro de la célula huésped,⁸ la cantidad total de ácido nucleico requerida para producir la cantidad necesaria de antígeno proteico debe inyectarse nuevamente de una sola vez.

2.8.3.3 La respuesta inmune inducida por vacunas basadas en genes. Ambas formas de vacunas basadas en genes inducen la producción intracelular de proteína antigénica; por lo tanto, en principio deberían prestarse a la inducción mediada por MHC1 de una respuesta robusta de células T citotóxicas (ver Figura 2.4). Sin embargo, dado que la proteína espiga codificada por todas las vacunas COVID19 basadas en genes se transporta a la superficie celular, terminará principalmente en la vía MHC2 de presentación de antígenos. Por lo tanto, cabría esperar una activación preferencial de las células T auxiliares y una fuerte respuesta de anticuerpos, pero una inducción bastante débil de las células-T. De acuerdo con la limitada evidencia disponible, este es el caso [58].⁹

Si bien las vacunas basadas en genes pueden parecerse superficialmente a virus naturales o vacunas de virus vivos, el diablo está en los detalles: las diferencias aparentemente menores en los modos de acción tienen profundas diferentes implicaciones para la probabilidad y distribución de eventos adversos. Esto será discutido en la Sección 3.3.

⁸Esto se aplica, al menos oficialmente, a las vacunas COVID19 suministradas al público. Sin embargo, Pfizer ha desarrollado y realizado pruebas clínicas con vacunas de ARNm autoamplificadoras, que codifican genes virales adicionales. Dichas vacunas aún no se han implementado fuera de los ensayos clínicos limitados.

⁹Para ver un ejemplo aparente de lo contrario, consulte la Sección 4.4.6, que analiza un caso clínico en el que se detectaron linfocitos T citotóxicos contra la proteína de la espiga, pero no la proteína de la espiga en sí misma, dentro del hígado.

2.8.4 Grados de inmunidad inducida por la vacuna y razones para la vacunación. El resultado ideal de la vacunación sería la inmunidad esterilizante, es decir, el virus en cuestión ya no podrá infectar a los receptores de la vacuna. De este modo, los vacunados no solo estarán protegidos de la enfermedad clínica, sino que también negarán al virus cualquier oportunidad de propagarse. Si una proporción lo suficientemente alta de la población ha recibido tal vacuna, entonces el resultado debería ser inmunidad colectiva: la probabilidad de que cada caso de infección genere otro caso (el número reproductivo básico) caerá por debajo de 1, lo que significa que la infección disminuirá en lugar de desgarrar a toda la población. En teoría, la inmunidad colectiva también es posible con una vacuna que simplemente reduce, pero no elimina por completo, la infección en las personas vacunadas; sin embargo, es difícil encontrar ejemplos convincentes del mundo real.

Una vacuna que no suprime la infección aún puede proteger de una enfermedad clínica significativa. Por ejemplo, el poliovirus inicialmente infecta las membranas mucosas del intestino, y es desde allí que el virus se elimina y se propaga. Sin embargo, esta infección intestinal no es más que un episodio de diarrea. La enfermedad paralítica característica ocurre solo si el virus se propaga desde este sitio inicial de propagación primero al torrente sanguíneo y luego al sistema nervioso central.

Como se señaló en la Sección 2.7, las vacunas administradas por vía intramuscular no inducirán de manera efectiva la inmunidad de las mucosas y, de hecho, el poliovirus aún puede propagarse en muchos de los receptores de la vacuna [48]. Sin embargo, la vacuna contra la poliomielitis muerta inyectada por vía intramuscular inducirá efectivamente anticuerpos que circulan en el torrente sanguíneo, y estos neutralizarán de manera confiable el virus antes de que pueda infectar el sistema nervioso central e inducir la enfermedad paralítica.

Sin embargo, una vacuna que no previene la enfermedad grave podría mitigarla; sin embargo, de nuevo es difícil encontrar ejemplos realistas, al menos en el ámbito de los virus. Con respecto a las enfermedades bacterianas, un ejemplo válido puede ser la vacuna antituberculosa original, que es una vacuna viva atenuada.

Un beneficio intrigante de la inmunidad colectiva es que protege no solo a los receptores de la vacuna, sino también a los que no la reciben, incluidos aquellos en quienes la vacunación no es recomendable, porque están predispuestos a reacciones adversas a la vacuna. Sin embargo, es evidente que solo cuando la inmunidad colectiva es realmente factible se puede argumentar para imponer la vacunación obligatoria a la mayoría sana con el fin de proteger a los pocos vulnerables. Las vacunas COVID19, que fueron impuestas al público con una coerción despiadada, nunca han estado cerca de cumplir con este requisito.

2.9 Apéndice: algunas pruebas de fraude en los ensayos clínicos de Pfizer

Habiendo cubierto algunos fundamentos de la respuesta inmune antiviral, ahora estamos listos para evaluar críticamente algunos de los datos de ensayos clínicos que Pfizer envió a los reguladores al solicitar la autorización de uso de emergencia. Una ilustración clave que aparece en los informes tanto de la FDA [59] como de la EMA [60] compara la incidencia acumulada de COVID19 entre los vacunados y el grupo placebo. Este gráfico, que se muestra como la Figura 9 en el informe de la EMA, se muestra aquí en la Figura 2.13 A. Hasta el día 12 después de la primera inyección, las incidencias acumuladas en los dos grupos se siguen muy de cerca. Sin embargo, después del día 12, solo el grupo del placebo continúa acumulando más casos nuevos a un ritmo constante, mientras que la pendiente del gráfico cae abruptamente a casi cero en el grupo de la vacuna.

Esta notable observación sugiere que la inmunidad se estableció muy repentina y uniformemente el día 12 exactamente entre los vacunados. Dado que la segunda inyección ocurrió 19 o más días después de la primera, esto implicaría que la primera inyección es suficiente para establecer la inmunidad total. Esta conclusión, sin embargo, no se establece y, de hecho, Pfizer no informa ningún dato sobre las personas de prueba que recibieron una sola inyección.

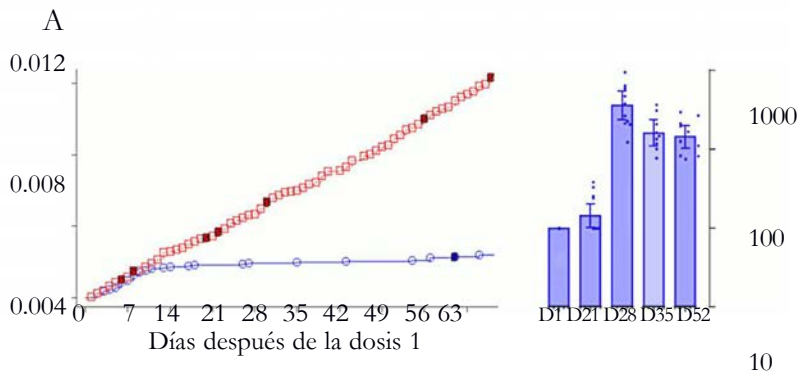


Figura 2.13 Evidencia de fraude en los ensayos clínicos de Pfizer. Reproducción parcial de la Figura 9 (A; incidencia acumulada de COVID19 entre los grupos vacunados y de placebo) y de la Figura 7 (B; títulos de anticuerpos neutralizantes el día de la primera inyección [D1] y varios días después) de la evaluación de la EMA informe [60]. Tenga en cuenta el eje Y logarítmico en B. Consulte el texto para la discusión.

Un inicio repentino de inmunidad total el día 12 después de la primera exposición al microbio o vacuna en cuestión no es en absoluto un resultado biológicamente plausible. Se dice que la mayoría de los participantes del ensayo no tenían evidencia de infección previa por COVID19. Si bien muchos habrán tenido algún grado de inmunidad cruzada, una respuesta inmunitaria específica en toda regla se habría establecido de manera más gradual y lenta (compárese con la Figura 2.10). De hecho, tal patrón se informó para esta misma vacuna, en este mismo ensayo clínico, en la Figura 7 del informe de la EMA, que se reproduce aquí como Figura 2.13 B. La figura muestra el aumento de anticuerpos neutralizantes contra el SARSCoV2 antes de la primera inyección de la vacuna y en varios momentos posteriores.

Considerando lo anterior, deberíamos esperar que el nivel de anticuerpos neutralizantes en sangre refleje el grado de inmunidad clínica al virus. Sin embargo, esto no es en absoluto lo que vemos en la figura 2.13B. El día 21 después de la primera inyección, es decir, 9 días completos después del inicio repentino de la inmunidad clínica completa evidente en la Figura 2.13A, la cantidad de anticuerpos neutralizantes en la sangre aumentó apenas por encima del nivel de fondo. El nivel máximo de anticuerpos neutralizantes se observa solo el día 28 después de la primera inyección, momento en el que la mayoría de las personas de prueba ya habrían recibido su segunda inyección. No se informó el curso temporal de la inmunidad celular (células T), pero en ausencia de una prueba positiva de lo contrario, se puede suponer que se asemeja a la de la respuesta de anticuerpos.

En resumen, el inicio repentino de la inmunidad clínica total el día 12 después de la primera inyección es muy poco plausible a primera vista, y la credibilidad de esta afirmación se ve socavada aún más por los estudios de anticuerpos realizados como parte del mismo ensayo. Por lo tanto, la reclamación debe considerarse fraudulenta. En este contexto, también notamos que varias

personas que habían realizado trabajos por contrato para Pfizer en los ensayos clínicos hablaron con el British Medical Journal sobre las irregularidades que se habían producido en estos ensayos. Estos incluyeron una gestión de laboratorio deficiente, ingreso de datos tardío e intencionalmente falsificados y, en conjunto, la falta de exámenes de seguimiento en pacientes sintomáticos [61]. Uno de ellos lo resumió así: *“No creo que hayan sido buenos datos limpios. es un lío de locos”*

Con los ensayos clínicos de Moderna, la situación no es mejor. Para más evidencia de fraude de datos por parte de ambos fabricantes, véase Palmer et al. [62].

3. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE DAÑO POR VACUNAS ARNm

Habíamos visto en el capítulo anterior que las células que expresan antígenos “no propios” serán atacadas y destruidas por nuestro sistema inmunitario. En las infecciones virales, este es un mal necesario, porque conduce a la eliminación de las células afectadas. Una circunstancia atenuante es que la mayoría de los virus se dirigen a un espectro limitado de tejidos y tipos de células, y la mayoría de los tejidos pueden regenerarse, de modo que las heridas pueden sanar a partir de entonces.

Los defensores de las vacunas de ARNm suelen argumentar que estos agentes no hacen más que imitar lo que sucede en las infecciones virales reales. Por lo tanto, se afirma que la expresión de la proteína extraña es de corta duración y se limita principalmente al sitio de la inyección intramuscular. Por lo tanto, no se esperan reacciones adversas graves. Sin embargo, nada podría ser más engañoso y más alejado de la verdad.

3.1 Las vacunas de ARNm se distribuyen por todo el organismo y afectan de forma destacada a los vasos sanguíneos.

La afirmación de que las nanopartículas de ARNm/lípidos permanecen en el lugar de la inyección es ahora ampliamente conocida como una flagrante falsedad. Estas vacunas se propagan rápidamente desde el lugar de la inyección a los ganglios linfáticos regionales y a la circulación sanguínea (consulte la Sección 5.2.1). Además, a diferencia de la mayoría de los virus, las nanopartículas

de la vacuna de ARNm pueden ser absorbidas por cualquier tipo de célula, incluido el *endotelio*, que forma la capa celular más interna de los vasos sanguíneos.

La participación del endotelio distingue inmediatamente la vacunación con ARNm de la mayoría de las infecciones que ocurren naturalmente. En la Sección 2.1, notamos que los virus dependen de moléculas receptoras específicas en las superficies de sus células huésped, lo que limita el alcance de las células y tejidos que pueden infectar. Muy pocos virus se dirigen a las células endoteliales, pero los que lo hacen pueden causar fiebres hemorrágicas peligrosas; los virus del Dengue, Ébola y Marburg son ejemplos. Bacterias intracelulares que infectan el endotelio vascular también causa enfermedades potencialmente mortales (p. ej., tífus y fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las enfermedades clínicas causadas por estos patógenos se caracterizan por sangrado, a menudo agravado por complicaciones tromboembólicas, que se parecen sorprendentemente a algunas de las principales reacciones adversas agudas a las vacunas COVID-19 de ARNm.

Tanto con las fiebres hemorrágicas infecciosas como con las vacunas de ARNm, el mecanismo de daño es bastante sencillo: las células endoteliales que expresan antígenos “no propios” serán atacadas por el sistema inmunitario (Figura 3.1). Como se discutió anteriormente, este ataque inmunitario puede involucrar la activación del complemento mediada por anticuerpos, células T citotóxicas y otros mecanismos efectores en proporciones variables. Los coágulos de sangre que se forman a raíz de la lesión endotelial darán lugar a trastornos circulatorios, a veces con consecuencias graves e irreversibles, como un ataque al corazón y un derrame cerebral. La evidencia sobre este punto es inequívoca: la expresión de la proteína espiga en las células de los vasos sanguíneos, el subsiguiente ataque inmunitario a estas células y la inducción de coágulos sanguíneos son claramente visibles en muestras de tejido de biopsias y autopsias (consulte la Sección 4.3).

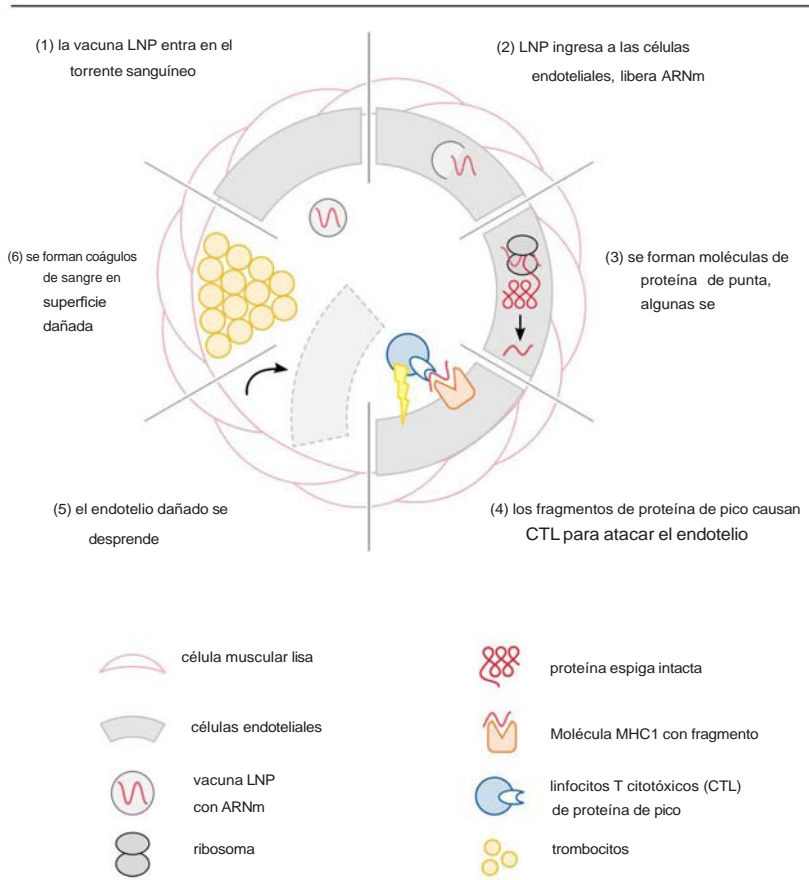


Figura 3.1 Cómo las vacunas de ARNm dañan los vasos sanguíneos y provocan la coagulación. Una vez que las nanopartículas lipídicas de la vacuna han entrado en circulación (1), las células endoteliales las absorben y se libera el ARNm (2). A continuación, la proteína antigénica (p. ej., la proteína espiga del SARS-CoV2) se expresa (3) y se transporta a la superficie celular, donde induce un ataque inmunitario contra las células por parte de anticuerpos y complemento o de células T citotóxicas (4). Las células endoteliales dañadas se desprenden (5), lo que permite la fuga de partículas de vacuna a los tejidos adyacentes. También expone las capas más profundas de la pared del vaso a la sangre, lo que desencadena la agregación de trombocitos (6) y la coagulación de la sangre.

3.2 La expresión de la proteína espiga en el organismo es generalizada y duradera

Los estudios sobre una vacuna modelo de ARNm han demostrado que las nanopartículas lipídicas, después de la inyección intramuscular, ingresan rápidamente al torrente sanguíneo. Posteriormente se acumulan preferentemente en ciertos órganos, incluidos el hígado, el bazo y los ovarios. Los factores que influyen en la acumulación de partículas de vacuna en diferentes órganos se discutirán más adelante (ver Sección 5.1). Sin embargo, al menos los propios vasos sanguíneos están expuestos a la vacuna en todos los órganos y tejidos, de los cuales debemos esperar una expresión generalizada del antígeno extraño. Con las vacunas COVID-19 de ARNm, se ha demostrado directamente tal expresión generalizada ; algunas de las pruebas se presentarán en el Capítulo 4.

Otra consideración importante es qué tan pronto se expresa el antígeno y cuánto dura esta expresión. Ogata et al. [63] han detectado la expresión de la proteína espiga del SARS-CoV2 en muestras de sangre incluso el mismo día de la inyección. En este contexto, debemos tener en cuenta que la proteína espiga puede sufrir escisión por enzimas proteolíticas (o proteasas). Esto produce dos fragmentos, llamados S1 y S2. El fragmento S2 permanece anclado a la superficie celular, mientras que el fragmento S1 se libera; es este fragmento el que fue detectado en las muestras de sangre por Ogata et al. La cantidad detectable en estas muestras alcanzó su punto máximo en la primera semana y luego disminuyó rápidamente. Sin embargo, esa corta duración aparente probablemente se debió al aumento concomitante en el nivel de anticuerpos circulantes. Estos anticuerpos se habrían unido al antígeno y por lo tanto, interfería con el método de detección, que a su vez se basaba en la captura del antígeno con anticuerpos específicos.

Bansal et al. [64] informó de otro estudio sobre el curso

temporal de la proteína de punta detectable en muestras de sangre. A diferencia de Ogata et al., detectaron un aumento solo dos semanas después de la inyección inicial de la vacuna. Los niveles más altos se encontraron dos semanas después de la segunda inyección.

Sin embargo, incluso cuatro meses después de esa segunda inyección, Bansal et al. todavía detectaron niveles considerables, similares a los detectados después de las dos semanas iniciales. Los hallazgos de estos autores se desvían de los de Ogata et al. en dos aspectos: en primer lugar, el antígeno se detectó después de períodos de tiempo mucho más largos que los informados por Ogata et al.; y en segundo lugar, Bansal et al. no vio el pico temprano de Ogata.

Estas dos discrepancias pueden explicarse por los diferentes métodos de muestreo y ensayo utilizados en los dos estudios. Ogata et al. aplicaron su ensayo de captura de anticuerpos a muestras de suero regulares que no habían sido procesadas previamente. Por el contrario, Bansal et al. primero aislaron los llamados *exosomas* (vesículas de membrana derivadas de células) del suero, que luego examinaron mediante *Western blot*, es decir, la separación de proteínas mediante electroforesis en gel SDS, seguido de la identificación de la proteína de punta con anticuerpos.

Con respecto a la expresión temprana de la proteína espiga, hay razones para favorecer los datos informados por Ogata et al., ya que no descartaron la fracción de la proteína espiga que no estaba unida a los exosomas. Por otro lado, en cuanto a la expresión tardía, el estudio de Bansal et al. es preferible, ya que su uso de electroforesis en gel SDS debería haber eliminado la interferencia de los anticuerpos séricos con la detección de proteína de espiga.

El resultado es que tanto la expresión temprana reportada por Ogata et al. y la expresión tardía reportada por Bansal et al. son creíbles. Una discusión más extensa de ambos estudios se ha dado en otra parte [65]. Röltgen et al. también informaron de una expresión bastante duradera de la espiga después de la vacunación

con ARNm. [66], quienes todavía detectaron la proteína de punta en los ganglios linfáticos 60 días después de la segunda inyección, y en este mismo momento también mostraron la presencia continua de ARNm que codifica la punta. Del mismo modo, Magen et al. [67] detectaron una fuerte expresión de la proteína del pico y la presencia continua del ARN un mes después de la vacunación. Su estudio se refería a un paciente con miositis (inflamación muscular) inducida por la vacuna, y sus muestras de tejido se tomaron de los músculos esqueléticos ubicados lejos del lugar de la inyección

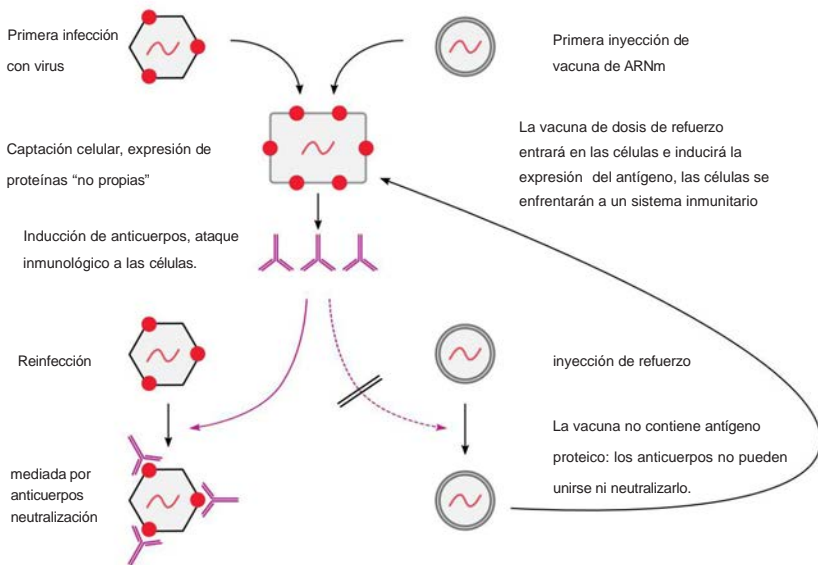


Figura 3.2 Las vacunas de ARNm pasan desapercibidas para el sistema inmunitario. Izda.: las partículas de un virus propiamente dicho están decoradas con algunas de las proteínas que son codificada por el genoma viral. Como consecuencia, el virus penetrará eficientemente células solo cuando nos infectamos por primera vez con él, mientras que en encuentros posteriores, los anticuerpos inducidos después de la primera infección neutralizarán el virus. Justo por el contrario, las partículas de la vacuna de ARNm no contienen ningún antígeno proteico; por lo tanto, los anticuerpos contra el antígeno codificado no pueden evitar que las partículas entren en las células de nuestro cuerpo y sean expuestas al ataque inmunológico.

Tal persistencia de larga duración del ARNm, y por lo tanto de la expresión del antígeno, se debe suponer que no está relacionado con la identidad del antígeno codificado. En cambio, lo más probable es que sea una propiedad de la tecnología de entrega en general. Las calamitosas consecuencias de esta prolongada la expresión del antígeno se considerará a continuación.

3.3 Los LNP de vacunas de ARNm pasan desapercibidos para el sistema inmunitario

Otra diferencia crucial entre los virus reales y las vacunas de ARNm es que las partículas del primero, pero no del segundo, están decoradas con copias de las moléculas de proteína codificadas por los ácidos nucleicos contenidos en esas partículas. Las consecuencias de esta diferencia se ilustran en la figura 3.2.

Señalamos anteriormente que los virus generalmente causan enfermedades significativas solo una vez, a saber, cuando nos infectamos por primera vez con ellos; esto se debe a que en el primer encuentro aún no tenemos anticuerpos u otros mecanismos inmunológicos específicos que puedan evitar que el virus ingrese y se multiplique dentro de las células de nuestro cuerpo. Sin embargo, después de nuestra primera infección, tendremos células B de memoria, que pueden enfrentar cualquier infección repetida con una rápida respuesta de anticuerpos; los anticuerpos luego se unirán y neutralizarán las partículas del virus.

Para que esta neutralización mediada por anticuerpos funcione, las partículas del virus deben contener y exponer al menos algunos de los antígenos codificados por él. De hecho, ese es el caso con todos los virus reales. Por el contrario, las partículas de una vacuna de ARNm están recubiertas con una cubierta de moléculas lipídicas solamente, que no son antígenos efectivos.¹ Por lo tanto, aunque la primera inyección

¹Algunas personas en realidad tienen anticuerpos preexistentes contra algunos de los lípidos, en particular los que contienen polietilenglicol (PEG). Dichos anticuerpos pueden causar reacciones alérgicas a las vacunas [68–70].

de la vacuna induzca anticuerpos contra el antígeno codificado, esos anticuerpos no podrán reconocer y neutralizar las partículas de la vacuna cuando se inyecta otra dosis. Por lo tanto, la vacuna ingresará a las células de nuestro cuerpo sin oposición. Solo cuando el antígeno se exprese y aparezca en la superficie de esas células, los anticuerpos lo reconocerán; y ahora dirigirán toda la fuerza destructiva del sistema inmunológico contra esas células.

Lo anterior supone que el antígeno aparece en la superficie celular en forma intacta. De hecho, este es el caso de la proteína de punta de COVID19, pero es posible que no se aplique a alguna futura vacuna de ARNm que codifique un antígeno diferente que permanezca dentro de la célula. En este caso, sin embargo, debemos esperar que el antígeno sea procesado y presentado en forma de péptidos asociados al MHC1; estos atraerán entonces la atención de las células T citotóxicas. Por lo tanto, independientemente de si las células B o las células T dominan la respuesta de memoria, el resultado es que la inmunidad previa al antígeno codificado por la vacuna de ARNm agravará el daño causado por la exposición repetida al agente. De acuerdo con esta predicción teórica, el riesgo de miocarditis inducida por la vacuna después de la segunda inyección de la vacuna de ARNm excede el riesgo después de la primera (ver Li et al. [71] así como la Sección 7.3

En pocas palabras, por lo tanto, si bien la inmunidad específica mitiga o previene por completo la enfermedad causada por infecciones virales repetidas, empeorará el daño causado por la inyección repetida de una vacuna de ARNm.

Cabe mencionar que dicha inmunidad previa no necesita haber sido inducida por una inyección de vacuna anterior; el efecto será muy similar cuando alguien que haya sido previamente infectado con el virus en cuestión reciba su primera inyección de vacuna de ARNm. Por lo tanto, en el contexto de las vacunas contra el COVID19, es probable que la negativa de las autoridades a eximir a las personas con dicha inmunidad natural de sus mandatos

de vacunación haya aumentado sustancialmente la cantidad de eventos adversos graves.

También observamos que el problema discutido aquí es menos agudo con las vacunas genéticas basadas en vectores de adenovirus. Aunque con estas vacunas, el antígeno de interés no forma parte de las partículas infecciosas, la respuesta de anticuerpos provocada contra las proteínas del vector adenoviral tenderá a neutralizar las partículas del virus de la vacuna tras la inyección repetida. Esto, por supuesto, no debe entenderse como una aprobación de la tecnología del vector de adenovirus; las vacunas basadas en virus contra COVID19 han causado eventos adversos graves en la misma escala que las vacunas de ARNm [72].

3.4 Inducción de enfermedad autoinmune

3.4.1 Antecedentes. Señalamos en el capítulo anterior que la enfermedad autoinmune es causada por la aparición y proliferación de linfocitos T y B que reconocen de manera aberrante los antígenos “propios”. Las enfermedades autoinmunes generalmente involucran varios grados de destrucción de células y tejidos, que son provocados por los mismos mecanismos efectores que existen para eliminar las células infectadas por virus. Sin embargo, en algunos casos, los autoanticuerpos pueden causar una alteración funcional más sutil, como la inhibición de la transmisión de señales de las células nerviosas a las células musculares en la miastenia grave, o la activación excesiva del crecimiento y la producción de hormonas dentro de la glándula tiroidea en la enfermedad de Graves. En otro paradigma más, una enfermedad autoinmune que es transitoria, aunque posiblemente prolongada, sin embargo daña irreversiblemente la función del órgano. Un buen ejemplo es la agresión autoinmune contra las células β productoras de insulina de los islotes pancreáticos, que resulta en diabetes tipo 1, una condición de por vida.

Como sugieren los ejemplos anteriores, los autoantígenos que son los objetivos de la enfermedad autoinmune son a menudo

específicos de órganos. Otro ejemplo es la proteína tiroglobulina, que se encuentra únicamente en la glándula tiroides y que es un autoantígeno clave involucrado en la destrucción de este órgano por una enfermedad autoinmune conocida como tiroiditis de Hashimoto. Las células sanguíneas también pueden ser el objetivo de una enfermedad autoinmune.

Por ejemplo algunos autoanticuerpos pueden destruir los trombocitos (plaquetas de la sangre), que son esenciales para la coagulación de la sangre. El resultado será una “púrpura trombocitopénica”, es decir, un sangrado espontáneo debajo de la piel y en otros lugares. Otros autoanticuerpos pueden activar los trombocitos, en cuyo caso se observarán coágulos de sangre. Su activación innecesaria y excesiva también agotará los trombocitos, de modo que el cuadro clínico puede ser una combinación de coagulación y sangrado. Este último se observó después de la vacunación contra el COVID19 y se denominó “trombocitopenia trombótica inducido por vacuna” (VITT).

Sin embargo, no todas las enfermedades autoinmunes son específicas de un órgano. En algunas formas, los autoantígenos se encuentran en todo el cuerpo, lo que significa que un ataque autoinmune contra ellos afectará a muchos órganos diferentes. Un buen ejemplo es el lupus eritematoso sistémico (LES). Las características del LES son los anticuerpos contra el ADN y los fosfolípidos, que se encuentran en todas las células y tejidos. Como cabría esperar por la afectación de múltiples órganos, el LES es una enfermedad muy grave.

3.4.2 Enfermedad autoinmune inducida por infecciones.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes tienen un fuerte componente genético, pero por otro lado casi todas requieren algún desencadenante adicional para manifestarse. Dichos desencadenantes pueden ser agentes infecciosos. Un ejemplo son los estreptococos del grupo A, que pueden causar fiebre reumática aguda. Esta enfermedad de nuevo es transitoria, pero puede causar daño irreversible al corazón. Con la fiebre reumática

aguda y varias otras enfermedades autoinmunes, se cree que el mecanismo central es el mimetismo molecular [73, 74]. En este mecanismo patogénico, un antígeno no propio del agente infeccioso se parece mucho a uno de los antígenos propios del cuerpo, de modo que los clones de células T o células B cuyos receptores reconocen cualquiera de los dos también reconocerán al otro. Tales clones de linfocitos con reacción cruzada ya están presentes antes de que ocurra la infección. Sin embargo, en esta etapa, no están activos; en cambio, están en un estado latente que les fue impuesto por otros linfocitos T reguladores para proteger las células del cuerpo que expresan el antígeno propio.

Este estado un tanto precario de autotolerancia puede romperse cuando el agente infeccioso irrumpe en escena y, con él, el antígeno microbiano de reacción cruzada. La infección causará inflamación, lo que proporcionará el ímpetu no específico para iniciar una respuesta inmune (cf. Sección 2.2.2.1). Entre los muchos clones diferentes de células T y B que serán reclutados y activados por esta respuesta están los clones latentes los que reconocieron el antígeno microbiano de reactividad cruzada. Entonces atacarán no sólo al microbio sino también a las células del cuerpo que expresan el autoantígeno correspondiente. Debido al retraso inherente a cualquier respuesta inmunitaria adaptativa, la enfermedad autoinmune suele aparecer varias semanas después de la infección. Por ejemplo, la fiebre reumática aguda puede diagnosticarse entre 1 y 5 semanas después de la infección estreptocócica generalmente trivial que la desencadenó.

También se cree ampliamente que el mimetismo molecular ocurre en la patogenia de la diabetes tipo 1. Se han implicado varios virus, incluidos los virus Coxsackie, citomegalovirus y rotavirus. Sin embargo, también se siguen considerando otros mecanismos causales, en particular una infección persistente de las células de los islotes pancreáticos con el virus en cuestión [75].

Se han informado varios fenómenos y enfermedades autoinmunes en relación con las infecciones por COVID19 y

después de la vacunación contra la enfermedad [76, 77], y se ha sugerido que el mimetismo molecular es un mecanismo clave [76, 78]. Si bien esta causalidad es concebible en principio, el recuento de determinantes antigénicos potenciales que se puede predecir comparando la secuencia de aminoácidos de la proteína de espiga del SARS CoV2 con los de las proteínas humanas es muy similar a los recuentos obtenidos con las proteínas de espiga de otros coronavirus.² Por lo tanto, si el SARSCoV2 es de hecho “el virus autoinmune”, como afirman Halpert y Shoenfeld [76], entonces esto debe atribuirse a factores distintos a la abundancia de determinantes inmunológicos de reacción cruzada.

3.4.3 Aclaramiento deficiente de autoantígenos liberados de células fallecidas. Discutimos en la Sección 2.2.1 que los antígenos que permanecen dentro de las células de nuestro cuerpo durante todo su ciclo de vida solo encontrarán el sistema inmunitario después de la fragmentación y presentación por moléculas de superficie MHC1; normalmente no encontrarán anticuerpos. Mantener estos antígenos alejados de las células que provocan la producción de anticuerpos es un aspecto importante de la autotolerancia.

Para mantener esta separación, las células del cuerpo que se desintegran deben ser eliminadas prontamente y de manera ordenada.

² Un estudio computacional publicado ha afirmado que la proteína espiga del SARSCoV2 tiene una similitud de secuencia mucho mayor y, por lo tanto, un mayor potencial de reacción cruzada inmunológica con las proteínas humanas que con las de los animales [79]. Sin embargo, estos supuestos hallazgos se extienden incluso a los chimpancés, que están muy estrechamente relacionados con los humanos. No pudimos reproducir estos hallazgos, ni la proteína de espiga del SARSCoV2 contiene más similitud de secuencia con las proteínas humanas que con las de chimpancé, ni excede el grado de similitud observado con las proteínas de espiga de varios otros coronavirus. Por lo tanto, cualquier propensión inusualmente alta del SARSCoV2 a desencadenar la autoinmunidad no se explica por la cantidad de epítomos de reacción cruzada predecibles.

Un mecanismo importante para garantizar esta eliminación ordenada de los desechos celulares es la apoptosis. Cuando las células sufren muerte celular programada, por ejemplo como resultado de la acción de las células T citotóxicas, los fragmentos celulares exponen marcadores moleculares que los identifican ante los fagocitos depuradores como derivados de sí mismos. Entonces, los fagocitos no responderán como lo harían a la ingestión de un microbio patógeno y, por lo tanto, no activarán las células T auxiliares para inducir una respuesta de anticuerpos.

Si este mecanismo ordenado de limpieza está sobrecargado y, por lo tanto, se deja que los desechos celulares se ‘pudran’ antes de ser eliminados, es posible que ya no se reconozcan como derivados de sí mismo. Entonces, los fagocitos pueden iniciar la producción de anticuerpos contra los antígenos “ocultos propios” contenidos en los desechos (consulte la Sección 2.2.2.1). Estos autoanticuerpos promoverán aún más la inflamación, que a su vez destruirá más células y liberará más desechos celulares; el resultado final de este círculo vicioso puede ser una enfermedad autoinmune completa. De acuerdo con este mecanismo, una serie de defectos genéticos que interfieren con la vía de aclaramiento fagocitario promueven la manifestación del LES [80].

En principio, cualquier lesión tisular podría poner en marcha esta vía hacia la autoinmunidad; esto incluye infecciones, vacunas y aparentemente incluso traumatismos físicos [81, 82]. En este contexto, observamos que muchos participantes de los ensayos clínicos de la vacuna de ARNm de COVID19 experimentaron fiebre alta [83, 84]. Tanto el mecanismo inmunológico de destrucción celular como la actividad tóxica de las nanopartículas lipídicas [85] pueden contribuir a la inflamación subyacente a estas reacciones febriles. A partir de tales hallazgos, deberíamos esperar fenómenos autoinmunes después de la vacunación sean comunes.

3.4.4 Enfermedades autoinmunes inducidas por vacunas COVID19. De hecho, la literatura médica contiene numerosos informes de casos de enfermedades autoinmunes inducidas por las vacunas COVID-19 de ARNm. Para ver ejemplos de órganos específicos, consulte [86–89]; para una descripción general, véase [77]. Los diagnósticos incluyen diabetes tipo 1, tiroiditis, síndrome de Guillain Barré, hepatitis, lupus eritematoso sistémico (LES), púrpura trombocitopénica (es decir, destrucción de plaquetas sanguíneas mediada por anticuerpos) y muchos otros. Discutiremos algunos ejemplos específicos en el Capítulo 4

3.5 Inmunosupresión inducida por vacunas

3.5.1 Manifestaciones de inmunosupresión tras la vacunación contra la COVID19. Si bien los fenómenos autoinmunes desencadenados por las vacunas contra el COVID19 han llegado a la corriente principal de la literatura médica, este no es el caso todavía con otra posible consecuencia, a saber, la inmunosupresión. La indicación más clara de inmunosupresión la proporcionan los numerosos informes de casos de herpes zóster que se producen poco después de la vacunación; para una gran serie de casos documentados, véase [90]. La culebrilla surge a través de la reactivación del virus varicela zoster (VZV). La infección inicial con este virus causa la varicela. Si bien clínicamente es una enfermedad generalizada pero autolimitada, el virus permanece en los nódulos nerviosos sensoriales (ganglios) cerca de la médula espinal. Los sistemas inmunológicos de la mayoría de las personas logran mantener el virus bajo control perpetuamente y evitar que vuelva a aparecer en escena. Sin embargo, en algunas personas, por lo general de mediana edad o de edad avanzada, el virus puede salir a la luz una vez más y causar herpes zóster. Las lesiones cutáneas se parecen a las de la varicela, pero su propagación se limita típicamente a un dermatoma, es decir, el área de la piel que corresponde a un único nódulo nervioso sensorial. Un caso de

culebrilla puede indicar la presencia de una enfermedad sistémica subyacente que socava el sistema inmunitario, y es recomendable examinar a todos los pacientes con culebrilla para detectar más signos de dicha enfermedad.

Además del herpes zóster, también se informaron infecciones bacterianas, que a menudo afectan al tracto digestivo, después de la vacunación contra el COVID19 [91–93]. Tales casos también pueden ser causados por inmunosupresión, pero los coágulos de sangre y la perfusión interrumpida de los sitios afectados pueden contribuir; con base en los informes publicados, no es posible hacer una atribución causal clara.

Varios patólogos experimentados han compartido sus observaciones sobre el aumento del número de casos y el aumento de la malignidad de los cánceres desde el comienzo de las vacunas contra la COVID19 (ver, por ejemplo, [94]). Muchos de estos casos parecen implicar la reactivación de cánceres, a veces después de décadas, que se consideraban curados. Los mecanismos de inmunidad celular que mantienen a raya a las células cancerosas son básicamente los mismos que los que controlan y combaten las infecciones virales. Por lo tanto, estos informes también apuntan a una importante inmunosupresión después de la vacunación.

3.5.2 Posibles mecanismos

. Como se señaló anteriormente, la inmunosupresión aún no se reconoce comúnmente como un problema significativo causado por las vacunas contra el COVID19, y no tenemos conocimiento de ninguna investigación experimental publicada para abordar la cuestión de su causalidad. Sin embargo, varios mecanismos causales son plausibles (y no mutuamente excluyentes).

3.5.2.1 Ancho de banda saturada. El sistema inmunitario está sujeto a restricciones globales en cuanto a la extensión de su activación. Si su atención se centra en la expresión sostenida de un antígeno extraño inducida por la vacuna en múltiples tejidos y órganos del cuerpo, esto desviarán los recursos de la lucha contra los patógenos reales que invaden simultáneamente.

3.5.2.2 Fratricidio de linfocitos. Discutimos anteriormente que las células del cuerpo que expresan el antígeno extraño codificado por la vacuna de ARNm serán atacadas por células T citotóxicas y por otros mecanismos efectores inmunes citotóxicos. Los propios linfocitos no están exentos; si aceptan la vacuna de ARNm, también se convertirán en objetivos para otros linfocitos. De esta manera, el sistema inmunológico se destruiría a sí mismo. El patólogo Arne Burkhardt ha observado altos niveles de expresión de proteína de punta en los ganglios linfáticos y dentro del bazo, el órgano linfático más grande del cuerpo. Este hallazgo apoya el fratricidio de linfocitos como un importante mecanismo de inmunosupresión.

3.5.2.3 Inmunosupresión por nanopartículas lipídicas. Un efecto inmunosupresor de las nanopartículas lipídicas ha sido demostrado por Qin et al. [95]. Estos autores midieron la activación de linfocitos y la respuesta de anticuerpos a una vacuna de ARNm experimental que codifica un antígeno del virus de la influenza. Esta respuesta inmunitaria inducida experimentalmente fue atenuada mediante una inyección previa de nanopartículas lipídicas solas (y también de otra vacuna experimental de ARNm). Curiosamente, el efecto inmunosupresor fue más pronunciado cuando ambas inyecciones se aplicaron en el mismo sitio del cuerpo, lo que sugiere que el daño a los ganglios linfáticos regionales por la primera inyección fue en parte responsable. Sin embargo, también se observaron cambios en el patrón de las respuestas inmunitarias cuando se aplicó la segunda inyección en otro sitio del cuerpo, y sorprendentemente incluso se transmitieron a la descendencia de los ratones inyectados.

Los linfocitos se destacan por su extraordinaria sensibilidad a los estímulos apoptóticos; por ejemplo, pueden ser llevados a la muerte celular programada por dosis muy bajas de radiación ionizante. Como discutiremos en la Sección 5.3.3.1, la toxicidad de los lípidos catiónicos está mediada por especies reactivas

de oxígeno, y lo mismo ocurre con la radiación ionizante. Por lo tanto, los linfocitos podrían sucumbir a la toxicidad de las nanopartículas lipídicas más fácilmente que otras células.

En este contexto, también podemos señalar que a pesar de su supresión de la inmunidad específica, los lípidos catiónicos al mismo tiempo promueven la inflamación no específica (ver Sección 5.3.2). Este hallazgo, así como los cambios hereditarios de la regulación inmunitaria documentados por Qin et al., indican que hay más en la historia de la LNP que la mera destrucción de los linfocitos.

3.6 El mecanismo fundamental del daño de las vacunas de ARNm es completamente general

Dado que toda la evidencia de daño discutida en este capítulo se relaciona con las vacunas COVID-19 de ARNm, es posible que se pregunte qué debemos esperar de las futuras vacunas de ARNm contra otros microbios patógenos. ¿Deberíamos atribuir la toxicidad de las vacunas COVID19 al antígeno específico que codifican, o es un daño tan grave inherente a la tecnología de ARNm?

En nuestra opinión ponderada, el resultado con cualquier vacuna de ARNm será muy similar al de las vacunas contra la COVID19. Es cierto que la proteína espiga en sí misma puede promover la coagulación de la sangre y la inflamación sin la ayuda del sistema inmunitario [96]. Sin embargo, la evidencia que se mostrará en el Capítulo 4 indica que la lesión grave, generalizada y sostenida de los tejidos y los vasos sanguíneos es causada principalmente por el ataque inmunitario a las células productoras de proteínas de espiga. Este ataque ocurre simplemente porque la proteína espiga es un antígeno no propio ; y dado que todas las demás vacunas de ARNm necesariamente codificarán su propio antígeno no propio, derivado de cualquier microbio particular al que se dirijan, debemos esperar que cause daño por el mismo mecanismo y en un grado similar.



4. EVIDENCIA PATOLÓGICA DE DAÑO INMUNOLÓGICO DEBIDO A VACUNAS DE ARNM

Los patólogos examinan los órganos y tejidos de pacientes fallecidos, así como muestras de tejido de pacientes vivos (biopsias), para establecer las causas de la enfermedad. Si bien el examen macroscópico, en la autopsia, de los órganos enfermos es importante y, por lo general, suficiente para diagnosticar las causas de la muerte, como la embolia pulmonar o el infarto de miocardio, se pueden revelar muchos más detalles mediante el uso de la histopatología, es decir, el examen microscópico de muestras de tejido. . El estudio microscópico se puede combinar con técnicas bioquímicas e inmunológicas para detectar la aparición y distribución de marcadores moleculares específicos de enfermedades. La histopatología es útil no solo en estudios post mortem, sino también con biopsias, es decir, muestras de tejido obtenidas de pacientes vivos.

Si bien los estudios patológicos en pacientes que sufrieron o murieron a causa de los eventos adversos de las vacunas COVID19 tardaron en aparecer en la literatura médica, ahora hay evidencia sustancial que arroja luz sobre los mecanismos causales de la enfermedad. Como veremos, el ataque inmunológico a las propias células y tejidos del cuerpo es el principal tema

4.1 Técnicas clave utilizadas en histopatología

Para examinar una muestra de tejido bajo el microscopio, primero debe cortarse en rodajas delicadas de grosor uniforme.

En preparación para este paso, la muestra de tejido generalmente se trata primero con un fijador, a menudo formaldehído, y luego se incluye en parafina. El fijador evita la degradación química y estructural de la muestra, y la parafina la reafirma para el corte.

4.1.1 Tinción química. Otra consideración importante es el contraste visual. La mayoría de las células y estructuras subcelulares son incoloras y no se distinguen fácilmente muchos detalles bajo el microscopio. Para mejorar el contraste, las muestras de tejido se suelen teñir con una mezcla de colorantes químicos. En función de sus cargas iónicas y otras propiedades, estas moléculas de colorante se unirán preferentemente a diferentes estructuras intra y extracelulares.

El método de tinción HE ampliamente utilizado usa dos colorantes; hematoxilina y eosina. El primero es azulado y se une preferentemente a ácidos nucleicos y otras moléculas cargadas negativamente, mientras que el segundo es rojo y se une preferentemente a proteínas. El resultado habitual es que los núcleos celulares, que contienen grandes cantidades de ADN, aparecen de color azul o púrpura, mientras que la mayoría de las estructuras restantes se tiñen predominantemente de rojo (Figura 4.1). Los depósitos o gotitas de grasa permanecen sin teñir. Si bien el método HE es útil para la histopatología de rutina, hay una serie de interesantes tinciones químicas para propósitos especiales que resaltan mejor estructuras celulares y tisulares fisiológicas o patológicas

4.1.2 **Inmunohistoquímica.**
Una técnica importante que potencia muy sustancialmente el poder de la histopatología, y de la que veremos varios ejemplos, es la inmunohistoquímica. Aprovecha la especificidad de los anticuerpos para teñir selectivamente células que contienen una molécula particular de interés. Por ejemplo, mientras que todos los linfocitos se parecen en la tinción HE, detección inmunohistoquímica del antígeno de superficie de las células CD3 se puede utilizar para resaltar los linfocitos T pero no los B.

La detección de CD4 y CD8, respectivamente, se puede utilizar para distinguir mejor los linfocitos T colaboradores de los linfocitos T citotóxicos. Y, como veremos, la expresión de antígenos virales como la proteína de espiga del SARSCoV2 puede ser observada también

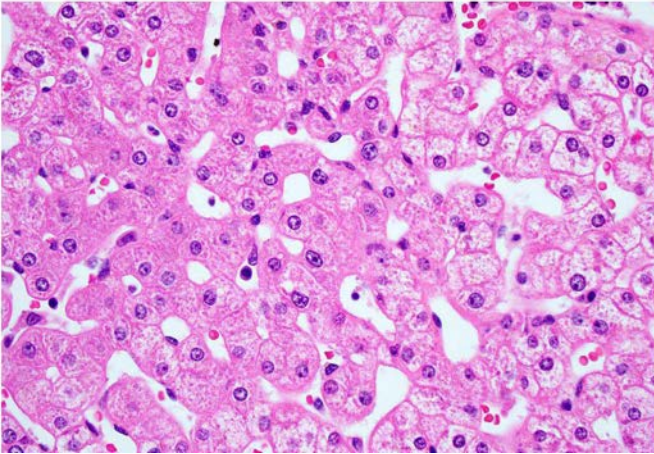


Figura 4.1 Tejido hepático normal (tinción HE). Los núcleos de las células son de color púrpura, mientras que el resto de la célula (el citoplasma) es de color rosa. En esta imagen, podemos ver los contornos de la mayoría de las celdas. Eso no siempre es posible, pero siempre se pueden ver los núcleos. Los pequeños puntos dispersos de color rojo brillante son glóbulos rojos. Están ubicados dentro de espacios vacíos, los *sinusoides* del hígado. En vida, los sinusoides están completamente llenos de sangre; en esta muestra, sin embargo, la mayor parte de la sangre se ha eliminado. Imagen adaptada de [97].

Los pasos esenciales del método se ilustran en la Figura 4.2. El corte de tejido se expone primero a un anticuerpo que reconoce específicamente la molécula de interés. Después de permitir un tiempo para que se produzca la unión, el exceso de anticuerpo no unido se elimina por lavado. Luego se agrega un anticuerpo secundario que reconoce al primero, se permite que se unan, y el residuo no unido se lava de nuevo. Este anticuerpo secundario ha sido acoplado químicamente a una enzima (una proteína catalítica)

Célula sin moléculas
de interés

Célula con moléculas
de interés

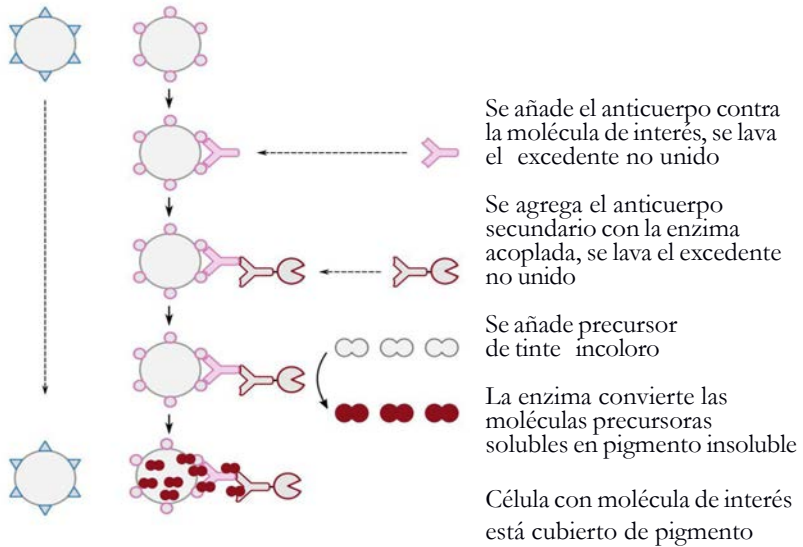


Figura 4.2 Ilustración esquemática de inmunohistoquímica, un método para detección selectiva de moléculas específicas de interés en muestras de tejido utilizando anticuerpos específicos. Ver texto para más detalles.

que puede convertir una molécula precursora soluble e incolora (a menudo diaminobencidina) a un pigmento insoluble que se deposita in situ.¹ Esta reacción enzimática

¹Uno podría preguntarse por qué la enzima se acopla químicamente a un anticuerpo secundario en lugar de directamente al primer anticuerpo específico de antígeno. Esto sí sería posible en principio, pero es más conveniente acoplar la enzima a un anticuerpo secundario en cambio, dado que dicho conjugado se puede usar con muchos antígenos específicos diferentes sirve como un paso de amplificación: una sola molécula de enzima puede convertir muchas moléculas de tinte y, por lo tanto, generar una cantidad comparativamente muy grande de pigmento, de modo que incluso una pequeña cantidad de moléculas de interés puede detectarse fácilmente.

4.2 Fuentes de evidencia

A continuación, nos basaremos en su mayor parte en informes de casos y revisiones de la literatura médica revisada por pares. Además, haremos referencia repetidamente a una serie de exámenes de autopsia realizados por Arne Burkhardt, MD, profesor emérito de patología, con la ayuda de varios colegas. Si bien los resultados de Burkhardt aún no se han publicado en forma de artículos de revistas revisados por pares, otros patólogos y médicos los han demostrado y examinado, y estaban disponibles para el autor de este capítulo.

Si bien la mayoría de los hallazgos de Burkhardt están cualitativamente confirmados por los descritos en artículos revisados por pares, su trabajo agrega una perspectiva cuantitativa valiosa. Al momento de escribir este artículo, Burkhardt ha evaluado los materiales de la autopsia de 43 pacientes que murieron después de recibir una o más inyecciones de la vacuna contra el COVID19. En todos estos casos, el diagnóstico en el certificado de defunción no hacía referencia a esas vacunas, pero las familias en duelo habían buscado una segunda opinión de Burkhardt. Su exhaustiva investigación llevó a Burkhardt a concluir que la causalidad de la vacuna era cierta o probable en 22 casos y posible en 7 casos más. Descartó la causalidad en solo 3 casos, mientras que en los 11 casos restantes no se pudo hacer una determinación concluyente o aún no se pudo hacer.

De los 43 pacientes fallecidos, se sabía que 29 habían recibido una o más inyecciones de vacunas de ARNm, pero no otra. Dentro de este subconjunto, Burkhardt consideró cierta o probable la causalidad de muerte por vacunación en 14 casos. Estas cifras deberían dar que pensar a quienes hasta ahora han aceptado la narrativa dominante de que los eventos adversos graves son “extremadamente raros”.

4.3 Vasculitis inducida por vacunación con ARNm

En la Sección 3.1, habíamos discutido que los vasos sanguíneos se verán afectados de manera prominente por el daño de la vacuna, ya que las vacunas inicialmente serán anticuerpos primarios, que no necesitan modificarse químicamente. Por ejemplo, para detectar células T citotóxicas en lugar de células T auxiliares, simplemente reemplazaríamos el anticuerpo primario específico de CD4 con uno que reconozca CD8; todos los demás pasos y reactivos permanecerían sin cambios, distribuidas a través del torrente sanguíneo; las células del endotelio vascular, la capa más interna de la pared del vaso, tomarán las nanopartículas lipídicas de la vacuna y comenzarán a expresar la proteína de punta. En esta sección, consideraremos algunas pruebas de apoyo.

4.3.1 Expresión inducida por la vacuna de la proteína espiga en el endotelio vascular. La figura 4.3 muestra la expresión de la proteína espiga dentro del endotelio de dos vasos sanguíneos pequeños, que se encuentran dentro de la pared de uno más grande (una arteria coronaria). El pigmento marrón que se ve en el panel A de la figura representa la proteína espiga. En el panel B, se utilizó inmunohistoquímica en un intento de detectar la nucleocápside del virus SARSCoV2. La ausencia de pigmento marrón indica que la nucleocápside no se expresa.

En una infección por el virus, todas las proteínas codificadas por el virus deben expresarse juntas, incluidas tanto la proteína espiga como la nucleocápside. Por otro lado, las vacunas COVID19 basadas en genes codifican solo la proteína de pico. Por lo tanto, la detección de la proteína espiga sola confirma que su expresión fue causada por la vacunación y no por una infección no diagnosticada con el virus.

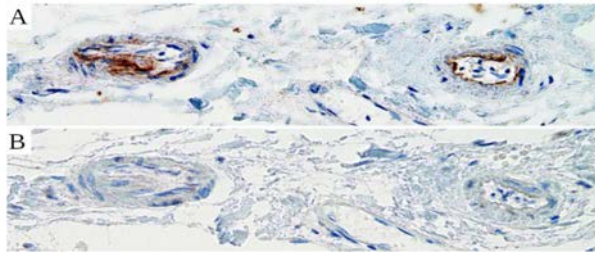


Figura 4.3 Sección transversal de dos vasos sanguíneos pequeños ubicados dentro de la pared de uno más grande (una arteria coronaria). Inmunohistoquímica para la proteína espiga (A) y la nucleocápside (B) del SARSCoV2. Solo se puede detectar la proteína del pico, lo que indica que su expresión fue causada por la vacuna y no por una infección con el virus. Cortesía de Michael Morz, MD.

4.3.2 Vasculitis, coágulos de sangre y disección: ejemplos de hallazgos de autopsia. La Figura 4.4 muestra secciones de tejido teñidas con HE de vasos sanguíneos pequeños y grandes de personas que murieron después de la vacunación contra el COVID19. El panel A muestra una sección transversal de una arteria normal. Vemos una capa muscular robusta y compacta, que presenta un color rojo más intenso que el tejido conjuntivo circundante. En el panel B adyacente, vemos una sección de la pared de una arteria algo más grande afectada por vasculitis. Parte del tejido muscular permanece intacto en la parte inferior izquierda, pero la mayor parte del tejido ha sido infiltrado por células inflamatorias, incluidos los linfocitos, y se está desintegrando. El panel C muestra un pequeño vaso sanguíneo afectado de manera similar; el mayor aumento muestra la infiltración de linfocitos y también de granulocitos e histiocitos. El panel D muestra otro vaso grande con vasculitis; la destrucción de la pared está menos avanzada que en el panel B, pero ha provocado la formación de un gran coágulo de sangre, que obstruye por completo la luz.

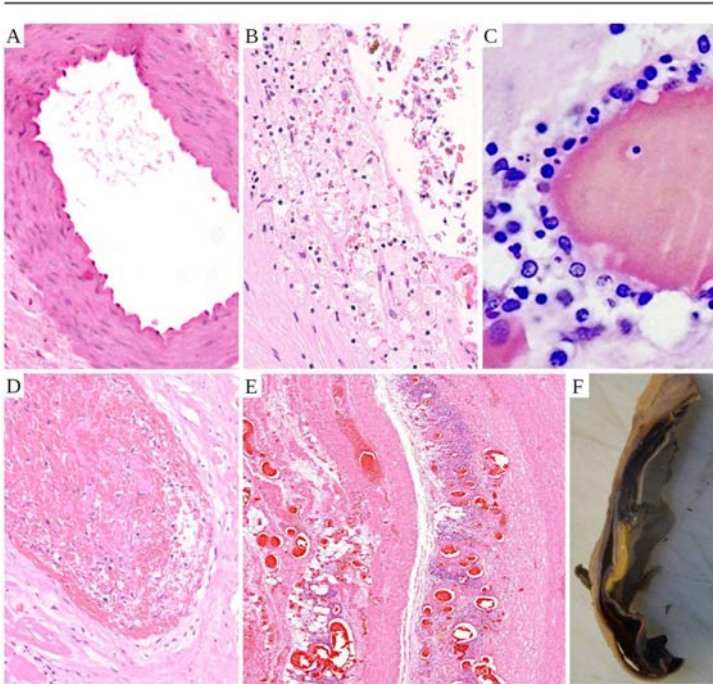


Figura 4.4 Vasculitis de vasos sanguíneos pequeños y grandes. Secciones transversales de un vaso sanguíneo normal (A) y manifestaciones de vasculitis después de la vacunación con COVID19 en vasos sanguíneos pequeños (C) y grandes (B, D, E, F). Todas las secciones microscópicas se tiñeron con HE. **A:** una *arteria normal* con una capa muscular compacta y regular. La superficie interna está intacta y claramente definida; su forma ondulada es un artefacto postmortem. **B:** la pared de una *arteria con vasculitis*. El tejido se afloja y se “apolilla”; ha sido invadido por linfocitos (puntos redondos oscuros) y macrófagos. **C:** *vasculitis* de un *vaso más pequeño* (representada a mayor aumento). La pared del vaso está infiltrada tanto por linfocitos como por granulocitos. **D:** la *vasculitis* de un *vaso más grande* ha provocado un coágulo de sangre que llena la luz. **E:** sección transversal de una *pared aórtica*. Los linfocitos infiltrados aparecen como nubes de diminutas motas azules. A la izquierda de la nube azul más grande, una grieta vertical atraviesa el tejido. **F:** una *fisura* también es visible macroscópicamente en esta muestra extirpada de la *pared aórtica* de un paciente con disección aórtica. El material oscuro dentro de la grieta es sangre coagulada. Vea el texto para más explicaciones. Créditos de imagen: el panel A es de [97], B y D de la Dra. Ute Krüger, C del Dr. Michael Möerz y E y F del Dr. Arne Burkhardt.

El panel E muestra una sección de la pared de la aorta de una persona vacunada. La imagen se tomó con poca ampliación y, en consecuencia, los linfocitos infiltrados aparecen aquí como nubes de diminutas motas azules. Vemos una grieta que atraviesa el tejido inflamado. Una grieta también es visible macroscópicamente en el panel F de la figura, que muestra el mismo vaso que en E. El material de color oscuro que se ve dentro de la grieta es sangre coagulada. Este cuadro clínico se conoce como disección aórtica.

4.3.3 Disección y rotura aórtica. Si bien la disección también puede ocurrir en otras arterias, a menudo afecta a la aorta, que es el vaso sanguíneo más grande del cuerpo. La aorta recibe la sangre altamente presurizada expulsada por la cámara cardíaca más poderosa (el ventrículo izquierdo), y por lo tanto está sujeta a un intenso estrés mecánico. Si la pared de la aorta está debilitada por la inflamación, entonces puede fallar bajo esta tensión. La falla comienza con una ruptura de la capa interna del vaso (la *íntima*). La sangre a presión se abrirá camino hacia la fisura y desde allí hacia la capa muscular subyacente, la *media*. A medida que avanza, la sangre divide la pared del vaso en dos mangas separadas. Esta zona de separación puede extenderse a lo largo de toda la aorta e incluso más allá de sus ramas. Si el manguito exterior del vaso dañado se mantiene, entonces el tratamiento quirúrgico inmediato puede salvar al paciente, pero si estalla, la hemorragia interna resultante será fatal de inmediato.

La disección aórtica se ha informado anteriormente en relación con otras formas de vasculitis [98, 99] y, más recientemente, también con la infección por COVID19 [100, 101]. La disección y la ruptura aórtica normalmente son bastante raras, pero el profesor Burkhardt encontró tres casos de este tipo en un total de 29 pacientes que habían muerto después de recibir una vacuna de ARNm. (Estas tres muertes ocurrieron entre 7 y 25 días después de la inyección más reciente). Uno de estos casos también fue estudiado por inmunohistoquímica, y se detectó

proteína espiga dentro del segmento disecado de la pared aórtica. Un grupo japonés de patólogos ha informado de otro caso similar [102].

La disección y ruptura de arterias más pequeñas, a veces facilitada por malformaciones vasculares preexistentes, también se ha informado en múltiples pacientes que habían recibido una vacuna de ARNm de COVID19 [103–107] El profesor Burkhardt también encontró varios casos de este tipo en su serie de autopsias.

4.3.4 Coágulos de sangre. Se ha descubierto que la vasculitis inducida por vacunas de ARNm afecta a todo tipo de vasos sanguíneos, grandes y pequeños; y lo mismo ocurre con los coágulos de sangre inducidos por ella. La Figura 4.4D mostró un coágulo de sangre en un vaso más grande; varios coágulos en vasos más pequeños se ven en la Figura 4.5, que se tomó de un informe de caso de Roncati et al. [108] y muestra secciones de tejido del pulmón. En el panel derecho de la figura, también vemos un gran grupo de linfocitos dentro del propio tejido pulmonar. El Prof. Burkhardt también hizo observaciones similares.

Ay et al. [109] estudiaron 35 casos de infarto de miocardio después de la vacunación contra la COVID19; de estos, 31 habían recibido una vacuna de ARNm. La mayoría de estos casos habían ocurrido dentro de las 24 horas posteriores a la inyección. Lo mismo ocurre con dos casos informados por Sung et al. [110], ambos pacientes habían recibido la vacuna Moderna. Kawamura et al. [111] informa de otro caso en relación con la vacuna de Pfizer. La manifestación temprana también es evidente en los datos recopilados por la base de datos VAERS [112]. Actualmente se desconoce en qué medida esto se debe a la notificación preferencial de estos primeros casos. El infarto de miocardio, más a menudo relacionado con la inflamación subyacente de las arterias coronarias, también fue una observación común en las autopsias revisadas por el Prof. Burkhardt.

Kolahchi et al. [113] han publicado una revisión sobre el

accidente cerebrovascular isquémico agudo, es decir, el accidente cerebrovascular debido a la oclusión de una arteria cerebral, en relación con la vacunación contra la COVID19. Si bien la mayoría de los 43 pacientes incluidos en su informe habían recibido una vacuna de vector de adenovirus, hubo ocho pacientes a los que se les administró una vacuna de ARNm. En particular, cinco de estos ocho pacientes desarrollaron un accidente cerebrovascular ya después de la primera inyección de la vacuna, muy posiblemente facilitado por la inmunidad natural preexistente (Sección 3.3).

Otro trastorno cerebral común relacionado con la coagulación es la trombosis del seno venoso; aquí, una vena grande en lugar de una arteria está obstruida por un trombo. Al igual que el accidente cerebrovascular isquémico, esta enfermedad se ha observado con mayor frecuencia con las vacunas de vectores virales, pero también ha habido informes de casos después de la vacunación con ARNm [114–117].

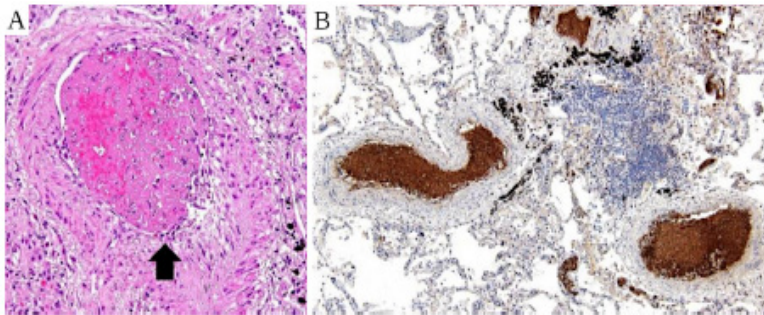


Figura 4.5 Coágulos de sangre en tejido pulmonar. **A:** un coágulo de sangre obstruye una pequeña arteria en el pulmón. La pared del vaso muestra signos de vasculitis. **B:** varios vasos pulmonares obstruidos por trombos. El pigmento marrón fue generado por inmunohistoquímica, que detectó el factor plaquetario 4, lo que indica que los coágulos son ricos en plaquetas (trombocitos). La nube azul a la derecha del centro es un gran infiltrado de linfocitos. Figura adaptada de Roncati et al. [108]

También se han informado oclusiones arteriales y venosas en muchos otros lugares anatómicos; por ejemplo, Ahn et al. [118]

informaron de un caso de trombosis de la vena cava inferior con embolia pulmonar en un paciente joven que había recibido la vacuna de ARNm de Moderna. Scendoni et al. [119]. Lee et al. informaron un caso dramático y finalmente fatal de múltiples oclusiones arteriales dentro del tracto gastrointestinal. [120]. El Prof. Burkhardt también encontró múltiples casos de oclusión arterial y venosa con graves consecuencias en su serie de autopsias.

4.3.5 Variabilidad de las vasculitis. En lo anterior, vimos ejemplos de inflamación que afecta la capa interna de los vasos sanguíneos, que es particularmente probable que provoque coágulos, así como la capa media muscular (*la media*) de las arterias principales, lo que puede provocar disección y ruptura. En otros casos, la inflamación puede concentrarse principalmente en la capa más externa de un vaso sanguíneo (*la adventicia*). Las tres capas vasculares pueden verse afectadas en diferentes sitios en un mismo paciente. Burkhardt encontró vasculitis en una o más capas vasculares en 24 pacientes fallecidos de un total de 29 a los que se les habían inyectado vacunas de ARNm exclusivamente, y en 37 de un total de 43 pacientes vacunados genéticamente.

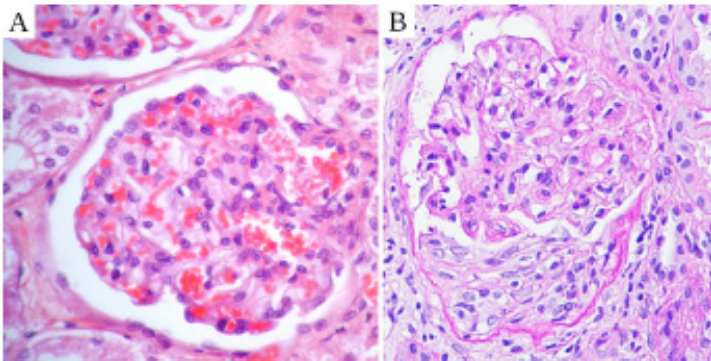


Figura 4.6 Nefropatía por IgA después de la vacunación con ARNm. A: un glomérulo normal [97]. Consiste en una arteriola enrollada, cuyas paredes funcionan como una membrana de ultrafiltración. El filtrado se captura dentro del espacio vacío circundante, que está encerrado por la cápsula de Bowman. B: un glomérulo en la nefropatía por IgA después de la vacunación con ARNm [122]. El tercio inferior de la cápsula de Bowman está lleno de células en proliferación como resultado de la inflamación.

El mecanismo patogénico subyacente que induce la vasculitis también es algo variable. El ataque inmunológico puede llevarse a cabo principalmente por los linfocitos, o pueden dominar los anticuerpos y el complemento. En este último caso, también se puede ver una infiltración pronunciada con granulocitos neutrófilos o eosinófilos y con macrófagos (histiocitos). Los infiltrados mixtos que incluyen todos estos tipos de células inflamatorias no son poco comunes.

Otra posible variación es la vasculitis IgA. Esta es una forma peculiar de enfermedad autoinmune, en la que la inmunoglobulina A, una de las principales variantes de anticuerpos (ver Sección 2.7), funciona como autoantígeno. En individuos genéticamente predispuestos a la enfermedad, la formación de autoanticuerpos dirigidos contra IgA puede desencadenarse por infecciones microbianas o por vacunas [121]. Los inmunocomplejos circulantes que consisten en IgA y autoanticuerpos frente a ella pueden depositarse en los riñones, y más especialmente dentro de los glomérulos renales, que llevan a cabo la filtración de flujo lateral del plasma sanguíneo como primer paso de la producción de orina. El resultado será una nefropatía por IgA. Se observará una proliferación celular anormal dentro del espacio normalmente lleno de líquido que rodea cada glomérulo (ver Figura 4.6). El daño funcional resultante del aparato de filtración puede hacer que aparezcan células sanguíneas o proteínas plasmáticas en la orina.

Otra manifestación de la vasculitis IgA, que puede ocurrir sola o junto con la nefropatía, son las erupciones cutáneas características, con sangre que se filtra desde los vasos pequeños dañados hacia la capa de tejido conjuntivo de la piel. Dos de estos casos que ocurrieron después de la vacunación con ARNm fueron informados por Nakatani et al. [122] y por Sugita et al. [123].

4.3.6 El papel de la toxicidad de la proteína espiga en la vasculitis y la coagulación. Hasta ahora hemos centrado nuestra discusión de la patogenia en la respuesta inmune a la proteína espiga como antígeno extraño. Además, sin embargo, la proteína espiga está dotada de toxicidad intrínseca. Se le ha atribuido una notable variedad de actividades tóxicas, que incluyen, por ejemplo, la lesión de la barrera hematoencefálica [124, 125] y la inhibición de la reparación del ADN [126].² Sin embargo, en el contexto del daño vascular, la principal preocupación es la unión de la proteína espiga al receptor ACE2, que se produce en muchos tipos de células, incluidas las células endoteliales y las plaquetas sanguíneas. Tal unión inhibirá la actividad enzimática de la propia ACE2, lo que promoverá la coagulación de la sangre y posiblemente también la inflamación [96].

Como se discutió en la Sección 3.2, el fragmento S1 de la proteína espiga puede detectarse circulando en el torrente sanguíneo durante algunos días después de la vacunación con ARNm; luego, los niveles caen rápidamente a medida que aparecen los anticuerpos contra la proteína [63, 131]. Presumiblemente, esos anticuerpos inhibirán no solo la detección de la proteína de pico circulante sino también su actividad. Por lo tanto, una contribución causal de la toxicidad directa de la proteína de pico es más probable en los eventos adversos que ocurren unos pocos días después de la vacunación, especialmente en aquellos pacientes que recibieron su primera inyección de vacuna y que no tenían inmunidad natural preexistente. Los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares son particularmente comunes en este período. Es más probable que los eventos adversos que

²En el sitio web de la revista *Viruses* que lo publicó, el estudio citado de Jiang y Mei [126] está marcado como “retractado”. Sin embargo, las razones científicas dadas para esta “retractación” no son convincentes; se produjo muy probablemente a través de la presión política entre bastidores. Ha habido varios casos similares de “retractaciones” científicamente infundadas de artículos relacionados con COVID [127–130].

se manifiestan después de que se haya establecido la respuesta inmunitaria a la proteína espiga sean causados principalmente por esta respuesta inmunitaria.

4.4 Ataque inmunológico a células y tejidos específicos de órganos

Si bien la vasculitis y la coagulación pueden causar daño a todos y cada uno de los órganos, también hay evidencia de un daño más directo a las células específicas de los órganos. En algunos casos, esto se ha relacionado con la expresión de la proteína espiga en dichas células; ejemplos son las células musculares en el corazón y el músculo esquelético, los linfocitos en el bazo y las células gliales en el cerebro. Sin embargo, hasta ahora, solo unos pocos informes de casos publicados han intentado detectar la proteína de pico en muestras de tejido de pacientes lesionados por vacunas de ARNm.

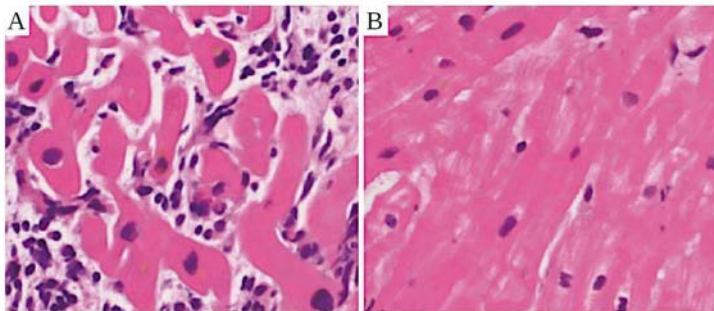


Figura 4.7 Biopsias de músculo cardíaco de un caso de miocarditis después de la vacunación con ARNm. **A:** en la etapa aguda (8 días después de la vacunación), se observan linfocitos y otras células inflamatorias entre las células del músculo cardíaco. **B:** 58 días después de la vacunación, la inflamación ha retrocedido. Imágenes adaptadas de Koiwaya et al. [132].

En consecuencia, con la mayoría de los órganos actualmente se desconoce hasta qué punto las células específicas de los órganos pueden expresar la proteína espiga. Al igual que con la vasculitis, la verdadera autoinmunidad desencadenada por la

inflamación inducida por la vacuna es un mecanismo alternativo o contribuyente del daño orgánico.

A continuación, discutiremos varios estudios patológicos significativos e instructivos sobre órganos cuya afectación se ha observado repetidamente, sin esforzarnos por ser completos.

4.4.1 Miocarditis. La expresión de la proteína espiga en las células del músculo cardíaco después de la vacunación contra la COVID19 ha sido documentada en biopsias cardíacas de pacientes con miocarditis por Baumeier et al. [133]. Tanto las vacunas basadas en ARNm como las basadas en adenovirus estuvieron representadas entre los casos notificados. Expresión más generalizada y aparentemente más fuerte que la informada por Baumeier et al. fue detectado por Burkhardt y colegas en muestras de tejido de un caso fatal de miocarditis aún no publicado. Aquí, también se examinó la expresión de la nucleocápside, pero se encontró que era negativa, lo que confirma que la expresión del pico había sido causada por la vacunación.

Al igual que con la vasculitis, el cuadro histopatológico de la miocarditis es bastante variado. Las células inflamatorias que invaden el tejido muscular típicamente comprenden múltiples formas, pero en algunos casos predominan los linfocitos (ver Figura 4.7), mientras que otros casos muestran principalmente granulocitos e histiocitos (ver Figura 4.8). También se informaron varios casos con una fuerte presencia de granulocitos eosinófilos [134, 135].

Los linfocitos, cuando están presentes, son predominantemente células T; entre estos, las células T citotóxicas predominaron en al menos un caso, según parece por la expresión del antígeno de superficie celular CD8 típico de estas células [47]. Los infiltrados inflamatorios que muestran predominantemente granulocitos e histiocitos son compatibles con una respuesta inmunitaria impulsada principalmente por anticuerpos y complemento, los cuales proporcionan señales quimiotácticas (es decir, de atracción) a estas células inflamatorias.

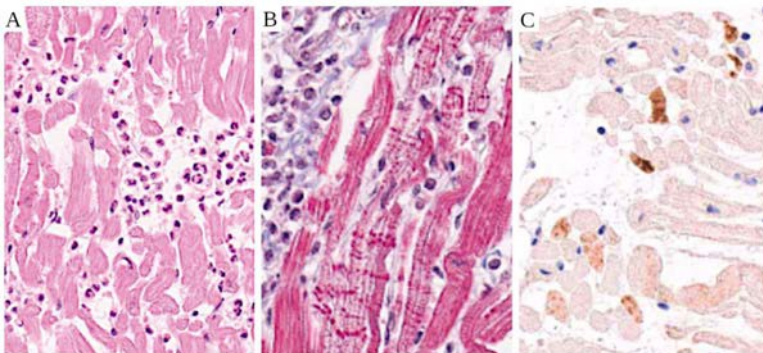


Figura 4.8 Un caso de miocarditis rápidamente mortal después de la vacunación con ARNm (histopatología después de la autopsia). **A:** granulocitos e histiocitos (macrófagos) de neutrófilos que se infiltran en el tejido del músculo cardíaco. **B:** las rayas rojas horizontales indican muerte celular de las células del músculo cardíaco (necrosis de la banda de contracción). Tinción tricrómica de Masson. **C:** depósitos del factor C4 del complemento en las células del músculo cardíaco (inmunohistoquímica). Todas las imágenes adaptadas de Choi et al. [

De acuerdo con esta interpretación, el caso reportado por Choi et al. [136] no solo mostraron infiltrados inflamatorios ricos en granulocitos e histiocitos de neutrófilos, sino también la activación y el depósito de proteínas del complemento en la superficie de las células del músculo cardíaco dañadas (Figura 4.8C).

La explicación más sencilla de este hallazgo es que estas células habían expresado la proteína de pico; los anticuerpos que se unen a las moléculas de pico desencadenaron entonces la activación del complemento. En este contexto, cabe señalar que el poro formado por el complejo de ataque a la membrana del complemento admitirá calcio extracelular en la célula. El exceso de calcio intracelular es una causa reconocida de necrosis de la banda de contracción, que fue una característica destacada en la histopatología presentada por Choi et al. (ver Figura 4.8B). Sin embargo, debemos señalar que Choi et al. no intentaron

demostrar este mecanismo, ni comentaron sobre la cuestión de cómo se había producido la activación del complemento.

Un patrón similar de inflamación fue informado por Gill et al. [137] en dos casos fatales de miocarditis después de la vacunación con ARNm. Estos autores sugieren que sus hallazgos “se asemejan a una lesión por catecolaminas” en el corazón. El término “catecolaminas” comprende epinefrina, norepinefrina y dopamina. Los estados patológicos con liberación excesiva de catecolaminas, en particular, los tumores de las glándulas suprarrenales que producen adrenalina y noradrenalina, pueden causar daño al corazón, pero la conexión sugerida por Gill et al. es tenue, considerando el desenlace fatal en estos dos jóvenes previamente sanos. Proponemos que los hallazgos patológicos informados por Gill et al. se explican más fácilmente por un ataque inmunitario mediado por anticuerpos contra las células del músculo cardíaco que expresan espigas. Esta cuestión merece ser aclarada más a fondo en futuros estudios histopatológicos.

En un caso informado recientemente que mostró tanto encefalitis como miocarditis, los cambios inflamatorios en el corazón se centraron principalmente en los vasos sanguíneos pequeños, que también expresaron proteína de punta [138]. Sin embargo, incluso cuando estos pequeños vasos no habían sido obstruidos, también se observaron células musculares dañadas con bandas de contracción (cf. Figura 4.8B). Esto ilustra que la vasculitis y el daño inflamatorio directo a células específicas de órganos no son mutuamente excluyentes.

En conclusión, el cuadro histopatológico de la miocarditis inducida por vacunas muestra una variación considerable. La inflamación linfocítica se parece más a la miocarditis causada por virus, que antes de la llegada de las vacunas basadas en genes eran la causa predominante de esta enfermedad. La inflamación con infiltración predominante de granulocitos y otros tipos de células que son atraídas por la activación del complemento es compatible

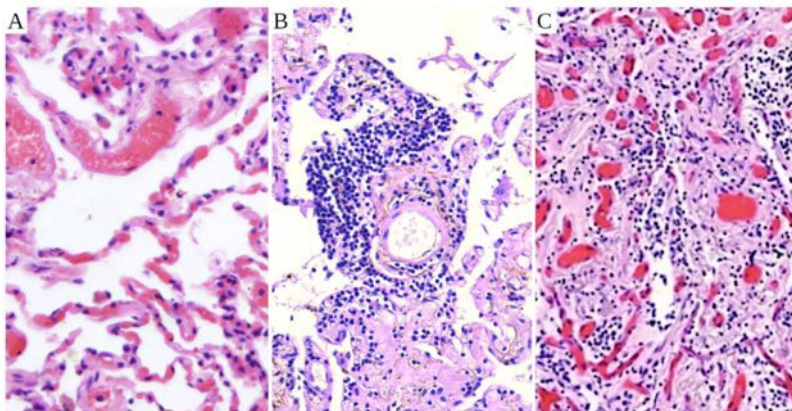


Figura 4.9 Tejido pulmonar normal (A) y alveolitis pulmonar (B, C) después de la vacunación con ARNm (Moderna). En A, vemos espacios llenos de aire (los alvéolos), delimitados por delicados tabiques alveolares con capilares incrustados llenos de sangre. También vemos varios vasos sanguíneos algo más grandes. En B, vemos densos infiltrados de linfocitos. Los tabiques están engrosados por fibrosis (tejido cicatricial). La fibrosis está aún más avanzada en el panel C, donde los espacios llenos de aire han desaparecido casi por completo. Panel A de [97]; paneles B y C cortesía del Prof. Burkhardt.

con una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos a la expresión de proteínas de espiga. La evidencia colectiva de daño de células y órganos disponible hasta ahora parece consistente con los principales mecanismos efectores inmunitarios descritos en la Sección 2.2.1; sin embargo, se necesitan investigaciones más profundas para dilucidar por completo los mecanismos inmunológicos que subyacen a los diferentes patrones de inflamación.

4.4.2 Inflamación pulmonar (neumonitis). Los pulmones se ven afectados de manera prominente no solo en casos graves de COVID19 [11], sino también por eventos adversos después de la vacunación. Lo primero no sorprende, ya que el SARSCoV2 es un virus respiratorio. Con la vacunación, una de las razones de su frecuente afectación puede ser que los pulmones constituyen el primer lecho capilar que encontrarán las partículas de la vacuna después de entrar en el torrente sanguíneo.

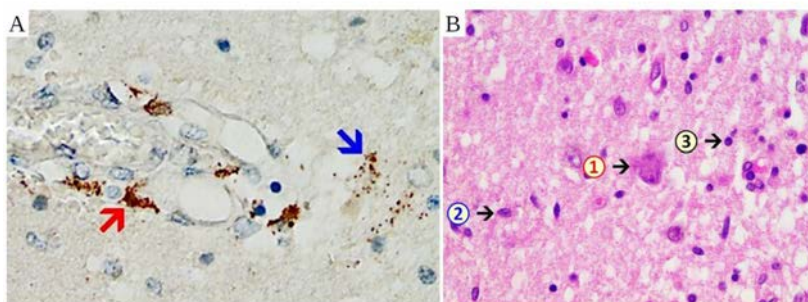


Figura 4.10 Histopatología de la encefalitis. **A:** Detección de la proteína espiga del SARS CoV2 mediante inmunohistoquímica, dentro de la pared de un vaso sanguíneo pequeño (flecha roja) y dentro de varias células gliales del tejido cerebral circundante (flecha azul). **B:** foco encefalítico (tinción HE). **1:** una célula nerviosa necrótica; el núcleo celular ha desaparecido. **2:** una célula de microglia; este tipo de célula es más frecuente de lo habitual. **3:** un linfocito. Imágenes adaptadas de un caso clínico de Mörz [138].

Además, los trombos que se forman dentro de las venas grandes en la periferia y luego se desprenden serán transportados por el torrente sanguíneo hasta los pulmones, donde se atascarán; esto es a lo que nos referimos como embolia pulmonar.

Burkhardt notó alguna forma de afectación pulmonar en 17 pacientes vacunados con ARNm de los 29 en total. Si bien algunos de estos casos fueron causados por embolia o manifestaciones locales de vasculitis, en once casos se observó infiltración por linfocitos e inflamación del propio tejido pulmonar. La enfermedad pulmonar inflamatoria que no es causada por agentes infecciosos se denomina neumonitis; si la inflamación se centra en los alvéolos, también se utiliza el término alveolitis.

La figura 4.5B anterior ya mostraba un ejemplo de tejido pulmonar infiltrado por linfocitos. Uno de los casos de Burkhardt se ilustra en la figura 4.9. Esta paciente era una mujer de 80 años, que había recibido la segunda de dos dosis de la vacuna Moderna 40 días antes de su muerte. Además de la inflamación en los

pulmones, esta mujer también sufría de miocarditis; ambos fueron probablemente las principales causas de su muerte. En la figura vemos abundante infiltración de los pulmones con linfocitos. También vemos fibrosis, es decir, la formación de tejido cicatricial inducida por la inflamación, que ha engrosado los tabiques entre los alvéolos hasta tal punto que queda poco espacio lleno de aire entre ellos.

So et al [139] informaron de un caso de neumonitis inducida por la vacuna de ARNm con hallazgos histopatológicos similares, pero algo menos graves, en una biopsia de pulmón. Es importante destacar que su paciente sobrevivió y se recuperó después del tratamiento con corticosteroides. Shimizu et al. [140] han descrito tres casos clínicamente similares, pero no realizaron biopsias; su informe presenta sólo imágenes radiológicas.

Una forma peculiar de afectación pulmonar que se ha informado varias veces después de la vacunación con ARNm [141-143] se conoce como *neumonitis por recuerdo de radiación*. Esta es una condición rara que puede afectar a los pacientes que han recibido previamente un tratamiento de radiación de los pulmones. La irradiación por sí misma, en dosis altas, es suficiente para desencadenar una neumonitis, pero normalmente sanará, a menudo con cierto grado de fibrosis. Cuando dichos pacientes reciben posteriormente ciertos medicamentos, la inflamación puede reaparecer en el área previamente irradiada.

Los fármacos que hasta ahora se sabe que provocan esta afección son en su mayoría fármacos anticancerígenos citotóxicos. Una variación novedosa del tema es la aparición después del uso de ciertos anticuerpos monoclonales que se usan terapéuticamente para mejorar las respuestas inmunitarias a las células cancerosas [144]. Si bien aún no se ha dilucidado el mecanismo por el cual las vacunas COVID-19 de ARNm causan esta sorprendente reacción, el efecto sugiere interacciones de estas vacunas con el sistema inmunitario cuya naturaleza aún no se comprende.

4.4.3 Inflamación cerebral (encefalitis). El tejido cerebral incluye dos tipos principales de células, las neuronas (células nerviosas) y las células gliales. Las células nerviosas son, por supuesto, fundamentales para la función cerebral, pero las células de la glía, un grupo heterogéneo, sirven en muchas funciones de apoyo indispensable. Uno de ellos es la formación de la *barrera hematoencefálica* (BHE), que realizan conjuntamente con el endotelio vascular. El BHE protege el cerebro de muchos venenos transportados por el torrente sanguíneo. Sin embargo, probablemente no tenga la misma importancia en relación con las nanopartículas de vacunas de ARNm; esto se analiza con más detalle en la Sección 5.1.3.

Las formas de daño en el cerebro observadas después de la vacunación contra el COVID19 se asemejan a las que también se observan en otros órganos: inflamación y oclusión vascular, ataque inmunitario directo y enfermedad autoinmune. Aquí nos centraremos en los dos últimos mecanismos patogénicos.

4.4.3.1 Encefalitis debida a una reacción inmunitaria contra la proteína espiga. Si las partículas de la vacuna logran salir de los vasos sanguíneos y ser absorbidas por las células del tejido cerebral circundante, debemos esperar que el sistema inmunitario ataque y destruya esas células. ¿Cómo podría probarse que esto ha ocurrido en un caso dado de encefalitis? Los siguientes criterios harían que tal diagnóstico fuera al menos altamente probable:

1. manifestación clínica dentro de días a unas pocas semanas de la inyección de la vacuna
2. detección de linfocitos y otras células inflamatorias dentro del tejido del cerebro;
3. detección de proteína espiga dentro de los focos de inflamación.

Cabe señalar que los criterios 2 y 3 solo pueden probarse

mediante exámenes histopatológicos. En el caso del encéfalo, por lo general sólo se realizan después de la autopsia, ya que las biopsias en este órgano son, por supuesto, particularmente precarias.

Si bien este mecanismo puede muy bien ser de gran importancia, la evidencia de apoyo hasta el momento es escasa, porque los patólogos no la han estado buscando. Sin embargo, recientemente se ha publicado un primer caso clínico que cumple todos los criterios anteriores [138]. Algunos de los hallazgos se reproducen aquí en la Figura 4.10. Este estudio muy meticuloso también descartó que la expresión detectada de la proteína espiga fuera causada por la infección con el virus en sí y no por la vacunación, utilizando el control negativo de nucleocápside que se analiza en la Sección 4.3.1.

El paciente en cuestión había recibido inicialmente una sola inyección de la vacuna basada en adenovirus de AstraZeneca, seguida de dos inyecciones de la vacuna de ARNm de Pfizer. La última inyección se había administrado siete meses después de la primera y tres semanas antes del momento de la muerte. Marcada expresión de la proteína de espiga, probablemente causada principalmente por la dosis más reciente de la vacuna de ARNm, se detectó en los capilares cerebrales y también en algunas de las células gliales circundantes. Cabe señalar que, aunque las neuronas sufrieron muerte celular en gran número, no se demostró que expresaran directamente la espiga. Parece haber tres posibles explicaciones:

1. las neuronas expresaron la proteína de espiga y, por lo tanto, fueron atacadas directamente por el sistema inmunitario, pero su muerte interfirió con la detección de la espiga;
2. las neuronas expresaron la proteína espiga, pero la expresión del antígeno en la superficie fue principalmente en forma de péptidos procesados asociados con MHC1; o
3. las neuronas no expresaron la proteína espiga y no fueron atacadas directamente, sino que murieron como espectadores en la confusión general de la inflamación.

La segunda alternativa puede parecer artificiosa, pero ha sido fundamentada en principio por un estudio sobre tejido hepático (ver la Sección 4.4.6 a continuación). Parecería útil determinar su validez con tejido cerebral a través de estudios adicionales.

4.4.3.2 Encefalitis autoinmune. En este mecanismo patogénico, la conexión entre la encefalitis y la vacunación es menos inmediata: la vacuna primero desencadena una inflamación, que puede que ni siquiera tenga que afectar directamente al cerebro; y en el contexto de esta inflamación, se desencadena una respuesta inmunitaria no solo contra la proteína espiga, sino también contra una o más de las proteínas del propio cuerpo u otras biomoléculas (autoantígenos; consulte la Sección 3.4). Luego, el sistema inmunitario puede atacar estos mismos autoantígenos dentro de los órganos objetivo inicialmente no afectados, que pueden incluir el cerebro, y desencadenar inflamación aquí también.

Los síntomas clínicos, y también los hallazgos de autopsia obtenidos con métodos de rutina, probablemente serán muy similares a los de una prueba reacción inmunológica directa a la espiga.

Por lo tanto, ¿cómo podría uno decidir si la encefalitis es provocada por la proteína de espiga o más bien por un autoantígeno? En una encefalitis autoinmune verdadera, uno debe esperar los siguientes hallazgos:

1. Los autoanticuerpos contra los autoantígenos en cuestión deben ser detectables en muestras de sangre;
2. La proteína del pico no debe ser detectable en lesiones inflamatorias
3. La conexión temporal con la vacunación puede ser menos estrecha, porque los autoantígenos se producen en el cuerpo de forma perpetua.

Jarius et al. [145] informaron de un caso de encefalitis positiva para autoanticuerpos en un paciente que había recibido

inicialmente dos dosis de la vacuna basada en adenovirus de AstraZeneca, seguidas de una dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer. En este paciente, el autoantígeno era una proteína expresada en el cerebro: *glicoproteína de oligodendrocitos de mielina* (MOG). Estos autores también proporcionaron una descripción general de veinte casos informados previamente que involucraron el mismo autoantígeno. En tres de estos casos se había utilizado una vacuna de ARNm, mientras que los diecisiete casos restantes estaban asociados a la vacuna de AstraZeneca. Dado que ninguno de estos casos fue fatal, no se obtuvo evidencia histopatológica positiva o negativa de expresión de proteína espiga en las lesiones inflamatorias cerebrales.

Asioli et al. [146] comunicaron cuatro casos de encefalitis en los que se detectaron autoanticuerpos contra la proteína LGI1. Tres de estos casos, todos de la misma ciudad italiana (Bologna), ocurrieron después de la inyección de vacunas de ARNm. Un caso particularmente llamativo que involucró inflamación cerebral fue informado por Poli et al. [147]. Este paciente desarrolló tres enfermedades autoinmunes diferentes simultáneamente: encefalitis desmielinizante, miastenia gravis y tiroiditis.

Sin embargo, no se detectaron autoanticuerpos específicos que pudieran explicar la encefalitis en este caso.

4.4.3.3 Encefalitis autoinmune con anticuerpos negativos.

Este diagnóstico se hizo en varios informes de casos de encefalitis después de la inyección de vacunas de ARNm [148150]. Sin duda, es razonable suponer que algunos de estos casos pueden haber sido causados por autoantígenos no identificados. Por otro lado, sin histopatología, a menudo será imposible decidir si un caso determinado fue causado por una reacción inmunitaria contra un autoantígeno desconocido o contra la proteína de pico codificada por la vacuna.

En general, aunque tanto la respuesta inmunitaria directa a la proteína espiga como la verdadera autoinmunidad se han comprobado como causas de la encefalitis posvacunal, sus

respectivas contribuciones a la incidencia general de la enfermedad no pueden discernirse a partir de la limitada evidencia disponible.

4.4.4 Inflamación del hígado (hepatitis). En comparación con la mayoría de los demás órganos interiores, el hígado se ve afectado con bastante frecuencia por la inflamación, que puede deberse a causas infecciosas o no infecciosas. Una breve descripción general de las diversas formas proporcionará antecedentes útiles para juzgar la evidencia de hepatitis inducida por vacunas de ARNm.

4.4.4.1 Hepatitis virales. Hay varios virus de la hepatitis, que se transmiten por vía oral (más comúnmente el virus de la hepatitis A) o a través de sangre o agujas contaminadas (virus de la hepatitis B y C). La hepatitis A suele ser aguda y autolimitada. Las hepatitis B y C también pueden ser transitorias, pero en algunos pacientes toman un curso crónico, que puede progresar hasta convertirse en cirrosis hepática e insuficiencia orgánica.

4.4.4.2 Hepatitis tóxica. El hígado tiene un papel central en la degradación metabólica de drogas y venenos. Los intermedios que surgen a lo largo de estas vías de degradación pueden ser químicamente muy reactivos y dar lugar a hepatitis tóxica. El caso más común en la práctica es la hepatitis tóxica inducida por alcohol, cuya degradación da lugar al acetaldehído como intermediario reactivo. En sus primeras etapas, la hepatitis tóxica suele ser reversible con la retirada del agente químico causal.

4.4.4.3 Hepatitis autoinmune. Esta forma de hepatitis es causada por una reacción inmunitaria a los autoantígenos que se producen en el tejido hepático. Por lo general, múltiples autoantígenos están involucrados y los anticuerpos contra estos autoantígenos se encuentran en la sangre. La mayoría de los autoantígenos en cuestión se encuentran no sólo en el hígado sino también en otros tejidos. Sin embargo, la enfermedad generalmente afecta solo al hígado, lo que debe deberse a algunos factores adicionales, ya sea de naturaleza genética o extrínseca.

Una característica distintiva de la verdadera hepatitis

autoinmunitaria es su curso clínico prolongado; dado que la inflamación no es impulsada por un virus que pueda eliminarse, ni por un fármaco que pueda retirarse, la enfermedad tiende a persistir y recaer.

4.4.4.4 Autoinmunidad en hepatitis virales y tóxicas.

Mientras que, en teoría, las formas de hepatitis anteriores se pueden clasificar claramente según la causa, en la práctica existe una superposición considerable. esto está bien ilustrado por varios estudios que aparecieron poco después del descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC): se encontró que una proporción considerable de pacientes a los que previamente se les había diagnosticado hepatitis autoinmune albergaban el VHC, que en muchos casos se consideró causante de la enfermedad [151 –153].

Ya discutimos anteriormente cómo los patógenos infecciosos pueden promover la enfermedad autoinmune tanto a través del daño tisular como a través de antígenos de reacción cruzada (Sección 3.4.2). Es probable que ocurra daño tisular en la hepatitis viral. Como se señaló anteriormente, la hepatitis tóxica es causada por intermedios de degradación de fármacos reactivos, que también infligirán daño celular y tisular. Además, tales intermediarios pueden adherirse a los antígenos propios, que por lo tanto se alteran y se hacen parecer extraños al sistema inmunitario. Esto puede conducir entonces a una respuesta inmunitaria dirigida contra el antígeno alterado químicamente, pero que también puede extenderse a su propio precursor de antígeno no modificado. Así, en muchos casos de hepatitis viral y tóxica, también están presentes autoanticuerpos de algún tipo; pero estos se consideran una consecuencia más que la causa de la inflamación observada.

De ello se deduce que la detección de autoanticuerpos por sí sola no puede diferenciar de manera confiable la verdadera hepatitis autoinmune de las formas virales o inducidas por fármacos de la enfermedad. Además, el ataque inmunitario sobre las células hepáticas producirá efectos histopatológicos similares

independientemente de si se desencadena por antígenos propios, propios modificados o no propios genuinos.

4.4.5 ¿Qué efectos sobre el hígado deberíamos esperar con las vacunas de ARNm? En el Capítulo 5, discutiremos cómo las vacunas de ARNm, después de la inyección intramuscular, pueden distribuirse dentro del cuerpo. Por ahora, simplemente observamos que, entre todos los órganos, el hígado acumula la mayor cantidad de partículas de vacuna por unidad de peso de tejido, además del sitio de inyección en sí. A estas altas concentraciones en los tejidos, es probable que los lípidos catiónicos sintéticos contenidos en las nanopartículas de la vacuna provoquen algún daño en las células y los tejidos. De hecho, se observó daño en las células hepáticas en ensayos con animales tanto de Pfizer [60, p. 55] como de Moderna [154, p. 49]; y según el informe de la Agencia Europea de Medicamentos [60], los propios expertos de Pfizer lo atribuyeron explícitamente al lípido catiónico patentado y no probado previamente de la compañía.

Hemos visto anteriormente que desencadenar una respuesta inmunitaria eficaz requiere tanto una señal de “peligro” no específica como un antígeno específico (consulte la Sección 2.2.2.1). Los efectos citotóxicos de los lípidos catiónicos pueden proporcionar la señal no específica [85].

La traducción del ARNm en la proteína de espiga proporcionaría, por supuesto, un antígeno diana eficaz. Con estos dos estímulos, se prepara el escenario para una respuesta inmune vigorosa que atacará las células del hígado. La inflamación resultante amplificará el daño tisular y promoverá respuestas inmunitarias secundarias a los antígenos propios, es decir, la autoinmunidad. Por lo tanto, podríamos esperar autoanticuerpos en al menos algunos de los casos clínicos.

Eso deja la cuestión de la duración de la enfermedad. Si bien las garantías de los fabricantes y reguladores de que la expresión del ARNm de la vacuna duraría solo unos días eran demasiado optimistas (consulte la Sección 3.2), la expresión debería ser

transitoria. Por lo tanto, al igual que un caso de hepatitis tóxica, que disminuirá con la suspensión del fármaco que la causó, la inflamación inducida por la vacuna debería disminuir a medida que disminuye la expresión del ARNm. Además, podemos esperar que la inflamación responda al tratamiento inmunosupresor con corticosteroides, como es el caso de la hepatitis tóxica, y también con algunos casos informados de encefalitis y neumonitis inducidas por vacunas (ver arriba).

4.4.6 Evidencia del ARNm de la vacuna y su expresión en la hepatitis posvacunal. El número de informes de casos publicados sobre hepatitis después de la vacunación es bastante alto, pero la mayoría de estos estudios no proporcionan detalles moleculares a partir de los cuales se podría inferir el mecanismo patogénico. Dos informes de casos se destacan en este sentido. El primero, publicado por Martín Navarro et al. [155], describe la detección de ARNm de vacuna en una biopsia de hígado mediante hibridación *in situ*. El ARNm se encuentra en abundancia en todo el espécimen de tejido que se examinó. El estudio no intentó medir la traducción del ARN detectado en proteína de espiga.

El segundo estudio [156] continúa donde lo dejó el primero: demuestra la expresión de la proteína espiga en estas células hepáticas, pero indirectamente y con un giro interesante: muestra la presencia en el tejido hepático no de la espiga en sí, sino de linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos para esta proteína; o más precisamente, específicos para un determinado péptido pequeño que surgirá de la fragmentación intracelular de la proteína espiga (ver Sección 2.2.2.2). Los autores también intentaron detectar la presencia de proteína espiga intacta mediante inmunohistoquímica, pero el resultado fue negativo. Un hallazgo similar, no publicado formalmente, también se compartió previamente en una presentación del profesor Burkhardt, quien había observado una señal débilmente positiva en el mejor de los casos de la expresión de la espiga, dentro de las células hepáticas.

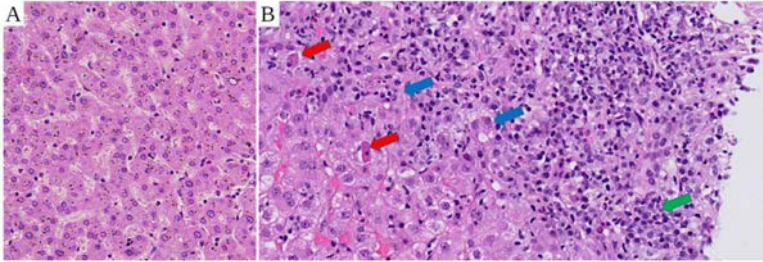


Figura 4.11 Hepatitis de tipo autoinmune después de la vacunación con ARNm. **A:** sección de tejido hepático normal, como referencia (adaptado de [97]). **B:** hepatitis inducida por vacunas. Los linfocitos y las células plasmáticas abundan cerca de la parte superior derecha. Flechas rojas: células hepáticas en proceso de muerte celular (apoptosis). Flecha verde: célula plasmática (ejemplo). Flechas azules: rosetas de células hepáticas (un marcador morfológico de inflamación). Imagen adaptada de VuilleLessard et al. [157].

Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que las células hepáticas no expresan la proteína espiga intacta a niveles altos, sino que los fragmentos de la cantidad expresada que se expresa son suficientes para atraer y activar CTL específicos. Por lo tanto, esta evidencia respalda el mecanismo clave del daño inmunológico de células y tejidos inducido por la vacuna por las vacunas de ARNm presentado en este libro.

4.4.7 Informes de casos clínicos de hepatitis inducida por vacunas de ARNm. El número de informes de casos de hepatitis después de la vacunación contra el COVID19 es muy grande; para revisiones de tales casos, véase [158–161].

Muchos de estos informes muestran hallazgos histopatológicos, que en general son bastante regulares y similares. Las células inflamatorias infiltrantes incluyen linfocitos, células plasmáticas y, a veces, granulocitos eosinófilos. Los infiltrados suelen concentrarse alrededor de las ramas de la vena porta, que drena sangre desde los intestinos hacia el hígado. Un ejemplo representativo se muestra en la Figura 4.11.

La mayoría de los informes atribuyen sus hallazgos a “hepatitis autoinmune”, pero en muchos de estos casos hay poca o ninguna evidencia de autoanticuerpos, sin los cuales este diagnóstico no es viable. Por ejemplo, Izagirre et al. [160] reportan cinco casos de un solo hospital, pero solo en uno de ellos encontraron autoanticuerpos. Fimiano et al. [162] informan un solo caso con niveles muy altos de anticuerpos contra el SARS CoV2, pero no otros autoanticuerpos si no contra la tiroglobulina, una proteína que se encuentra solo en la tiroides pero no en el hígado. Mientras que su tentativa es diagnosticar hepatitis autoinmune, posiblemente inducida por fármacos; la causa más probable no es la autoinmunidad sino el ataque inmunitario contra la proteína espiga expresada por las células hepáticas. Postulamos que, en ausencia de evidencia en contrario, esta explicación se aplica también a la mayoría de los otros casos de hepatitis con autoanticuerpos negativos, y probablemente también a muchos casos que muestran solo un espectro estrecho de autoanticuerpos.

Efe et al. [163] proporcionó una descripción general de 87 casos de hepatitis después de la vacunación contra el COVID19 de múltiples centros clínicos. Entre estos, 34 no exhibieron ningún autoanticuerpo. El curso clínico en estos casos fue algo más leve que en aquellos con evidencia de autoinmunidad, pero por lo demás el espectro de hallazgos clínicos y patológicos fue similar. Los autores encuentran buena respuesta al tratamiento con corticosteroides y buenos resultados a largo plazo; este es también el tenor general de los otros informes. Cabe mencionar que la mayoría de los casos reportados por Efe et al. fueron causados por vacunas de ARNm, pero el 23 % se debió a la vacuna basada en adenovirus producida por AstraZeneca.

Aunque la discusión del mecanismo patogénico sigue siendo vaga en general, la mayoría de los informes reconocen una conexión con la vacunación, incluso en aquellos casos que presentan autoanticuerpos. En algunos casos, la causalidad de

las vacunas está respaldada por ataques recurrentes de hepatitis después de inyecciones repetidas; ver por ejemplo [156, 164, 165]. En resumen, por lo tanto, la evidencia de los informes de casos disponibles sobre enfermedad hepática inducida por vacunas se alinea estrechamente con las expectativas que se detallaron anteriormente, y que se derivan nada más que del mecanismo de acción aceptado de las vacunas de ARNm, junto con su fuerte acumulación conocida en células hepáticas.

4.4.8 Enfermedad renal. La figura 4.6 ilustra un caso de nefropatía por IgA, que es una forma de glomerulonefritis, es decir, inflamación que se centra en los glomérulos renales y es causada por autoinmunidad. La segunda forma importante de inflamación renal es la nefritis intersticial, de la cual Tan et al. [166] presentan un caso ocurrido después de la vacuna contra el adenovirus de AstraZeneca, y Mira et al. [167] otro que se observó en relación con la vacuna de Pfizer.

Fenoglio et al. [168] informaron diecisiete casos de glomerulonefritis, nefritis intersticial y otras formas de nefropatía comprobados por biopsia después de la vacunación con COVID19. Trece de estos ocurrieron en pacientes que habían recibido una vacuna de ARNm. El estudio también proporciona referencias a muchos otros informes de casos de enfermedad renal.

Una serie de Schaubsluger et al. informaron seis casos de otro centro clínico . [169]. Estas grandes series de casos de hospitales individuales sugieren que la enfermedad renal después de la vacunación no es rara.

4.4.9 Afectación del bazo. En el momento de escribir este artículo, PubMed encuentra solo un informe de caso sobre infarto esplénico después de la vacunación [170], así como varios informes de anemia hemolítica grave o trombocitopenia que requirieron la extirpación del bazo, pero ningún informe sobre enfermedad inflamatoria del bazo en sí mismo.

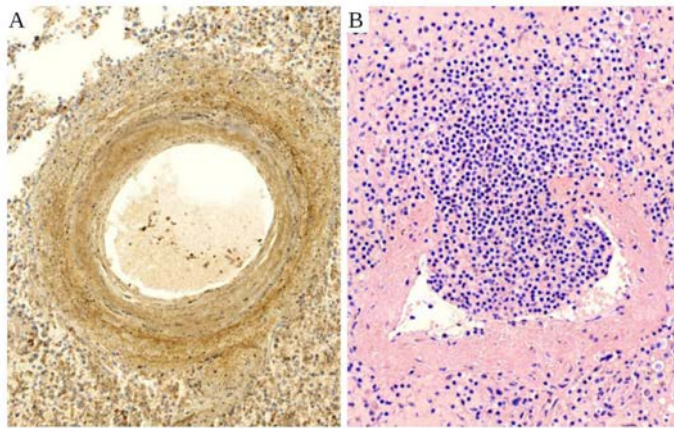


Figura 4.12 Vasculitis del bazo inducida por vacunas. Cortes transversales de una arteria del bazo. **A:** inmunohistoquímica para proteína espiga. Se observa una fuerte expresión, con alguna variación entre las capas concéntricas de la pared del vaso, que forman un patrón de “piel de cebolla”. También se observa una fuerte expresión en el tejido linfático circundante. **B:** tinción HE. Se observa un gran infiltrado linfocítico que atraviesa la pared de una arteria y obstruye la luz.

Sin embargo, el Prof. Burkhardt ha encontrado varios casos con manifestaciones similares y muy llamativas de vasculitis en el bazo, uno de los cuales se ilustra en la Figura 4.12. Por lo tanto, surge la pregunta de cuántas autopsias de muertes relacionadas con la vacuna se examinó el bazo con suficiente detalle.

4.4.10 Manifestaciones cutáneas. Se han informado varias afecciones de la piel después de la inyección de vacunas COVID-19 de ARNm. Kroumpouzou et al. proporcionaron una revisión exhaustiva de las observaciones clínicas, pero sin datos histopatológicos. [171]. Los estudios que incluyen histopatología encontraron varias variantes de vasculitis [122, 172], pero también infiltración inflamatoria de la capa más superficial de la piel, la *epidermis* y de la dermis, que es la capa de soporte de la piel de tejido conectivo [173– 175].

Varios informes describieron casos de *penfigoide* [171, 176], una reacción autoinmune dirigida contra proteínas cruciales que sujetan la epidermis a la dermis, y cuya interrupción provoca la aparición de ampollas. El penfigoide a menudo se desencadena por fármacos, presumiblemente a través de la reacción de los metabolitos de fármacos reactivos con los autoantígenos en cuestión, como se discutió anteriormente en relación con la hepatitis tóxica (ver Sección 4.4.4.2).

Si bien la mayoría de las manifestaciones cutáneas informadas fueron transitorias y no graves, merecen atención diagnóstica. Las biopsias se pueden obtener de la piel con un riesgo mínimo y poco esfuerzo. Detección en tales muestras, la expresión de la proteína espiga por inmunohistoquímica, y de vasculitis por tinción convencional, debe influir en las consideraciones diagnósticas relacionadas con cualquier otro órgano que pueda verse afectado negativamente por la vacuna. Por ejemplo, la piel suele estar involucrada en el lupus eritematoso sistémico (LES), que se ha observado repetidamente después de la inyección de vacunas de ARNm y también de vacunas de vectores de adenovirus [177–179]. El LES comúnmente causa glomerulonefritis, pero también puede afectar otros órganos además de los riñones.

4.4.11 Otros órganos. Los informes histopatológicos sobre órganos distintos de los mencionados anteriormente son comparativamente raros. Esto no significa que estos órganos no puedan verse afectados con frecuencia; por ejemplo, Chee et al. [180] informó doce casos de enfermedad de Graves, una afección autoinmune de la tiroides, de una sola clínica en Singapur; todos estos ocurrieron en pacientes que habían recibido una vacuna de ARNm. De manera similar, Caron [87] revisó un número considerable de informes de casos sobre enfermedad del tiroides.

5. FARMACOCINÉTICA Y TOXICIDAD LIPÍDICA DE LAS VACUNAS DE ARNm

En los capítulos anteriores, nos hemos centrado en los mecanismos inmunológicos por los cuales las vacunas de ARNm inducen la enfermedad. Estos mecanismos son esencialmente los mismos en diferentes órganos; y debido a que los vasos sanguíneos están prominentemente afectados, es claro que la enfermedad puede afectar a cualquier órgano. Sin embargo, para una mejor comprensión de la toxicidad de la vacuna, es importante considerar en qué parte del cuerpo se acumularán las partículas de la vacuna hasta los niveles más altos y cuánto tiempo permanecerá allí. Preguntas de este tipo son el tema de la farmacocinética, que consideraremos en este capítulo. Además, también veremos mecanismos adicionales de toxicidad de vacunas de ARNm, que surgen de factores distintos a la expresión de ARNm. Tanto la farmacocinética de las vacunas de ARNm como su toxicidad química están íntimamente relacionadas con las propiedades de las nanopartículas lipídicas. Por lo tanto, aquí es donde comenzaremos nuestra exploración.

5.1 Estructura y función de las nanopartículas lipídicas

La composición de una nanopartícula lipídica de vacuna de ARNm se ilustra en la Figura 5.1. Dicha partícula contiene cuatro componentes lipídicos diferentes, dos naturales (colesterol y fosfatidilcolina) y dos sintéticos (ver Figura 5.2). El lípido menos abundante es un lípido sintético que se acopla a un polímero

soluble en agua, polietilenglicol (PEG), y que decora la superficie de la partícula. Los otros tres lípidos se encuentran en el interior de las partículas. El colesterol y la fosfatidilcolina sirven para estabilizar la partícula. El segundo lípido sintético es *ionizable*, lo que significa que puede presentarse en dos estados de carga eléctrica. A un pH casi neutro, que prevalece en el espacio extracelular y en el citosol, estará mayormente descargado. Por otro lado, dentro de un ambiente ácido, estas moléculas de lípidos se unirán a los iones de hidrógeno (H^+), por lo tanto, se cargarán positivamente. Su repulsión electrostática mutua hará que la nanopartícula lipídica se desintegre y el ARNm se libere en la célula (ver más adelante).¹

5.1.1 La corona biomolecular. Una característica importante de las nanopartículas lipídicas de la vacuna es la adquisición de una “corona biomolecular”, que consiste en algunas de las proteínas del propio cuerpo [181]. El proceso es facilitado por las moléculas lipídicas sintéticas acopladas con PEG, que inicialmente cubren la superficie de las partículas. Esta especie de lípido es más soluble en agua que las otras y puede desprenderse de las partículas, lo que expondrá parches de lípidos más hidrofóbicos, es decir, más “grasos” o repelentes al agua. Tal parche hidrofóbico atraerá moléculas de proteína que también tienen algunas características superficiales hidrofóbicas (Figura 5.3).

Un complemento natural para esta situación son las apolipoproteínas. Estas moléculas de proteína normalmente se encuentran en las superficies de las partículas de transporte de lípidos del propio cuerpo, las lipoproteínas (Figura 5.4A). Sin embargo, también se han encontrado otras proteínas plasmáticas como la albúmina, los anticuerpos y el factor C3 del complemento en las superficies de liposomas artificiales y nanopartículas lipídicas [181].

¹Aquellas moléculas de lípido ionizable que interactúan directamente con los cargados negativamente. El ARNm dentro de la partícula lipídica probablemente esté cargado positivamente incluso a pH neutro.

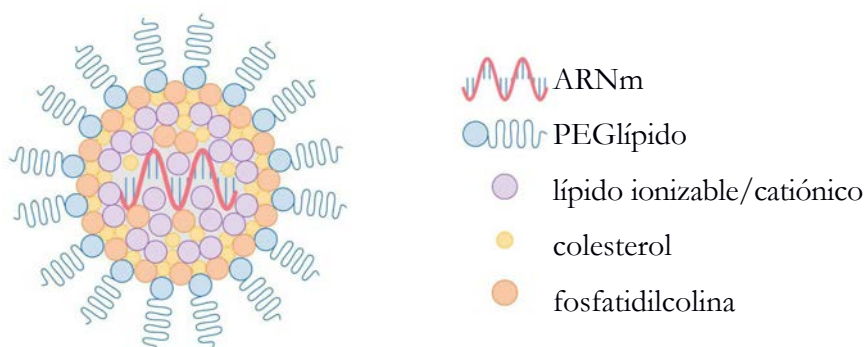


Figura 5.1 Estructura de una nanopartícula lipídica de ARNm. La superficie de la partícula está cubierta con un lípido sintético que está unido al polímero hidrofílico (soluble en agua) polietilenglicol (PEG). El ARNm cargado negativamente interactúa principalmente con el segundo lípido sintético, que cuando se protona (es decir, se une a iones H^+) lleva una carga positiva. El colesterol y la fosfatidilcolina son lípidos naturales que se añaden para la estabilidad.

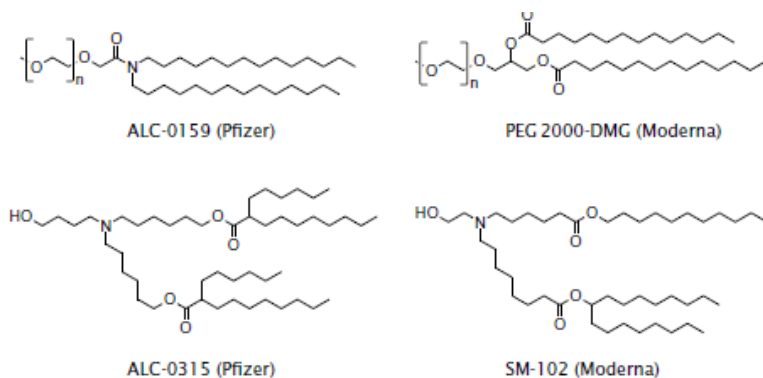
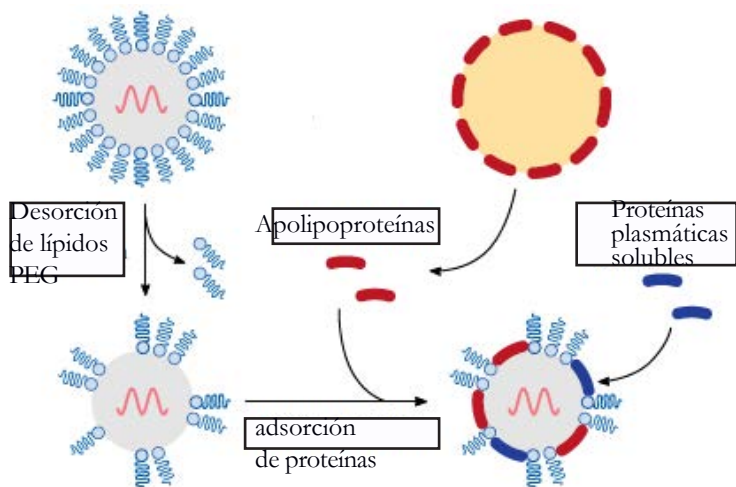


Figura 5.2 Estructuras moleculares de los lípidos sintéticos contenidos en las vacunas Pfizer y Moderna COVID19. Cada esquina sin marcar denota un átomo de carbono saturado con hidrógeno; el gran número de tales átomos da a estas moléculas su carácter “graso”. Arriba: los lípidos conjugados con PEG. PEG consta de restos poliméricos de etilenglicol, que son hidrofílicos. Uno de tales restos se muestra entre paréntesis; la letra n denota la repetición de aproximadamente 45 de tales unidades. Abajo: los lípidos cationicos. Los átomos de nitrógeno (N) pueden unirse a un ion de hidrógeno (H^+) y por tanto adquirir una carga positiva.

Vacuna nativa LNP



Vacuna LNP con corona biomolecular

Figura 5.3 Cómo las nanopartículas lipídicas de vacuna adquieren su “corona biomolecular”. El lípido PEG localizado superficialmente puede desorberse de las partículas. Esto expone otros tipos de lípidos, que luego pueden unirse a varias proteínas que se encuentran en el plasma sanguíneo. Entre ellos destacan las apolipoproteínas, que normalmente se asocian con las partículas de transporte de lípidos del propio cuerpo, las lipoproteínas.

La adsorción de apolipoproteínas y de proteínas plasmáticas a las nanopartículas lipídicas vacunales no es una mera curiosidad. La función fisiológica de las apolipoproteínas es servir como “etiquetas de dirección” de las partículas de lipoproteínas: dirigen el transporte de las lipoproteínas hacia las células y a través de las barreras celulares, como el endotelio de los vasos sanguíneos. En consecuencia, cuando las nanopartículas lipídicas de la vacuna se unan a dichas etiquetas de dirección, serán reconocidas y transportadas de manera muy similar a las lipoproteínas naturales del propio cuerpo.

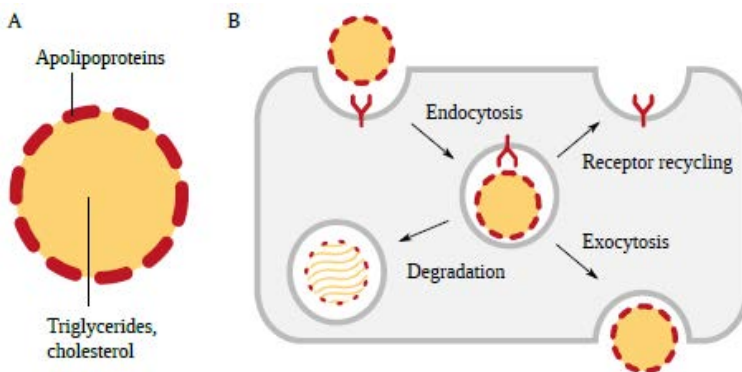


Figura 5.4 Endocitosis de lipoproteínas mediada por receptores. **A:** estructura de una partícula de lipoproteína. El núcleo es una gota de grasa que contiene triacilglicerol, colesterol y algunos otros lípidos en proporciones variables. La superficie está decorada con diversas apolipoproteínas. **B:** Las apolipoproteínas son reconocidas por moléculas receptoras en la superficie celular. Este reconocimiento hará que la célula engulla e ingiera la partícula, que luego puede descomponerse o liberarse nuevamente por exocitosis.

5.1.2 Endocitosis y transcitosis mediadas por receptores de lipoproteínas

. El propósito de las lipoproteínas naturales es suministrar grasa y colesterol a los tejidos y células. Las células que requieren grasa o colesterol absorberán esas partículas de lipoproteínas mediante endocitosis mediada por receptores y luego las descompondrán por completo (Figura 5.4B). La grasa y el colesterol se utilizan según las necesidades de la célula; las apolipoproteínas se descomponen en aminoácidos, que pueden reutilizarse para la síntesis de nuevas proteínas.

La figura 5.4 también muestra que las partículas que han sido absorbidas por endocitosis pueden, alternativamente, ser liberadas nuevamente por exocitosis. Si la endocitosis y la exocitosis ocurren en lados opuestos de la célula, el efecto es la *transcitosis*. Este es el mecanismo por el cual las partículas de lipoproteínas pueden atravesar las células endoteliales vasculares y, por lo tanto, moverse entre la circulación y el compartimiento extravascular de nuestros tejidos y órganos. Parece que esto no se limita a los capilares sino que también puede ocurrir en las arterias [182184].

Atravesamiento de barreras vasculares por nanopartículas lipídicas. El mismo comportamiento se observa con nanopartículas que portan apolipoproteínas en su superficie. Kucharz et al. [185] informaron que las nanopartículas de lípidos podían atravesar las paredes de los vasos sanguíneos del cerebro y terminar en el tejido cerebral.² En su estudio, la translocación máxima se detectó en las vénulas, es decir, en las venas pequeñas, en lugar de en los capilares o las arterias. . Del mismo modo, Hartl et al. [186] informó que las nanopartículas poliméricas cuyas superficies se habían acoplado covalentemente a una apolipoproteína específica (ApoE) también pudieron salir de la circulación hacia el tejido cerebral.

Observaciones como las reportadas por Kucharz et al. y Hartl et al. son bastante notables, considerando que los vasos sanguíneos del cerebro son generalmente menos permisivos a los solutos y partículas que los de otros órganos. Las características anatómicas y bioquímicas que restringen el transporte de sustancias desde los vasos sanguíneos al tejido cerebral se denominan colectivamente barrera hematoencefálica [187, 188]

La administración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica es el foco de una cantidad desproporcionada de investigación experimental sobre el comportamiento de las nanopartículas lipídicas in vivo; el transporte de dichas partículas a los tejidos de otros órganos recibe mucha menos atención. Sin embargo, sin evidencia de lo contrario, podemos suponer que el transporte de tales partículas a través de las barreras vasculares dentro de la mayoría de los demás órganos del cuerpo será al menos tan fácil como dentro del cerebro. Esto también puede incluir la barrera entre la circulación materna y fetal dentro de la placenta, pero esta pregunta aún no se ha abordado adecuadamente de manera experimental.

²Mientras que Kucharz et al. no documentó el papel de las apolipoproteínas, las partículas utilizadas tenían una composición que in vivo induciría la adquisición de una corona biomolecular.

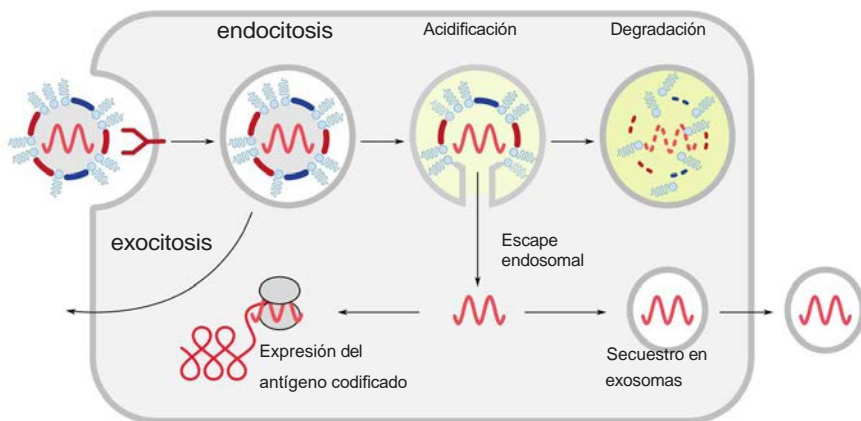


Figura 5.5 Destinos intracelulares de partículas de vacuna de ARNm. Una partícula de vacuna que ha sido absorbida por una célula puede liberarse nuevamente por exocitosis, o puede quedar atrapada en el endosoma y sufrir una degradación completa; ambos procesos competirán con la liberación de ARNm intacto desde el endosoma hacia el citosol. Las moléculas de ARNm que escapan intactas pueden inducir la expresión del antígeno proteico, o pueden empaquetarse en exosomas y liberarse de la célula. Dichos endosomas pueden ser captados por otras células, que a su vez pueden expresar el antígeno.

5.1.4 Liberación intracelular del ARNm. Si bien la corona biomolecular de una nanopartícula lipídica vacunal facilita su captación por parte de una célula mediada por receptores, esto por sí solo no garantiza que las moléculas de ARNm contenidas dentro se liberen y se expresen con éxito. Schlich et al. [189] han revisado varios estudios experimentales que indican que solo un pequeño porcentaje de todas las moléculas de ARNm logran escapar del compartimento endosómico y luego traducirse en proteína. Estos hallazgos se refieren a nanopartículas de lípidos que tenían una composición similar pero no idéntica a las utilizadas con las vacunas COVID-19 de ARNm.

En la figura 5.5 se ilustran los diversos destinos alternativos del ARNm de la vacuna. El escape del ARNm del compartimento que lo encierra inicialmente, el endosoma, se desencadena por

la acidificación. La célula bombea ácido hacia el endosoma, de la misma manera que ciertas células dentro de la membrana mucosa gástrica bombean ácido hacia el estómago. Los iones de hidrógeno del ácido luego se unen a las moléculas lipídicas ionizables de las nanopartículas lipídicas, que de ese modo se cargarán positivamente. Esto hará que estos lípidos se dispersen y se mezclen con la membrana lipídica que encierra el endosoma, creando una ruta de escape para el ARNm hacia el citosol (Figura 5.6).

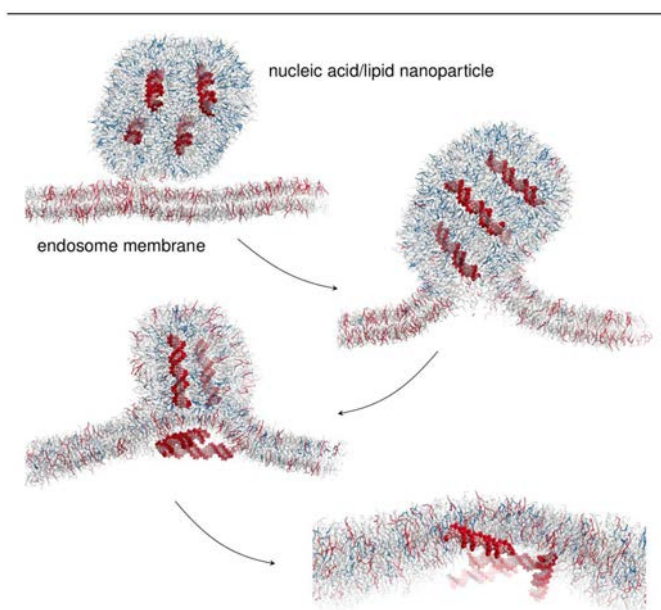


Figura 5.6 Fusión de una nanopartícula de ADN/lípido con la membrana del endosoma, impulsada por fuerzas electrostáticas entre moléculas de lípidos (simulación por computadora). Los lípidos cargados positivamente en el LNP (azul) se repelen entre sí pero son atraídos por los lípidos cargados negativamente de la membrana del endosoma (rojo). A medida que el LNP se fusiona con la membrana, las moléculas de ácido nucleico helicoidales (rojas) se liberan en el citosol. Renderizado con Pymol a partir de coordenadas proporcionadas amablemente por Bart Bruininks [190].

Por otro lado, el ácido también promoverá la degradación tanto de los lípidos como del ARNm dentro del endosoma; la degradación competirá con la liberación.

Incluso aquellas moléculas de ARNm que han logrado escapar intactas del endosoma aún pueden desviarse al empaquetarse en *exosomas*, que pueden liberarse de la célula. Esto puede ocurrir antes o después de que el ARNm se haya traducido dentro de la célula; y además, los exosomas pueden fusionarse con otras células y entregarles el ARNm a ellas. Por lo tanto, los exosomas pueden promover la persistencia y la propagación del ARNm dentro del cuerpo incluso después de que los lípidos de los LNP se hayan eliminado, dispersado, degradado, o excretado; bien podrían ser importantes en la expresión duradera observada de la proteína espiga en personas que recibieron vacunas COVID-19 de ARNm.³

5.2 Farmacocinética de las vacunas de ARNm

Las propiedades de las nanopartículas lipídicas que consideramos anteriormente ejercen una fuerte influencia en su transporte y su destino dentro del cuerpo humano.

5.2.1 Distribución de órganos de vacunas de ARNm modelo. Ya hemos señalado que el transporte de las nanopartículas lipídicas de las vacunas puede parecerse al de las lipoproteínas, que suministran grasa y colesterol a nuestras células. Todas las células requieren algo de colesterol y la mayoría de los tipos de células pueden quemar grasa. Sin embargo, la cantidad de partículas de lipoproteína absorbidas y liberadas varía mucho entre las células de los diferentes órganos. Los siguientes órganos absorben cantidades particularmente grandes:

³Habíamos señalado anteriormente que el nivel de expresión de la proteína aumenta considerablemente con el reemplazo de la uridina en el ARNm con metilpseudouridina (consulte la Sección 2.8.3.2) Si bien esto generalmente se explica en términos de resistencia a la degradación, la cinética observada de la expresión [56, 57] sugiere otra explicación, a saber, que el ARNm modificado con metilpseudouridina escapa más eficientemente de los endosomas al citosol.

1. El hígado, que ocupa un lugar central en el metabolismo de las lipoproteínas. Sintetiza una gran parte de todas las lipoproteínas del cuerpo y también recicla las partículas de lipoproteínas sobrantes.
2. Glándulas endocrinas que producen hormonas esteroides. Estas glándulas utilizan el colesterol como precursor para la síntesis de hormonas. Incluyen los testículos, los ovarios y las glándulas suprarrenales.
3. La placenta. Requiere lipoproteínas tanto para el suministro al feto como para su propia producción de hormonas de progestina, que son necesarias para mantener el embarazo.
4. Las glándulas mamarias lactantes. Adquieren grasa y colesterol de las lipoproteínas y los vuelven a empaquetar para liberarlos en la leche materna.

Con esto en mente, podemos entender algunas de las observaciones sobre la distribución de vacunas de ARNm dentro del cuerpo. Los datos disponibles sobre esta pregunta son bastante escasos, pero hay un estudio animal relevante que fue realizado por Pfizer y presentado a las autoridades sanitarias en varios países.⁴ En este estudio, a las ratas se les inyectó por vía intramuscular una vacuna modelo de ARNm que codificaba luciferasa, una enzima proteica, en lugar de la proteína espiga del SARSCoV2. Para rastrear los movimientos de esta vacuna dentro del cuerpo, el colesterol contenido en las nanopartículas lipídicas se había hecho radiactivo. Los animales se sacrificaron en varios momentos después de la inyección y se determinó la cantidad de vacuna en el plasma sanguíneo y dentro de diferentes órganos para medir esta radiactividad.

La Figura 5.7 resume los hallazgos más importantes de

⁴Los reguladores japoneses y australianos publicaron posteriormente algunos de estos datos al público [191–193]. La FDA y la EMA no lo hicieron, pero a partir de sus informes de evaluación sobre la vacuna de Pfizer [59, 60] está claro que ellos también habían visto los resultados de este estudio.

este estudio. Tan pronto como quince minutos después de la inyección, la vacuna se detecta en el torrente sanguíneo. El nivel en sangre sube durante las primeras dos horas y luego baja. Al mismo tiempo, la vacuna se acumula en varios órganos. Notamos que en la mayoría de los órganos esta acumulación alcanza su nivel más alto a las 48 horas después de la inyección, que también es el último punto de datos; por lo tanto, no sabemos qué tan alto podría haber aumentado si las mediciones hubieran continuado durante varios días más.

Entre los órganos con los niveles tisulares más altos, reconocemos al hígado, las glándulas suprarrenales y los ovarios como aquellos con un alto recambio de lipoproteínas. Los testículos muestran un nivel de acumulación notablemente más bajo; una razón probable es que las células de Leydig productoras de hormonas de los testículos representan solo una pequeña fracción del tejido del órgano.

Por otro lado, los altos niveles tisulares en el bazo no se explican fácilmente por ningún papel destacado de este órgano en el metabolismo de las lipoproteínas. Lo más probable es que elementos de la corona biomolecular de LNP distintos de las apolipoproteínas sean los responsables de esta observación. El tejido del bazo es muy rico en células inmunitarias, incluidos macrófagos y linfocitos. Muchas de estas células poseen receptores para anticuerpos y para proteínas del sistema del complemento. Estos receptores permiten que las células inmunitarias ingieran proteínas antigénicas, partículas de virus o células microbianas a las que se han unido estos anticuerpos y factores del complemento. Ya señalamos anteriormente que los anticuerpos y los factores del complemento pueden unirse a los LNP, lo que concuerda con esta interpretación.

Moderna, según el informe de la EMA sobre esta vacuna [58], también presentó algunos datos en animales sobre una vacuna modelo. Esta vacuna modelo contenía seis ARNm diferentes, que codificaban antígenos no relacionados con el

SARSCoV2. En este estudio, se midieron los niveles de mRNA en lugar de los lípidos. Los resultados del estudio de Moderna se describen de forma incompleta en el informe, pero en la página 47 leemos:

Se encontraron concentraciones aumentadas de ARNm (en comparación con los niveles plasmáticos) en el bazo y el ojo.....Se pudieron detectar niveles bajos de ARNm en todos los tejidos examinados excepto en el riñón. Esto incluía el corazón, los pulmones, los testículos y también los tejidos cerebrales.....La distribución hepática de mRNA1647 también es evidente en este estudio, de acuerdo con los informes de la literatura de que el hígado es un órgano diana común de las LNPs.

La acumulación observada en el bazo y el hígado concuerda con

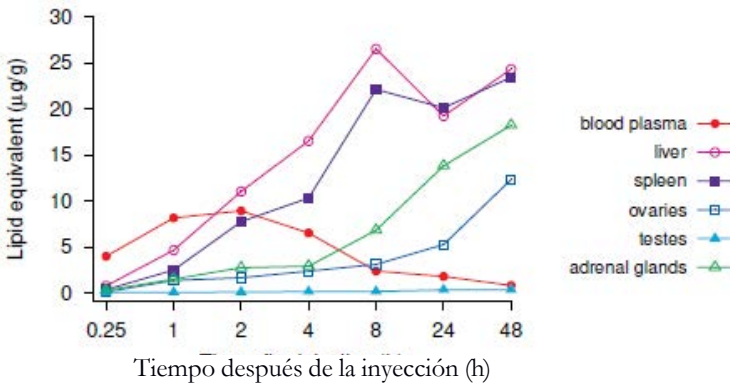


Figura 5.7 Distribución de una vacuna de ARNm modelo en órganos de ratas con la misma composición lipídica que la vacuna de Pfizer/BioNTech. Gráfico generado a partir de la Tabla 2.6.5.5B en [191]. El nivel de plasma sanguíneo aumenta poco después de la inyección y luego desciende a medida que la vacuna se acumula en varios órganos. La vacuna se midió utilizando un derivado de colesterol marcado radiactivamente (el colesterol no marcado es un ingrediente habitual de las nanopartículas lipídicas de la vacuna). Los datos representan el contenido de vacuna en microgramos de lípido de vacuna por gramo de tejido o mililitro de plasma sanguíneo. Tenga en cuenta las altas concentraciones en el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales y los ovarios.

el estudio de Pfizer. Si bien no se hace una mención específica de los ovarios y las glándulas suprarrenales, la redacción sugiere que estos tejidos no acumularon la vacuna modelo de Moderna en el mismo grado que la de Pfizer.

Observamos que, independientemente de los niveles en el tejido de cualquier órgano específico, al menos los vasos sanguíneos y su endotelio estarán expuestos a las partículas de la vacuna en todos y cada uno de los órganos. En consecuencia, es probable que ocurran vasculitis y eventos tromboembólicos en todos los órganos.

Cabría esperar una patología adicional específica de los tejidos en los órganos con altos niveles de acumulación. Sin embargo, como veremos más adelante, es probable que los resultados de estos estudios en animales no ofrezcan una imagen completa de la distribución de las vacunas de ARNm en la práctica.

5.2.2 Correlación de la distribución de órganos de la vacuna modelo con hallazgos histopatológicos. Entre los órganos con la acumulación más alta de cualquiera de las vacunas de ARNm modelo, solo el hígado ha sido estudiado extensamente con métodos histopatológicos; y como hemos visto en la Sección 4.4.7, la literatura contiene numerosos informes de casos de hepatitis inducida por vacunas. El Prof. Burkhardt informó de varios casos de afectación del bazo (ver Sección 4.4.9), pero ni los ovarios ni las glándulas suprarrenales parecen haber recibido mucho escrutinio. Los informes de casos histopatológicos sobre la placenta en casos de aborto espontáneo o muerte fetal relacionados con la vacuna también faltan en la literatura hasta el momento.

Por otro lado, hemos visto evidencia de inflamación y de expresión de la proteína espiga inducida por la vacuna en el músculo cardíaco (Sección 4.4.1) y el cerebro (Sección 4.4.3), a pesar de que estos órganos acumularon solo niveles comparativamente bajos o moderados de la vacuna modelo en los experimentos con animales de Pfizer y Moderna. La inflamación observada es

particularmente notable con respecto al cerebro, que se supone que está protegido por la barrera hematoencefálica. En este contexto, debemos tener en cuenta dos advertencias importantes:

1. La barrera hematoencefálica se rompe cuando el tejido cerebral está afectado afligido por la inflamación. En consecuencia, la vasculitis dentro del cerebro que fue inducida por la primera inyección de una vacuna de ARNm podría suavizar la barrera hematoencefálica y facilitar la entrada de partículas de la vacuna administradas con una inyección de refuerzo posterior. Por lo tanto, habría sido importante examinar la distribución de la vacuna en los órganos no solo después de la primera inyección, sino también después de una o más inyecciones repetidas. Sin embargo, esto no se hizo en los estudios con animales de Pfizer y Moderna.
2. Se ha demostrado en varios estudios que la proteína de espiga del SARS CoV2 compromete la integridad de la barrera hematoencefálica [124, 125, 194, 195]. La proteína de espiga que puede expresarse en otros lugares pero llega al cerebro a través del torrente sanguíneo puede facilitar la penetración de las partículas de la vacuna en el cerebro. Por el contrario, la vacuna modelo de Pfizer codificaba luciferasa, que presumiblemente es inerte en este sentido. La vacuna modelo de Moderna codifica varias proteínas del citomegalovirus parece que no hay información sobre los efectos directos de estas proteínas en la integridad de la barrera hematoencefálica.

Estas consideraciones, en combinación con los hallazgos histopatológicos y con los estudios experimentales discutidos en la Sección 5.1.3 anterior, sugieren fuertemente que las vacunas de ARNm se distribuyen de manera más amplia y efectiva de lo que indicarían los estudios muy limitados en animales de Pfizer y Moderna sobre vacunas modelo.

5.2.3 Evolución temporal de la eliminación y duración de la actividad. Habíamos visto en la Sección 5.1.4 que el ARNm puede separarse de los lípidos después de la captación celular de las nanopartículas de la vacuna. Por lo tanto, la eliminación de ambos ingredientes debe considerarse por separado.

5.2.3.1 Evolución temporal de la eliminación del ARNm. Parece que Pfizer no proporcionó ningún dato sobre la eliminación del ARNm contenido en la vacuna COVID19 de la compañía, ni siquiera sobre una vacuna modelo de ARNm. Los únicos datos pertinentes en su estudio con animales [192] consisten en mediciones de luminiscencia, que es inducida por la luciferasa de luciérnaga, la proteína codificada por esa vacuna modelo. Según se informa, la luminiscencia dentro del hígado disminuyó dos días después de la inyección, mientras que el tejido muscular en el lugar de la inyección mostró una luminiscencia detectable durante nueve días. Esto sugiere, pero no prueba, que el propio ARNm se inactivó en un marco de tiempo similar.

El resumen del estudio de la vacuna modelo de Moderna presentado en el informe de la EMA [58] establece que la vida media de eliminación, es decir, el intervalo de tiempo requerido para que el nivel del ARNm se reduzca a la mitad, varió entre 15 horas en el lugar de la inyección y 63 horas en el bazo. También establece que la mezcla de ARNm modelo se eliminó rápidamente del plasma sanguíneo, con una vida media de aproximadamente 3 horas.

Si bien estos hallazgos sugieren una eliminación bastante rápida de los ARNm sintéticos en general, se debe enfatizar que ninguno de estos estudios utilizó el ARNm desplegado en las vacunas COVID19 y, además, todos los estudios se llevaron a cabo en roedores. Por lo tanto, estos resultados no pueden ser aplicados directamente a la cosecha actual de vacunas de ARNm y su uso en pacientes humanos. Como se indicó en la Sección 3.2, el ARNm de la vacuna COVID19 se detectó a los 60 días después de la inyección en los ganglios linfáticos [66] y a los 30

días dentro del tejido muscular de una extremidad distinta a la que se había inyectado [67]. Fertig et al. informaron recientemente la persistencia prolongada del ARNm de la vacuna en muestras de plasma sanguíneo de pacientes inyectados . [196]. Según estos autores, todos los pacientes aún dieron positivo al test el día 15 después de la inyección, que parece haber sido el último momento en incluirse. Del mismo modo, Castruita et al. [197] detectaron el ARNm de la vacuna en muestras de sangre hasta 28 días después de la inyección. En conjunto, estos estudios en humanos muestran que los ARNm de la vacuna pueden persistir mucho más tiempo de lo que sugerirían los estudios en animales de Pfizer y Moderna.

5.2.3.2 Evolución temporal de la eliminación de lípidos.

La vacuna de Pfizer contiene dos lípidos que se encuentran naturalmente en el cuerpo humano, así como dos sintéticos (ver Figura 5.2); aquí sólo se considerarán estos últimos. Según los propios datos de Pfizer [192], el 60 % de su lípido catiónico patentado (ALC0315) se acumulará en el hígado después de la inyección intravenosa. El nivel se mantiene notablemente alto incluso dos semanas después de la inyección, lo que indica una degradación muy lenta (Figura 5.8). Su lípido modificado con PEG (ALC0159) se acumula en el hígado en menor grado, lo que probablemente refleja su liberación de las nanopartículas lipídicas dentro de la circulación, antes de que estas partículas lleguen al hígado; y este lípido también se elimina más rápidamente del tejido hepático.

El informe establece que ambos lípidos eran indetectables en la orina. Sin embargo, la mitad del lípido PEG se excretó en las heces sin cambios, lo que probablemente se deba a su secreción en la bilis por parte de las células hepáticas. En contraste, solo el 1% del lípido catiónico se encontró en las heces. Por lo tanto, aproximadamente la mitad de los lípidos PEG y la mayor parte de los catiónicos experimentan una degradación metabólica. De hecho, algunos metabolitos de lípidos se caracterizaron mediante experimentos *in vitro*, pero no parece haber estudios *in vivo* disponibles.

Según el informe de la EMA [58], Moderna no presentó datos sobre la eliminación de los dos lípidos sintéticos contenidos en su vacuna de ARNm COVID 19. El informe de la EMA resume brevemente los hallazgos sobre un “análogo estructural cercano” del SM102, el lípido catiónico patentado de Moderna, y afirma que no se observó persistencia de este análogo más allá de una semana después de la inyección en experimentos con animales. Teniendo en cuenta la fórmula estructural del lípido conjugado con PEG de Moderna, parece probable una degradación bastante rápida, pero no se proporcionaron pruebas.

Si bien la EMA nos asegura que la acumulación de lípidos dentro del cuerpo es poco probable, debemos señalar que

1. la información proporcionada es totalmente insuficiente por el estándar habitual de desarrollo de drogas y aprobación de fármacos, y
2. La ausencia de acumulación de lípidos no implica la ausencia de toxicidad acumulativa. Esto se explica a continuación en la Sección 5.3.3.2.

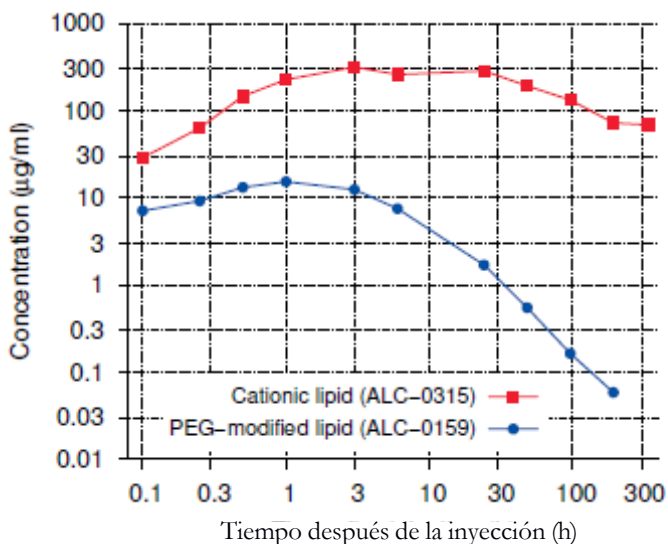


Figura 5.8 Evolución temporal de los niveles en tejido hepático de los dos lípidos sintéticos contenidos en la vacuna COVID19 de Pfizer después de la inyección intravenosa. Datos de [192]. Tenga en cuenta que tanto el eje **X** como el eje **Y** son logarítmicos.

5.2.4 Inyección intravascular accidental. En la Sección 5.2.3.2, vimos que en animales de experimentación inyectados por vía intravenosa, una gran proporción de la vacuna termina en el hígado. Presumiblemente, otros órganos internos también recibirán mayores cantidades de vacuna después de la inyección intravenosa que después de la intramuscular.

Los pacientes humanos reciben las vacunas COVID19 por vía intramuscular, y si la inyección funciona según lo previsto, gran parte de la sustancia inyectada se retendrá en el tejido muscular, al menos inicialmente. Sin embargo, como sabrá cualquier enfermera o médico, incluso con una técnica cuidadosa de inyección intramuscular, es decir, con aspiración previa [198200], el bolo a veces se administra accidentalmente directamente en el torrente sanguíneo. Middleton et al. [201]

encontraron que la inyección parcial o completa en el torrente sanguíneo ocurrió en 1.52% de más de 3000 inyecciones de testosterona. La tasa puede ser similar con las vacunas contra el COVID19, o incluso mayor, considerando que en ocasiones estas fueron administradas por personal auxiliar con poca capacitación. En tales casos, una gran fracción o incluso la totalidad de la vacuna inyectada se distribuirá sistémicamente.

Los estudios en animales han demostrado, como era de esperar, que la miocarditis causada por las vacunas de ARNm es más grave después de la inyección intravenosa que después de la intramuscular [202]. Lo mismo debe suponerse que es el caso con humanos y con daño a otros órganos.

Es muy posible que muchos de los efectos adversos más graves y agudos de la vacuna estuvieran relacionados con dicha inyección intravenosa accidental.

5.3 Toxicidad de nanopartículas lipídicas

Limitaremos nuevamente esta discusión a las dos especies de lípidos sintéticos. Los lípidos conjugados con PEG son los menos abundantes de los dos, y el único mecanismo de daño registrado consiste en reacciones alérgicas a estos lípidos. Por el contrario, los lípidos catiónicos representan casi la mitad de los lípidos totales en los LNP de la vacuna y pueden ejercer una toxicidad absoluta, sin ninguna “ayuda” del sistema inmunitario adaptativo.

5.3.1 Reacciones alérgicas causadas por lípidos conjugados con PEG. No se sabe que los lípidos conjugados con polietilenglicol (PEG) causen toxicidad significativa a través de la reactividad química o la alteración física de las estructuras celulares. Sin embargo, pueden desencadenar reacciones alérgicas en aquellas personas cuyo plasma sanguíneo contiene anticuerpos contra el PEG. Dichos anticuerpos pueden haber surgido en respuesta a la inyección inicial con una vacuna de ARNm y la alergia puede manifestarse clínicamente después de una inyección

posterior con la misma u otra vacuna de ARNm. Sin embargo, también se han encontrado anticuerpos contra PEG en muestras de sangre de pacientes que nunca habían recibido inyecciones con una vacuna de ARNm, ni con ningún otro medicamento que contenga PEG [203]. En tales pacientes, los anticuerpos pueden haber sido inducidos por laxantes o cosméticos que contienen PEG, pero también parece posible una reacción inmunológica cruzada con otras sustancias químicas.

La alergia al PEG se manifiesta clínicamente como anafilaxia, es decir, aparece poco tiempo después de la inyección. Induce ronchas en la piel y, en algunos pacientes, también shock anafiláctico [204], es decir, insuficiencia circulatoria. Esto es similar a la alergia a la picadura de abeja o avispa, que es más peligrosa si el veneno se administra directamente al torrente sanguíneo. El shock anafiláctico en respuesta a una vacuna de ARNm también puede implicar una inyección intravenosa accidental.

La anafilaxia es causada por la liberación de mediadores inflamatorios específicos (histamina, factor de agregación de plaquetas y leucotrienos) de las células inflamatorias, particularmente los mastocitos. El desencadenante más directo de esta liberación es la inmunoglobulina E específica de antígeno (IgE). Sin embargo, otros mecanismos pueden contribuir, en particular la activación del complemento, que puede ser inducida por la más común y abundante IgG y anticuerpos IgM.

Se han documentado IgG e IgM contra PEG en casos clínicos de alergia a PEG [205]. Aparentemente aún no se ha determinado si la IgE específica de PEG también ocurre en tales casos.

La unión de anticuerpos a medicamentos conjugados con PEG y la subsiguiente activación del complemento también acelerará la eliminación de estos medicamentos de la circulación por los fagocitos [206]. En el caso de las vacunas de ARNm, tal eliminación acelerada podría modificar la respuesta inmune al antígeno codificado.

5.3.2 Señalización inflamatoria por lípidos catiónicos.

Varios estudios experimentales han demostrado que los lípidos catiónicos similares a los utilizados en las vacunas Pfizer y Moderna COVID19 inducen fuertes reacciones inflamatorias. El espectro de vías de señalización celular involucradas es bastante amplio y algo variable entre las diferentes especies de lípidos, Loney et al. [207]. Un estudio reciente de Ndeupen et al. [85] demostraron fuertes respuestas inflamatorias a nanopartículas lipídicas sintéticas con o sin ARN. El lípido catiónico utilizado en este estudio estaba patentado y no se especificó su estructura química, pero lo más probable es que fuera similar a los dos lípidos catiónicos utilizados en las vacunas contra la COVID-19 (ver figura 5.2). Esto concuerda con la observación frecuente de reacciones inflamatorias locales y también sistémicas entre los receptores de la vacuna COVID19; sin embargo, a partir de tales observaciones clínicas por sí solas, no es posible discernir las contribuciones respectivas del ARNm y de los lípidos a la inflamación.

Habíamos visto en la Sección 2.2.2 que la inducción de una respuesta inmunitaria específica requiere la activación de mecanismos de defensa no específicos, que pueden producirse por daño tisular total o por la estimulación de varios receptores de reconocimiento de patrones. Los antígenos proteicos contenidos en las vacunas convencionales no suelen proporcionar por sí mismos ningún tipo de estímulo. Por lo tanto, tales vacunas se complementan con los llamados adyuvantes, es decir, sustancias naturales o sintéticas que proporcionan la activación inmunitaria no específica que falta. De acuerdo con su efecto proinflamatorio, se ha demostrado que los lípidos catiónicos actúan como adyuvantes [208, 209]. Es probable que los lípidos catiónicos contenidos en las vacunas COVID-19 de ARNm también funcionen de esta manera, además de su papel esencial en la liberación intracelular del ARNm.

5.3.3 Toxicidad química de los lípidos catiónicos. La capacidad de los lípidos catiónicos para liberar el ARNm de la vacuna del compartimento endosómico depende de manera crucial de su carga positiva. Los lípidos naturales que forman las membranas celulares son todos neutros o con carga negativa (aniónicos).

Las moléculas catiónicas de diferentes tipos serán fuertemente atraídas por estas membranas celulares cargadas negativamente y tenderán a desestabilizarlas y romperlas (cf. Figura 5.6). Hay muchas variaciones sobre este tema. Por ejemplo:

- nuestros propios fagocitos producen péptidos catiónicos, que utilizan para romper las membranas celulares de los microbios patógenos [210];
- las proteínas pueden contener motivos peptídicos cargados positivamente que facilitan su translocación a través de las membranas [211]; y
- los detergentes catiónicos alteran las membranas celulares de los microbios y tienden a ser desinfectantes efectivos [212].

Los lípidos ionizables como los que se utilizan en las actuales vacunas COVID19 solo se cargarán parcialmente a la concentración de iones de H^+ (o valor de pH) que prevalece dentro del citosol, es decir, dentro de la célula en general, fuera del endosoma. Esta es una mejora con respecto a las generaciones anteriores de lípidos catiónicos que llevarán una carga positiva en todo momento, independientemente del pH. Sin embargo, incluso estos lípidos ionizables permanecerán cargados dentro del citosol hasta cierto punto y, por lo tanto, podrán romper las membranas celulares.

5.3.3.1 Los lípidos catiónicos inducen especies reactivas de oxígeno. Un efecto clave que ocurre aguas abajo de la ruptura de la membrana por los lípidos catiónicos es la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Hay varios sistemas

enzimáticos asociados a la membrana que probablemente participen en la producción de estas ROS, incluida la NADPH oxidasa y la cadena de transporte de electrones mitocondrial [213]. Independientemente del mecanismo exacto de su generación, estas ROS atacarán varios objetivos sensibles dentro de la célula, incluidos los lípidos de la membrana y el ADN [214]. Es probable que el daño de la membrana de las mitocondrias amplifique la producción de ROS. El daño a las mitocondrias o al ADN de la célula desencadenará la apoptosis.

A este respecto, debemos señalar que, de todos los tipos de células del cuerpo, los linfocitos son, con mucho, los más susceptibles a los estímulos apoptóticos.⁵ Mientras que Filion y Phillips [216] encontraron que los macrófagos son más susceptibles a los efectos citotóxicos de un lípido catiónico, debe tenerse en cuenta que emplearon una mezcla de lípidos bastante diferente, y el perfil de susceptibilidad podría ser diferente con los lípidos contenidos en las vacunas COVID19. La inmunohistoquímica ha demostrado que las vacunas COVID19 de ARNm inducen la expresión de la proteína de espiga en los linfocitos, lo que sugiere que estos también pueden estar sujetos a la toxicidad química de las nanopartículas de lípidos. Dado que los linfocitos son la columna vertebral del sistema inmunitario adaptativo, debemos esperar que la toxicidad de los lípidos catiónicos provoque inmunosupresión.

Las especies reactivas de oxígeno también surgen dentro del metabolismo celular normal y, en consecuencia, las células de nuestro cuerpo tienen cierta capacidad para eliminarlas y mitigar el daño. El compuesto tiol glutatión (G-SH) es un importante secuestrador de ROS y de sus diversos productos tóxicos de conversión.

⁵Véase en particular el ejemplo de la deficiencia de adenosina desaminasa, una enfermedad metabólica que causa estrés genotóxico en todas las células del cuerpo y, sin embargo, erradica selectivamente los linfocitos. Esto causa inmunodeficiencia combinada severa (SCID) [215].

Cabe señalar que los niveles de glutatión celular varían mucho entre los diferentes tejidos; por ejemplo, Hazelton y Lang [217] informaron que en ratas los niveles de G – SH eran tres veces más altos en el riñón que en el corazón, y tres veces más altos nuevamente en el hígado. Por lo tanto, mientras que el hígado tiende a acumular fuertemente las nanopartículas de lípidos, también tiene la mayor reserva metabólica para hacer frente a la toxicidad de los lípidos. Otros órganos con menor reserva de G – SH pueden sufrir daños más severos que el hígado a pesar de los niveles más bajos de LNP en los tejidos. Esta es una de las muchas preguntas que deberían haberse abordado, pero que no se abordaron, en las pruebas preclínicas de seguridad de las vacunas contra el COVID19.

5.3.3.2 El daño al ADN es acumulativo. En términos generales, los efectos de las drogas pueden ser reversibles o irreversibles. El alcohol es un buen ejemplo de una droga que puede tener efectos tanto reversibles como irreversibles: el efecto del alcohol sobre el estado de ánimo y la vigilancia disminuye cuando el metabolismo lo desactiva, mientras que la inflamación del hígado inducida por el alcohol se agrava y puede convertirse en cirrosis, que es permanente incluso después de la retirada completa del fármaco.

Los efectos reversibles del fármaco darán lugar a una toxicidad acumulativa sólo si el propio fármaco se acumula dentro del cuerpo, es decir, si se producen aplicaciones repetidas antes de que las dosis anteriores se hayan eliminado por completo. Sin embargo, como ilustra el ejemplo de la cirrosis hepática, no ocurre lo mismo con los efectos irreversibles de los fármacos. El daño al ADN es, por su propia naturaleza, irreversible, aunque algunas lesiones del ADN son revertidas con éxito por los sistemas de reparación del ADN de la célula. Dado que las ROS inducidas por lípidos catiónicos inducen dicho daño en el ADN, debemos suponer que estos lípidos plantean un problema de toxicidad acumulativa

independientemente de su propia acumulación como tal.

5.3.3.3 Toxicidad de medicamentos y vacunas LNP experimentales o aprobados. Los informes más favorables sobre la toxicidad de cualquier fármaco basado en LNP se refieren al único fármaco que ha superado un proceso de aprobación regular.

El ARN contenido en este fármaco (patisiran, Onpattro®) no es un ARNm: está diseñado para no inducir la expresión de un antígeno extraño, sino para reducir (“silenciar”) la expresión de una proteína “propia”. Esta proteína, la *transtiretrina*, se produce en el hígado, por lo que las nanopartículas lipídicas contenidas en patisiran se han optimizado para su acumulación en este órgano⁶.

La composición de los LNP empleados en este medicamento es bastante similar a los utilizados en las vacunas COVID19 de Moderna y Pfizer. Aquí, se debe tener en cuenta que patisiran se aplica en dosis mucho más altas que las vacunas COVID19; las revisiones uniformemente favorables sobre su seguridad [218–220] son, por lo tanto, bastante notables. Teniendo en cuenta esta experiencia aparentemente positiva, podríamos preguntarnos por qué Moderna no utilizó el mismo sistema de nanopartículas lipídicas en sus intentos de tratar otra enfermedad metabólica relacionada con el hígado, a saber, el síndrome de Crigler Najjar. Si bien se han presentado estudios de “prueba de concepto” sobre este tratamiento en animales [221], se informa que los problemas de toxicidad insuperables fueron la razón detrás de la decisión de la compañía de abandonar este esfuerzo y recurrir a las vacunas en su lugar [222, 223].

Los datos preclínicos sobre la toxicidad de los lípidos catiónicos contenidos en las vacunas COVID19 de Pfizer y Moderna son

⁶La transtiretrina circula en el plasma sanguíneo y transporta la principal hormona de la glándula tiroides (tiroxina, T4). En algunos pacientes raros, las moléculas de transtiretrina plegadas de manera aberrante pueden formar depósitos (“amiloide”), que pueden dañar la función del corazón y los nervios periféricos. Al parecer, la reducción de la expresión de la proteína con patisiran mejora los resultados clínicos [218].

demasiado escasos para permitir conclusiones definitivas sobre su grado de toxicidad en humanos. Sin embargo, algunos resultados que se resumen brevemente en el informe de la EMA sobre la vacuna Moderna, y que apuntan a niveles medibles de daño en el ADN, se discutirán en el Capítulo 6.

5.4 Apéndice: Evidencia de Calidad deficiente de fabricación de Vacunas COVID-19 de ARNm

Al estudiar las interacciones de un fármaco o una vacuna con el cuerpo humano, se supone implícitamente que la calidad del producto es muy uniforme, por lo que los datos adquiridos con diferentes lotes de producción son realmente comparables. Sin embargo, la evidencia muestra que con las vacunas COVID-19 de ARNm esta suposición se rompe.

5.4.1 Contaminantes detectados en vacunas de ARNm.

Se han documentado claramente al menos dos tipos de contaminaciones, a saber, partículas metálicas y ADN plasmídico.

5.4.1.1 Partículas metálicas. Una minuciosa investigación microscópica y espectroscópica realizada por un grupo de académicos de alto nivel ha proporcionado pruebas claras de partículas metálicas en las vacunas de ARNm de Pfizer y Moderna. Estas se componen de metales de transición (cobalto, hierro, cromo y titanio), así como metales de tierras raras (cerio y gadolinio) y varios otros elementos [224]. El tamaño de estas partículas varía de 1 μm a 0,1 mm, lo que significa que algunas de ellas son lo suficientemente grandes como para ser visibles a simple vista.

Las partículas pueden constituir desechos abrasivos de bombas y válvulas en los equipos utilizados en la producción de estas vacunas. Normalmente, dichos desechos se eliminan de los productos farmacéuticos mediante un paso de filtración final. Su aparición en el producto final en las vacunas indica que se

tomaron atajos en la producción. Los posibles efectos sobre la salud de estos contaminantes quedan por dilucidar.

5.4.1.2 ADN plásmido. El ARNm contenido en las vacunas se fabrica utilizando una plantilla de ADN, que es parte de un plásmido, es decir, una molécula de ADN que es capaz de replicarse dentro de las células bacterianas. Esta plantilla de ADN debe eliminarse por completo de la mezcla de reacción antes de que el ARNm se combine con los lípidos en nanopartículas de ARNm/lípidos. Sin embargo, parece que nuevamente se tomaron atajos, lo que provocó que al menos algunos lotes de vacunas se contaminaran con cantidades asombrosamente altas de ADN plasmídico [225]. Las posibles consecuencias se analizan en la Sección 6.3.

5.4.1.3 Otros contaminantes. Se ha alegado la presencia de otros contaminantes en las vacunas, en particular de grafeno u óxido de grafeno. Sin embargo, no hemos visto evidencia experimental sólida de esto.

5.4.1.4 Impurezas lipídicas. Hemos señalado anteriormente que las nanopartículas de la vacuna de ARNm contienen dos especies de lípidos no natural, que son cruciales para su absorción en las células de nuestro cuerpo (consulte la Sección 5.1). Si bien los dos fabricantes emplearon lípidos sintéticos algo diferentes, todos estos lípidos tienen una cosa en común: contienen cantidades desconocidas de impurezas desconocidas. En su informe de evaluación de la vacuna de Pfizer, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) señala, con respecto al lípido catiónico ALC0315 de Pfizer [60, p. 24]:

Se han observado impurezas relacionadas con los lípidos en algunos lotes de productos terminados fabricados recientemente, en correlación con los lotes de lípidos ALC0315. La calidad del excipiente ALC0315 se considera aceptable según los datos disponibles, con la condición de que se evalúen más a fondo las impurezas específicas del producto terminado.

Del mismo modo, el informe de la EMA sobre la vacuna Moderna observa [58, p. 23]:

Los límites numéricos para las impurezas especificadas y no especificadas se incluirán en la aprobación posterior de la especificación PEG2000DMG. El informe actual de impurezas no es aceptable. Los datos de caracterización de las impurezas que se informan en “contenido desconocido” deben proporcionarse después de la aprobación.

Con respecto al lípido catiónico SM102 de Moderna, el mismo informe comenta:

Faltan los CQA [atributos críticos de calidad], los CPP [parámetros del proceso de control] y los atributos críticos de los materiales utilizados para la fabricación del SM102.

Es bastante sorprendente que la EMA y otros reguladores otorgaran la aprobación “proactivamente” incluso antes de que la naturaleza y las cantidades de dichas impurezas lipídicas se hubieran determinado con precisión.

5.4.1.5 Implicaciones. Debemos señalar que todos los contaminantes conocidos fueron encontrados por investigadores sin afiliación a los fabricantes o reguladores. Es inevitable la conclusión de que tanto los fabricantes como los reguladores han actuado con negligencia grave. Esta inferencia se ve reforzada por la manera imprudente en la que la EMA y otros reguladores ignoraron las preocupaciones sobre la falta de información de calidad relacionada con los nuevos lípidos utilizados por ambos fabricantes y procedieron con la aprobación.

5.4.2 Variabilidad de lote a lote de los informes de eventos adversos. Aparte de la detección de contaminaciones, una segunda línea de evidencia para probar los estándares de fabricación inconsistentes de las vacunas COVID-19 de ARNm es la gran variación en la cantidad de eventos adversos informados entre los lotes de producción. Esto se ilustra claramente para la vacuna de Pfizer en la Figura 5.9A, que muestra informes de eventos adversos de Dinamarca, principalmente del año 2021 [226]. Los lotes se pueden separar en tres grupos con incidencia de eventos adversos muy alta, intermedia y baja, respectivamente.

La gran variación entre lotes en la cantidad de informes de eventos adversos también es evidente a partir de los datos del sistema VAERS y de las tres vacunas COVID19 basadas en genes que se han utilizado en los Estados Unidos. La Figura 5.9B compara la incidencia de informes de eventos adversos graves por lote de estas vacunas con las de las vacunas contra la influenza. Con cada uno de las tres vacunas COVID19, la incidencia no solo es mucho más alta en promedio, sino también mucho más variable que con las vacunas contra la influenza. Esta alta variabilidad muestra que la calidad del producto es bastante inconsistente entre lotes.

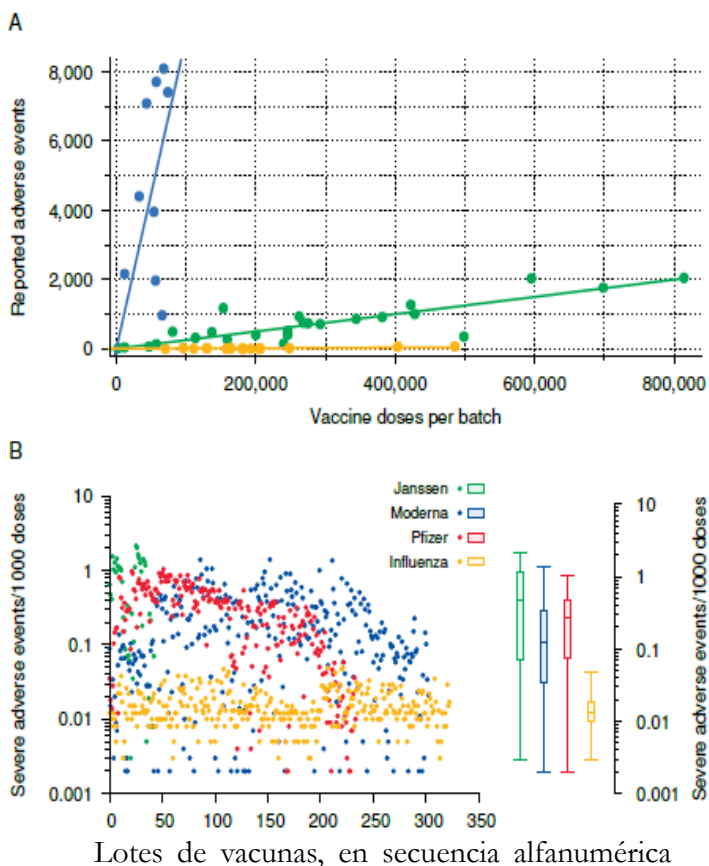


Figura 5.9 Variabilidad de lote a lote de la incidencia de eventos adversos. **A:** Variación dependiente del lote en el número de eventos adversos informados después de la vacunación con ARNm de Pfizer BioNTech. Dosis dispensadas e informes de eventos adversos pertenecen únicamente a Dinamarca. Periodo comprendido, del 27 de diciembre de 2020 a 11 de enero de 2022. Cada punto representa un solo lote de vacuna. Los lotes caen en tres grupos separados, que se identifican usando diferentes colores y líneas de regresión lineal separadas. Replot de la Figura 1 en Schmeling et al. [226]. **B:** Eventos adversos graves informados a VAERS, por lote, para tres vacunas COVID19 diferentes y varias marcas de vacunas contra la influenza. Los datos comprenden un total de aproximadamente 600 lotes de vacunas contra el COVID19 y 323 lotes de vacunas contra la influenza; los informes de esto último se presentaron en 2019. Tenga en cuenta el eje logarítmico Y. En los diagramas de caja, la caja para cada tipo de vacuna muestra la mediana y los cuartiles superior e inferior, con bigotes que abarcan todo el rango de datos. Basado en el trabajo de Sasha Latypova, Craig Paardekooper y Jason Morphet.

6. GENOTOXICIDAD DE LAS VACUNAS DE ARNm

La genotoxicidad significa daño tóxico a nuestros genes, es decir, a nuestro ADN. Puede afectar las células de la línea germinal, que incluyen los ovocitos en los ovarios y las células productoras de espermatozoides en los testículos, o las células somáticas, que comprenden todas las células del cuerpo que no forman parte de la línea germinal.

La genotoxicidad se utiliza a veces con fines terapéuticos. Los efectos de la radiación ionizante y de los fármacos anticancerígenos citotóxicos, como la ciclofosfamida o el cisplatino, se deben casi en su totalidad al daño del ADN. El propósito de tal tratamiento es conducir a las células cancerosas a la apoptosis. Por supuesto, está plagado de efectos secundarios: la apoptosis no se limitará solo a las células cancerosas, sino que también afectará a las células sanas, por ejemplo, en la médula ósea y los folículos pilosos, lo que provocará una disminución de todo tipo de células sanguíneas y la caída del cabello. La inducción de mutaciones en las células cancerosas supervivientes puede aumentar a largo plazo el crecimiento del cáncer, y las mutaciones en células previamente sanas pueden inducir nuevas neoplasias malignas secundarias. A una intensidad más baja, el daño del ADN no desencadenará la muerte celular absoluta y, por lo tanto, no habrá síntomas clínicos agudos; sin embargo, el riesgo de mutaciones y por lo tanto de inducir cáncer sigue vigente.

Las vacunas de ARNm pueden, después de su captación celular, dar lugar a genotoxicidad a lo largo de tres vías distintas:

1. los lípidos catiónicos contenidos en las nanopartículas lipídicas pueden inducir la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden reaccionar con el ADN;
2. el propio ARNm puede sufrir una transcripción inversa en ADN, que luego se insertará en el ADN cromosómico. Esto puede resultar en la interrupción o desregulación de los genes celulares;
3. El ADN que está presente como contaminación en las vacunas de ARNm puede también insertarse en nuestro ADN cromosómico.

Mientras que los dos primeros mecanismos son inherentes a la tecnología y de acuerdo con el estado actual del conocimiento deben ser considerados inevitables, el tercero debería ser evitable en principio. Sin embargo, datos recientes muestran que altos niveles de ADN contaminante están presentes al menos en ciertos lotes de producción de vacunas de ARNm de Pfizer y Moderna (consulte la Sección 6.3).

6.1 Genotoxicidad de lípidos catiónicos sintéticos

Habíamos discutido en la Sección 5.3.3 que los lípidos catiónicos pueden inducir especies reactivas de oxígeno (ROS), que a su vez pueden causar daños en el ADN. Podríamos preguntarnos si existe un valor umbral por debajo del cual el uso de dichos agentes sería perfectamente seguro. No tenemos evidencia directa para responder a esta pregunta. Sin embargo, el ejemplo de la radiación ionizante, cuyos efectos también están mediados por ROS, sugiere que no existe un umbral seguro. La exposición prenatal incluso a las dosis bajas de radiación que se utilizan en los diagnósticos por rayos X causará un aumento apreciable en la incidencia de cáncer infantil y leucemia. Reportado por primera vez en 1956 por Stewart et al. [227].¹ este hallazgo generó inicialmente un

¹Las dosis de rayos X utilizadas en el diagnóstico por imágenes en ese momento eran considerablemente más altas que las que se usan hoy en día, pero, sin embargo, mucho más bajas que las requeridas entonces y ahora en la irradiación terapéutica.

escepticismo generalizado, pero luego se confirmó en dos estudios independientes a gran escala en el Reino Unido [228] y los EE. UU. [229]. Si bien la magnitud exacta del riesgo sigue siendo objeto de debate, generalmente se considera tan alto como en la primera década después del nacimiento, que es el período más sensible de la vida extrauterina [230]. Aunque el riesgo de cáncer ajustado a la dosis de la radiación ionizante disminuye con el aumento de la edad, no se reducirá a cero. Lo mismo debe esperarse del daño al ADN causado por agentes químicos, incluidos los lípidos catiónicos.

Pero, ¿hay alguna evidencia real de daño en el ADN por los lípidos contenidos en las vacunas COVID-19 de ARNm? Según el informe de evaluación de la EMA sobre la vacuna Pfizer/BioNTech [60], este fabricante no proporcionó ningún dato experimental sobre la citotoxicidad potencial de su mezcla de lípidos (y la EMA cometió un grave error al dejar que se salieran con la suya). Por el contrario, Moderna, en su propia solicitud a la EMA, proporcionó algunos datos de experimentos con animales. Estos datos se referían a eritrocitos (glóbulos rojos, RBC) que eran policromáticos y a aquellos con micronúcleos.

6.1.1 Aumento de la abundancia de glóbulos rojos policromáticos. Los glóbulos rojos policromáticos son aquellos que acaban de terminar su diferenciación dentro de la médula ósea y, como paso final de esa maduración, han expulsado sus núcleos celulares. En esta etapa, aún retienen su ARN ribosómico dentro del citosol, lo que hace que aparezcan azulados en lugar de rojos en la tinción de Giemsa; este último es un método de rutina utilizado para diferenciar tipos de células en frotis de sangre.

Los cambios en el porcentaje de glóbulos rojos que son policromáticos indican cambios en la cinética de maduración de los eritrocitos. Los agentes genotóxicos pueden disminuir [231] o aumentar [232] este parámetro. En animales expuestos a una vacuna modelo que contenía SM102, el lípido catiónico patentado de la compañía Moderna encontró un nivel significativamente

menor de glóbulos rojos policromáticos [58, p. 50]. Sin embargo, este efecto solo se observó en ratas macho. Esta inesperada diferencia de género arroja dudas sobre el poder estadístico del estudio de Moderna.

6.1.2 Aumento de la abundancia de micronúcleos. Usando un modelo de ARNm diferente pero nuevamente la misma mezcla de lípidos que incluye SM102, Moderna encontró [58, p. 50]

aumentos estadísticamente significativos de eritrocitos micronucleados . . . en ambos sexos.

El llamado micronúcleo es un fragmento cromosómico que surgió a través del daño cromosómico dentro de una célula precursora de glóbulos rojos y que luego quedó en el citoplasma cuando se expulsó el núcleo principal [232, 233]. El recuento de glóbulos rojos con micronúcleos es una prueba sencilla y ampliamente utilizada para la detección de genotoxicidad in vivo [233]

El informe de la EMA sobre la vacuna Moderna cita un estudio presentado por la empresa que propone que el aumento observado de glóbulos rojos micronucleados podría deberse no a la genotoxicidad, sino a la eliminación impedida de estas células del torrente sanguíneo. Esta eliminación impedida, a su vez, se atribuye a la toxicidad de la vacuna para el bazo, el órgano responsable de descomponer los glóbulos rojos dañados o vencidos. Sin embargo, no se muestra ninguna prueba de esta afirmación bastante descarada ; y el informe de la EMA afirma además que

un fuerte aumento en los eventos iniciadores moleculares. . . se observó 48 horas después de la administración final en el grupo de dosis más alta en ratas macho.

Si bien no se brindan detalles sobre la naturaleza exacta del evento que se observó, la frase “aumento en los eventos de iniciación molecular” sugiere claramente un aumento real en la tasa de formación de células genéticamente dañadas, en lugar de **simplemente una disminución en su eliminación.**

6.1.3 Conclusión. Si bien la descripción disponible de los hallazgos experimentales de Moderna es bastante incompleta, sugiere fuertemente que el lípido SM102 contenido en la vacuna COVID19 de la compañía de hecho causa daño en el ADN. Esto concuerda con observaciones previas de genotoxicidad asociadas con liposomas que contienen lípidos catiónicos similares, revisadas por ejemplo por Inglut et al. [234]. A menos que se proporcione una prueba positiva de lo contrario, debemos suponer lo mismo con el lípido ALC0315 estructuralmente similar de Pfizer.

Reiteramos que cualquier forma de genotoxicidad, en cualquier dosis, implica cierto riesgo de cáncer y leucemia. Por lo tanto, la perspectiva de “inyecciones de refuerzo” de COVID repetidas con frecuencia, así como de extender la tecnología de ARNm a vacunas contra otros patógenos o enfermedades no infecciosas, evoca un riesgo significativo para la salud pública.

6.2 Transcripción inversa de secuencias de ARNm de vacuna en ADN

El segundo riesgo importante de genotoxicidad que plantean las vacunas de ARNm surge del propio componente de ARNm. En relación con las autorizaciones de uso de emergencia para las vacunas COVID-19 de ARNm, la EMA y otros reguladores ignoraron por completo este riesgo. Sin embargo, quedará claro a continuación que este enfoque arrogante estaba científicamente injustificado.

6.2.1 Los riesgos de genotoxicidad del ARN recombinante se descartaron sobre la base de datos científicos obsoletos. En el informe de evaluación de la EMA sobre la vacuna de Pfizer, encontramos la siguiente declaración sucinta [60, p. 50]:

No se han proporcionado estudios de genotoxicidad. Esto es aceptable ya que los componentes de la formulación de la vacuna son lípidos y ARN que no se espera que tengan potencial genotóxico.

Aparentemente, los expertos de EMA tenían la impresión de que el ARN en general no afectará la integridad del genoma de la célula huésped. La primera excepción a esta regla se conoce desde 1970, cuando se descubrió que los retrovirus oncogénicos tenían una actividad de transcriptasa inversa. Esta enzima copiará el genoma del ARN viral en el ADN, que luego se insertará en el genoma de la célula huésped [235, 236]. La constatación de que las propias células eucariotas tienen actividades de transcriptasa inversa similares se produjo varios años después [237], pero difícilmente podría considerarse una novedad en 2020.

6.2.2 Inserción genómica de virus de ARN mediante actividades de transcriptasa inversa celular. Los primeros estudios para demostrar la inserción cromosómica de secuencias de ADN de mamíferos que se derivaron de un virus de ARN que no era un retrovirus fueron informados por Klenerman et al. [238] en 1997. El virus en cuestión era el virus de la coriomeningitis linfocítica, que infecta a los ratones. Dado que este virus en sí mismo no codifica una enzima transcriptasa inversa, se siguió que las copias de ADN parciales observadas del genoma de ARN viral tenían que haber sido creadas a través de la transcripción inversa por enzimas celulares. El mecanismo molecular fue dilucidado posteriormente en detalle por científicos del mismo laboratorio [239]. Resultó que un retrotransposón había logrado tanto la transcripción inversa del ARN viral como la inserción de la copia de ADN en el genoma celular.

6.2.3 El papel biológico de los retrotransposones celulares. Los retrotransposones son elementos genéticos móviles en el genoma celular que codifican el aparato proteico completo para generar copias adicionales de sí mismos. La mayoría de las veces, es el ARNm del propio retrotransposón el que termina siendo copiado nuevamente en el ADN e insertado. Sin embargo, las proteínas del retrotransposón pueden ocasionalmente sufrir un cambio de plantilla: pueden perder su propia plantilla de ARNm y tomar otra molécula de ARN en su lugar, que luego se someterá

a una transcripción inversa en ADN y se insertará en el genoma celular (Figura 6.1).

Hay varias familias homólogas de retrotransposones, de las cuales en humanos la más activa e importante es la familia LINE1 [240–242]. Dado que la ubicación de las nuevas inserciones dentro del genoma es en gran parte aleatoria [243], los resultados biológicos son bastante variados. Si la inserción ocurre dentro de un gen funcional, ese gen puede estar alterado; si la inserción se produce en la vecindad de un gen funcional, entonces la actividad de este último puede regularse hacia arriba o hacia abajo (ver Sección 6.4.2). Dependiendo de la función específica del gen afectado, el comportamiento de la célula puede cambiar y puede resultar en cáncer u otras enfermedades [244, 245].

Si bien su actividad varía entre los tipos y estados funcionales de las células de nuestro cuerpo, cabe destacar que los retrotransposones están activos tanto en las células en división como en las que no se dividen [246] y también en los ovocitos [247]. Por lo tanto, debemos esperar que los retrotransposones puedan insertar ARN virales u otros extraños en los genomas no solo de las células somáticas y, por lo tanto, causar cáncer, sino también de las células de la línea germinal y, por lo tanto, propagarse dentro de la población humana.

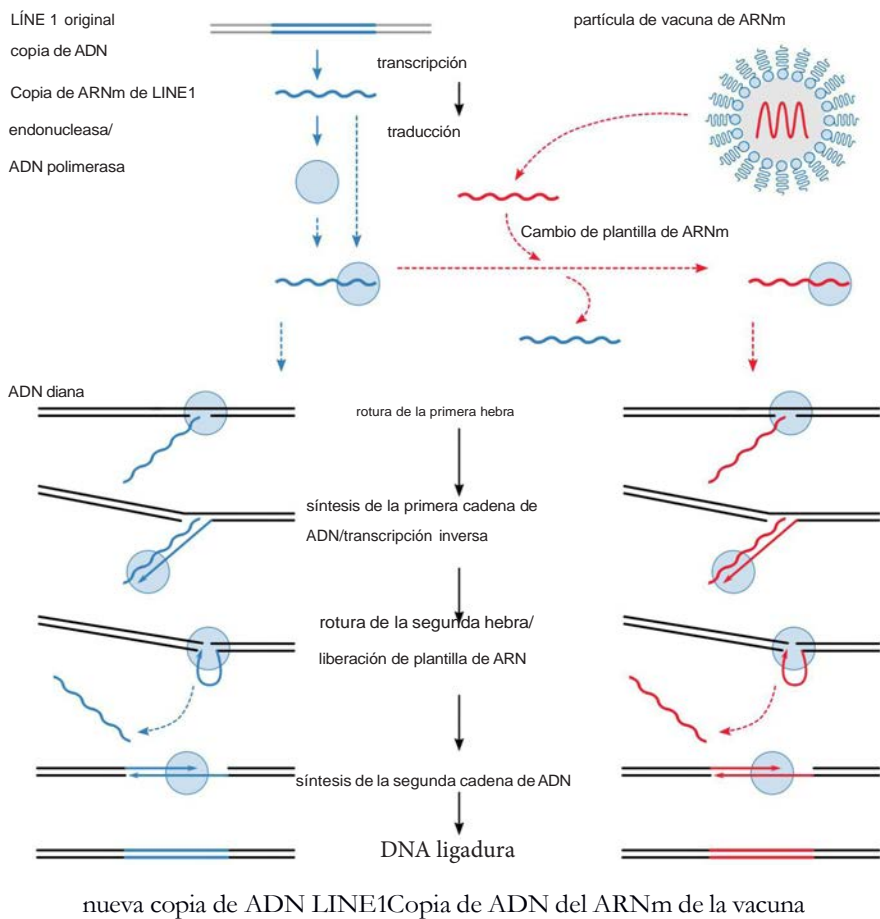


Figura 6.1 Cómo el retrotransposón LINE1 puede copiar el ARNm de una vacuola en ADN e insertarlo en el genoma de la célula huésped. El proceso comienza con la transcripción de una instancia de LINE1 existente en una copia de ARNm. La traducción de este ARNm produce dos proteínas, una de las cuales es una endonucleasa /ADN polimerasa bifuncional, es decir, puede tanto cortar el ADN como sintetizarlo. Esta molécula se une al ARNm de LINE1 y luego encuentra un nuevo sitio objetivo de ADN. Corta la primera hebra de ADN. A través de

la transcripción inversa, luego extiende uno de los extremos libres con una copia de ADN del ARNm. Una vez que se completa este paso, la segunda hebra del ADN diana se escinde y la segunda hebra de la nueva copia de LINE1 se sintetiza a lo largo de la primera. El proceso puede ser usurpado desde el principio por otra molécula de ARNm, como el ARNm de una vacuna, que desaloja al ARNm de LINE1 de su endonucleasa/polimerasa. Tal cambio de plantilla producirá una copia de ADN insertada del ARN sustituto.

6.2.4 Secuencias de ADN genómico derivadas de virus de ARN no retrovirales. Una multitud de virus de ARN distintos de los retrovirus han dado lugar a copias parciales de ADN que se encuentran en los genomas de los mamíferos y otros vertebrados [248251]. Se han realizado hallazgos similares en otros organismos eucariotas como hongos, plantas y protozoos [252–254]. Todas estas secuencias derivadas de virus deben haber surgido a través de algún tipo de mecanismo de retrotransposición, lo que corrobora claramente el punto anterior de que la retrotransposición puede ocurrir en las células de la línea germinal de todas estas especies.

Si bien todas las observaciones citadas aquí pertenecen a secuencias derivadas de virus de ARN, la retrotransposición por LINE1 no es específica de secuencia [255], y nunca hubo ninguna razón para excluir la posibilidad de que otras secuencias de ARN, como por ejemplo las de Pfizer, o las vacunas de ARNm de Moderna, estarían sujetas al mismo mecanismo.

6.2.5 Inserción genómica de secuencias de SARSCoV2 en células infectadas. Ya en 2021 se demostró que copias parciales de ADN del ARN genómico del virus SARSCoV2 pueden insertarse en el ADN celular de células infectadas, tanto en cultivo celular como en pacientes infectados por el virus [256]. Aunque esto no se relaciona directamente con

las vacunas de ARNm, muestra que las secuencias de ARN derivadas del SARSCoV2 no están exentas del mecanismo general. Además, este estudio demostró que la inserción estuvo mediada por retrotransposones LINE1.

6.2.6 Detección de copias de ADN del gen de la espiga en células expuestas a la vacuna. De relevancia aún mayor e inmediata es el reciente estudio de Aldén et al. [257] en una línea celular de hígado de origen humano, expuestas a la vacuna de Pfizer. Los autores detectaron copias de ADN del gen de la proteína de pico dentro de esas células (ver Figura 6.2), que tomaron como evidencia de transcripción inversa. Los hallazgos informados en este estudio inicial sugieren, pero no prueban rigurosamente, la participación de LINE1 en este aparente evento de retrotransposición. Sin embargo, todos los retrotransposones activos dentro del genoma humano pertenecen a la llamada clase no LTR [258], con la cual la transcripción inversa del ARN en ADN está indisolublemente ligada a su inserción en el ADN, como se ilustra para LINE 1 en la figura 6.1. Por lo tanto, aunque no podemos estar absolutamente seguros de que la copia de ADN de la secuencia de la vacuna haya sido generada por LINE1, esta pregunta no es crucial: si aceptamos que las copias de ADN fueron generadas por transcripción inversa, también debemos suponer que se insertó concomitantemente en el genoma celular.

6.2.7 La detección del ADN intracelular que codifica la proteína espiga no distingue entre la retrotransposición y la transfección directa. Debemos, sin embargo, señalar una salvedad importante con la interpretación del estudio de Aldén et al.: no considera la posibilidad de que las copias de ADN que se detectaron en las células estuvieran contenidas en la vacuna como tal, y que su aparición dentro las células reflejaban simplemente la captación celular (“transfección”) de tales copias de ADN preexistentes. Si el lote de vacuna utilizado en el estudio de Aldén efectivamente contenía ese ADN contaminante, entonces su absorción en las células muy probablemente habría sido facilitada

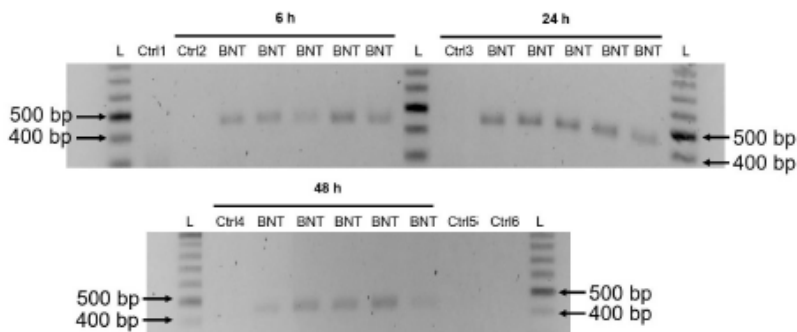


Figura 6.2 Detección de copias del gen de la proteína espiga codificado por la vacuna de Pfizer dentro del ADN celular de una línea celular de hígado humano (tomado de la Figura 5 en [257]). Las células se expusieron a la vacuna durante los períodos de tiempo indicados. A continuación, se aisló el ADN celular y se detectaron copias de ADN del ARNm de la vacuna mediante amplificación por PCR de un fragmento de 444 pares de bases (pb) de longitud. Todas las muestras etiquetadas con ‘BNT’ habían sido tratadas con la vacuna. Cada uno de ellos muestra un Producto de PCR de la longitud esperada, como se desprende de la comparación con un estándar de longitud de fragmento de ADN (‘L’). Las muestras etiquetadas con ‘Ctrl n’ eran controles: Ctrl 1– 4 contenían ADN de células no incubadas con vacuna, Ctrl 5 contenía ARN (no ADN) de células tratadas con vacuna y Ctrl 6 lo mismo pero tratado adicionalmente con ARNasa, cuyo paso también se realizó en la purificación de muestras de ADN. Como era de esperar, ninguna de las muestras de control produjo el producto de PCR.

por las nanopartículas lipídicas de la misma manera que la del ARNm. Los hallazgos informados recientemente indican que esta posibilidad debe tomarse en serio (consulte la Sección 6.3).

6.2.8 Conclusión. Si bien los hallazgos informados hasta ahora con las vacunas de ARNm de COVID 19 no prueban definitivamente la transcripción inversa del ARNm de la vacuna y su inserción genómica in vivo, hay suficiente evidencia circunstancial para mostrar que este riesgo no puede descartarse de primera mano.

Esto último también se aplica a todas y cada una de las futuras vacunas de ARNm dirigidas contra otros microbios patógenos.

6.3 Contaminación del ADN plasmídico en el ARNm de Pfizer y Moderna vacunas

Si bien el propio ARNm y los lípidos catiónicos son ingredientes necesarios de cualquier vacuna de ARNm, idealmente dicha vacuna debería estar libre de cualquier ADN contaminante. Sin embargo, el ADN es necesario en la producción a gran escala del ARNm de la vacuna. Con las vacunas COVID 19 de Pfizer y Moderna, una copia de ADN del gen de la proteína espiga sirve como plantilla para la síntesis enzimática del ARNm, que se lleva a cabo mediante una ARN polimerasa derivada del bacteriófago T7 de *E. coli*. Esta copia de ADN se transporta en un plásmido, es decir, una molécula de ADN en forma de anillo que puede persistir y multiplicarse dentro de las células bacterianas. Se pueden obtener fácilmente grandes cantidades de ADN plasmídico a partir de cultivos líquidos de bacterias que contienen el plásmido en cuestión.

Dado que el ADN es químicamente bastante similar al ARN, las mezclas de lípidos que encierran el ARNm harán lo mismo con las moléculas de ADN. Por tanto, para evitar la contaminación de una vacuna de ARNm con el ADN molde utilizado para su producción, es necesario eliminar el ADN antes de combinar el ARNm con los lípidos. Esto es posible en principio, pero los métodos de purificación utilizados por Pfizer y Moderna parecen haber sido muy poco fiables. Cabe destacar que la EMA criticó a ambas empresas por no haber probado satisfactoriamente la eficacia de sus pasos de depuración [58, 60], pero sin embargo recomendó que se concediera la autorización a ambos fabricantes, sin obligarlos a remediar esta situación. Además, parece que una vez que comenzó la producción de la vacuna, los fabricantes nunca solicitaron ni enviaron datos de control de calidad del proceso relacionados con el contenido de ADN residual en las vacunas de ARNm a la EMA y otros reguladores; o al menos ninguno de esos datos es de dominio público.

En vista de lo anterior, uno podría no sorprenderse demasiado al encontrar que el contenido de ADN de la vacuna de ARNm excedió el límite establecido por la EMA, es decir, que el ADN no debe constituir más de 1 parte en 3030 del total de ácidos nucleicos contenidos en las vacunas. Pero la gran cantidad de exceso de ADN contenido en algunos de los lotes de vacunas es asombrosa. Kevin McKernan, un conocido biólogo molecular y pionero de los métodos de secuenciación de ADN, descubrió que algunos lotes estaban contaminados con hasta un 2035 % de ADN de plásmido residual [225], lo que significa que el límite arbitrario de la EMA se superó aproximadamente en 1000 veces.

Los riesgos biológicos y médicos que plantea esta contaminación se han discutido en detalle en otro lugar [259]. Son esencialmente los mismos que los implicados por la transcripción inversa y la inserción del propio ARNm; por lo tanto, ambos se discutirán en paralelo a continuación. Hacemos hincapié nuevamente en que esta contaminación debería ser evitable en principio y que, de hecho, podría evitarse con futuras vacunas de ARNm contra otros virus o microbios patógenos. Sin embargo, su presencia tanto en los productos de Pfizer como de Moderna sugiere que actualmente el problema no se ha resuelto de manera efectiva con respecto a la producción a gran escala.

6.4 Riesgos conocidos y plausibles que plantean las copias de ADN de genes no propios

Las secciones 6.2 y 6.3 anteriores implican que las células que han absorbido partículas de vacuna de ARNm pueden tener que lidiar no solo con el ARNm en sí, sino también con copias de ADN del gen no propio codificado por la vacuna, que en el caso del ARNm de COVID19 vacunas significa el gen de la proteína espiga. Como hemos visto, tales copias de ADN pueden surgir a través de la transcripción inversa dentro de la célula o pueden estar ya contenidas como contaminaciones relacionadas con el proceso dentro de la propia vacuna.

6.4.1 Integración cromosómica del gen no propio. El mecanismo por el cual las copias de ARNm pueden copiarse en ADN e insertarse concomitantemente en el ADN cromosómico de nuestras células se analizó en la Sección 6.2.3. El ADN plasmídico también puede insertarse en el ADN cromosómico [260], y este efecto ha sido ampliamente explotado en la generación de células y organismos transgénicos. Sin embargo, más comúnmente, el ADN plasmídico que fue absorbido por una célula del cuerpo persistirá dentro de esa célula de forma independiente y, a menudo, se perderá cuando la célula se divida. No obstante, teniendo en cuenta que un gran número de personas han recibido vacunas de ARNm, que aparentemente estaban contaminadas con cantidades significativas de ADN plasmídico, se debe suponer que se produjeron eventos de inserción en al menos algunos casos (consulte también la Sección 6.4.2.3 a continuación).

6.4.2 Consecuencias biológicas de la inserción de ADN. Con LINE1 [243] y muy probablemente también con otros retrotransposones, las inserciones de ADN aparentemente ocurren en ubicaciones aleatorias, pero ocurrirán preferentemente dentro o cerca de genes transcripcionalmente activos, ya que el ADN de genes inactivos estará estrechamente empaquetado en complejos con histonas, proteínas y por lo tanto poco accesible.

La inserción de ADN plasmídico también parece ocurrir en sitios aleatorios [261, 262]. Dichos eventos de inserción de aleatoria pueden producir diferentes efectos funcionales en el genoma de la célula huésped.

6.4.2.1 Inactivación de genes. La inserción puede ocurrir dentro de un gen y alterarlo. Esto puede conducir a la pérdida de importantes productos genéticos celulares (es decir, proteínas) y, por lo tanto, potencialmente al desarrollo de enfermedades, incluido el cáncer [244, 245]. La inserción también puede ir acompañada de la eliminación de grandes fragmentos de genes [263].

6.4.2.2 Regulación génica. Los mecanismos de regulación transcripcional y epigenética pueden verse afectados, modulando así los niveles de expresión de proteínas hacia arriba o hacia abajo con resultados impredecibles e indeseables. Los efectos reguladores indirectos pueden afectar incluso a genes distantes ubicados en otros cromosomas, mediados por la metilación alterada del ADN [264].

6.4.2.3 Activación de oncogenes. Este es un caso especial del punto anterior, pero es lo suficientemente importante como para destacarlo por separado. La aparición de tumores malignos a través de la integración del ADN y la activación de genes promotores del cáncer (oncogenes) se ha demostrado en ensayos clínicos con un vector retroviral para el tratamiento genético de niños con SCIDX1 (inmunodeficiencia combinada grave) [265]. Estas neoplasias malignas normalmente se manifestarán solo varios años después de la finalización del tratamiento [266]. Por lo tanto, para un análisis de riesgo-beneficio válido, la vigilancia a largo plazo de los posibles efectos genotóxicos de la integración cromosómica es absolutamente indispensable tanto en los ensayos preclínicos como en los clínicos.

Los vectores retrovirales están especialmente diseñados para una integración eficaz en el genoma de la célula huésped, ya que sólo dicha integración estable reparará de forma permanente el defecto genético en cuestión. Con los vectores de plásmidos, la velocidad de inserción será normalmente varios órdenes de magnitud inferior. No obstante, se ha demostrado *in vivo* la inserción cromosómica de ADN plasmídico [262]. En el último estudio, la inyección intramuscular del ADN plasmídico fue seguida de electroporación. Si bien la electroporación aumentó la captación celular del ADN inyectado en relación con la inyección de ADN “desnudo” solo, probablemente fue mucho menos eficaz en este sentido que las nanopartículas lipídicas contenidas en una vacuna de ARNm. En consecuencia, debemos esperar cierto grado de integración cromosómica del

ADN plásmido contaminante in vivo, dentro de las células de nuestro propio cuerpo.

6.4.3 El ADN plásmido puede inmortalizar cultivos celulares. Cuando las células se aíslan de un órgano humano o animal sano y se cultivan en un cultivo celular, se dividirán durante un número limitado de generaciones y luego morir. Por el contrario, las células derivadas de tumores malignos y leucemias pueden propagarse indefinidamente. Un cambio similar al que convierte a las células corporales sanas en cancerosas también puede ocurrir en las células cultivadas, que por lo tanto se inmortalizan y, por lo general, también pierden algunas características que son características de su tejido de origen. Esta transformación se induce más fácilmente infectándolos con virus oncogénicos. Sin embargo, en algunos casos también se ha informado que ocurre con plásmidos que no contienen ninguna actividad oncogénica específica [267, 268]. Estos casos deben haber surgido de la alteración o desregulación de los genes celulares implicados en el control de la proliferación. También se debe esperar que ocurran eventos moleculares similares a los que subyacen a dicha interrupción con el ADN derivado de la vacuna dentro de las células de nuestro propio cuerpo. Por lo tanto, en conclusión, dentro de una población vacunada lo suficientemente grande, el riesgo de malignidad debido a la inserción de ADN derivado de la vacuna en el ADN cromosómico debe tomarse en serio.

6.4.3.1 Expresión del gen insertado. La integración del gen de la proteína espiga en la célula huésped podría conducir a su expresión permanente. Las consecuencias se discutirán por separado a continuación.

6.4.3.2 Integración de línea germinal. Hemos notado anteriormente que los propios datos en animales de Pfizer indican un alto nivel de acumulación de vacuna en los ovarios (consulte la Sección 5.2.1). Además, LINE1 y otros retrotransposones son activos y causan eventos de inserción genómica en ovocitos humanos [247]. En combinación, estos hallazgos indican que las

secuencias del gen del ARNm pueden integrarse en el ADN de los ovocitos y, por lo tanto, en la línea germinal humana. Lo mismo es posible con secuencias de ADN contaminantes contenidas en las vacunas como tales. Tampoco se puede descartar la inserción en células de la línea germinal masculina, aunque en el estudio con animales comentado en la Sección 5.2.1, la acumulación de vacuna en los testículos fue significativamente menor que en los ovarios.

Si esto realmente llegara a suceder, si las células de la línea germinal de los individuos vacunados se hicieran transgénicas, entonces el riesgo de engendrar niños transgénicos no se limitaría solo a estos individuos, sino que necesariamente lo compartirían sus cónyuges actuales o futuros. En efecto, toda una generación de futuros padres estará expuesta a este riesgo.

6.4.4 Expresión persistente del antígeno extraño. Si bien el ARNm de la vacuna por sí solo será suficiente para impulsar la expresión del antígeno codificado, esta expresión debería ser de corta duración. Los datos *in vitro* sugieren que la modificación con metilpseudouridina no prolonga significativamente la duración de esa expresión, aunque aumenta sustancialmente las cantidades del antígeno codificado producido mientras persiste el ARNm [56, 57].

El ADN, incluyendo ADN recombinante extraño, tiene una vida útil mucho más larga que el ARNm. Se ha descubierto que los plásmidos diseñados para expresar el factor IX de la coagulación (una proteína plasmática) persisten en las células hepáticas de los animales de experimentación en niveles estables hasta por 1,5 años [269, 270], que fue la duración total de esos experimentos. Cabe destacar que esta expresión no requiere la integración de esos plásmidos en el ADN celular; los plásmidos tienden a persistir dentro de la célula mientras ésta no se divide, aunque pueden perderse rápidamente una vez que se induce la división celular [271].

¿Hay alguna razón para suponer que se ha producido una expresión impulsada por plásmidos con las vacunas COVID-19 de

ARNm que se utilizan actualmente? Señalamos anteriormente que la transcripción *in vitro* utilizada en la producción de estas vacunas se lleva a cabo con la polimerasa de ARN T7. La transcripción se inicia cuando esta polimerasa se une a un promotor T7 afín, un motivo de secuencia de ADN que es reconocido por la polimerasa y lo activa. En las células de nuestro cuerpo, la síntesis de ARNm se lleva a cabo por una enzima diferente (ARN polimerasa II). Sin embargo, se ha confirmado experimentalmente que el promotor T7 también se une a esta enzima celular y que esto provoca la transcripción dentro de las células de mamífero [272].

Otra línea de evidencia se refiere a la duración de la expresión de la proteína pico observada después de la vacunación. A partir de múltiples estudios en individuos vacunados está claro que tanto la proteína de la espiga como los ácidos nucleicos que la codifican pueden detectarse en el torrente sanguíneo y en varios órganos durante semanas e incluso meses después de la inyección (consulte la Sección 5.2.3.1). Esta discrepancia entre los estudios *in vitro* e *in vivo* hasta ahora ha sido difícil de entender. La persistencia a largo plazo del ADN del plásmido y la expresión de la proteína de pico a partir de él ofrece una explicación plausible de estos hallazgos.

La expresión a largo plazo también es posible con ADN derivado de plásmido que se ha insertado cromosómicamente. La transcripción inversa y la inserción cromosómica de ARNm también podrían dar lugar a una expresión persistente. Tenga en cuenta, sin embargo, que el ARNm no contiene una copia del promotor T7, o cualquier otro promotor que pueda impulsar la transcripción de una copia de ADN.

Así, en este caso, el promotor tendría que ser suministrado por el ADN cromosómico en la vecindad del gen insertado. Si bien esto no es imposible, parece menos probable que ocurra en la práctica que la expresión de una copia de ADN contaminante contenida en la vacuna.

En el Capítulo 4, hemos visto que la expresión de la proteína espiga se correlaciona con una inflamación autoinmune destructiva contra las células y tejidos en cuestión. Por lo tanto, la expresión prolongada de la proteína espiga impulsada por copias de ADN del gen extendería la duración y aumentaría los efectos destructivos acumulativos de tal inflamación.



7. EPIDEMIOLOGÍA DE LA VACUNA CONTRA EL ARNm DE LA COVID19 EVENTOS

MARGOT DESBOIS, B.A. Y BRIAN S. HOOKER, PH.D.¹

7.1 Introducción

La FDA autorizó por primera vez el uso de vacunas de ARNm de SARSCoV2 bajo la Autorización de uso de emergencia en diciembre de 2020 [273]. Entre entonces y diciembre de 2022, se administraron más de 650 millones de dosis de vacunas de ARNm contra el COVID19 en los EE. UU. y casi 13 000 millones en todo el mundo [274]. Desde el lanzamiento de este programa de vacunación, las personas y los profesionales de la salud han informado millones de eventos adversos después de la vacunación con las nuevas vacunas PfizerBioNTech y Moderna mRNA COVID19. A pesar de las reiteradas afirmaciones de las agencias gubernamentales de salud de que estas vacunas son seguras para prácticamente todos los niños y adultos, numerosos estudios epidemiológicos revelan una incidencia significativamente mayor de problemas de salud graves después de estas inyecciones en los EE. UU. y en todo el mundo. Esta investigación revisada por pares incluye análisis de datos de ensayos clínicos, datos de vigilancia pasiva y datos de cohortes prospectivos y retrospectivos, muchos de los cuales comparan directamente grupos vacunados y

¹Margot DesBois es científica en Children's Health Defense. Brian Hooker es profesor de biología en la Universidad de Simpson y director científico de Children's Health Defense.

no vacunados. Las poblaciones de estudio incluyen participantes de ensayos aleatorizados, pacientes hospitalarios, afiliados de atención médica del gobierno y voluntarios públicos, de bases de datos de la ciudad, del sistema de atención médica, nacionales e internacionales.

7.2 Eventos adversos generales, eventos adversos graves, muerte, hospitalización, eventos que amenazan la vida

7.2.1 Análisis de datos de ensayos clínicos. Múltiples grupos de investigación han analizado los datos de los ensayos aleatorios controlados con placebo para ambas vacunas de mRNA contra el SARS-CoV-2 y encontraron incidencias significativamente más altas de eventos adversos en los grupos vacunados que en los grupos no vacunados.

Chen et al. revisó múltiples fuentes de literatura para evaluar los datos de ensayos clínicos de fase III sobre las diferentes vacunas COVID19 [275]. En su análisis de ocho estudios, siete vacunas contra la COVID19 y más de 150 000 sujetos, encontraron que las vacunas de ARNm mostraron el mayor riesgo de eventos adversos en comparación con los controles no vacunados, con 1,83 veces (IC del 95 %: 1,801,86) y 2,16 veces (IC 95% 2.11-2.20) mayor riesgo de un evento adverso después de la primera y segunda dosis, respectivamente.

Los investigadores **Kouhpayeh** y **Ansari** también revisaron los datos de ensayos clínicos publicados, incluidos cinco estudios de vacunas de ARNm con casi 60 000 sujetos en los grupos de vacuna y de control [276]. Descubrieron que recibir vacunas de ARNm se asoció con un riesgo 1,53 veces mayor (IC del 95 %: 1,08 a 2,16) de eventos adversos sistémicos en comparación con los grupos no vacunados. Los tipos más comunes de reacciones sistémicas notificadas fueron fiebre, fatiga y dolor de cabeza.

Fraimán et al. evaluó eventos adversos graves (SAE) y

eventos adversos graves de especial interés (AESI) en datos de ensayos clínicos de fase III para las vacunas Pfizer BNT162b2 y Moderna mRNA1273 [277]. Usaron SAE que se enumeraron en cada ensayo y derivaron AESI de una lista prioritaria de eventos adversos creada por Brighton Collaboration y respaldada por la Organización Mundial de la Salud. Un SAE se define como...

muerte, peligro para la vida en el momento del evento, hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, discapacidad/incapacidad persistente o significativa, anomalía congénita/ defecto de nacimiento, o un evento médicamente importante, según el criterio médico.

Combinadas, las dos vacunas de ARNm se asociaron con un exceso de riesgo de AESI de 12,5 por 10 000 vacunados (IC del 95 %: 2,122,9). Los participantes del ensayo vacunados con cualquiera de las vacunas tenían un riesgo 43 % mayor de AESI que los controles (cociente de riesgos 1,43; IC del 95 %: 1,07 a 1,92).

Los participantes del ensayo de Pfizer que recibieron la vacuna exhibieron un riesgo 36 % mayor de SAE que los controles (razón de riesgo 1,36, IC del 95 % 1,021,83; diferencia de riesgo 18,0 por cada 10 000 vacunados, IC del 95 % 1,234,9), en contraste con la conclusión de la FDA que los SAE estaban “equilibrados entre los grupos de tratamiento” [277, 278]. Las posibles razones de esta discrepancia incluyen el uso por parte de la FDA de una población de análisis diferente y ventanas de seguimiento más cortas. Además, mientras que la FDA analizó el número total de participantes experimentando cualquier SAE, **Fraiman et al.** basaron sus análisis en el número total de SAE. En los ensayos de Pfizer y Moderna, Fraiman et al. encontró que el mayor exceso de riesgo se produjo entre la categoría de Brighton de trastornos de la coagulación.

Fraimán et al. también completó una evaluación de riesgo-beneficio de ambas vacunas y descubrió que la vacuna Pfizer BNT162b2 mostró un exceso de riesgo de AESI grave de 10,1 por cada 10 000 vacunados, mientras que evitó las hospitalizaciones por COVID19 en 2,3 por cada 10 000 vacunados, en comparación

con el grupo de placebo. La vacuna Moderna mRNA1273 mostró un exceso de riesgo de AESI grave de 15,1 por cada 10 000 vacunados, mientras que evitó las hospitalizaciones por COVID19 en 6,4 por cada 10 000 vacunados, en comparación con el grupo de placebo [277].

7.2.2 Análisis de datos de vigilancia posterior a la comercialización. Los investigadores también descubrieron una mayor incidencia de ciertos eventos adversos a través del análisis de los datos de farmacovigilancia recopilados en los meses posteriores al lanzamiento de las vacunas al público.

Un estudio prospectivo patrocinado por la FDA realizado por **Wong et al.** evaluó los datos de reclamaciones de Medicaid de EE. UU de más de 30 millones de pacientes de 65 años o más desde diciembre de 2020 hasta enero de 2022 [279]. Los investigadores compararon la cantidad observada de 14 resultados diferentes en pacientes que recibieron al menos una dosis de una vacuna contra la COVID19 con una cantidad esperada basada en la tasa de antecedentes en una población similar no vacunada contra la COVID19 antes de la pandemia. Las pruebas semanales revelaron cuatro resultados que alcanzaron el umbral para una señal estadística después de la vacunación con Pfizer BNT162b2: embolia pulmonar (PE; relación de tasas 1,54; 1 a 28 días después de la vacunación), infarto agudo de miocardio (IAM; relación de tasas 1,42; 1 a 28 días), coagulación intravascular diseminada (CID; relación de tasas 1,91; 128 días) y trombocitopenia inmunitaria (ITP; relación de tasas 1,44; 142 días). Después del ajuste por la variación mensual de las tasas de fondo, solo la relación de tasas para PE seguía alcanzando el umbral estadístico para una señal [279].

Entre diciembre de 2020 y diciembre de 2022, el Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS) recibió y procesó más de 2,5 millones de notificaciones relacionadas con las vacunas contra la COVID19, una tasa de notificación de alrededor de 42 por cada 10,000 dosis [280, 281]. Estos incluyeron

40,883 informes de muerte asociados con una vacuna de ARNm contra el COVID19, lo que equivale a unas 6 muertes por cada 100 000 dosis administradas. Esto es más de 45 veces la tasa de muertes reportadas para todas las vacunas contra la influenza desde 1990 combinadas.

Database		EudraVigilance			VAERS		
		Death	LTR	Hospital	Death	LTR	Hospital
COVID vaccine	AstraZeneca	68	135	89	—	—	—
	Janssen	33	49	35	364	289	242
	Moderna	97	108	96	403	201	195
	Pfizer	30	33	31	299	179	177
All COVID vaccines		43	56	46	345	197	190
Influenza vaccines (reference)		1	1	1	1	1	1

Tabla 7.1 Riesgos relativos de muerte, reacciones potencialmente mortales (LTR) y hospitalización asociados con cada uno de las cuatro principales vacunas de genes COVID19, en comparación con todas las vacunas contra la influenza combinadas, durante el período de Diciembre 2020 a octubre 2021. Datos de la Tabla 1 en Montano [282]. La vacuna de AstraZeneca no se ha utilizado en los EE. UU. y, por lo tanto, falta de los datos VAERS.

En su análisis de datos de EudraVigilance (Base de datos europea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos) y la implementación posterior de VAERS en 2020 a octubre de 2021, Montano comparó las tasas de eventos adversos de los informes de las vacunas contra la COVID19 con los de las vacunas contra la influenza [282]. Él estimó el número total de cada tipo de vacuna administrada utilizando datos de cobertura de vacunas en Europa y EE. UU. del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), el Instituto Estadístico Europeo Office (Eurostat) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Los informes de muerte,

hospitalización y reacciones que amenazan la vida por unidad de vacuna COVID19 (incluyendo AstraZeneca, Janssen, Moderna y Pfizer) eclipsaron con creces los de las vacunas contra la gripe. En EudraVigilance y VAERS, respectivamente, el número de informes de muerte fueron 42,53 veces (IC 95% 33,4954,01) y 345,42 veces (IC 95% 224,61531,20) mayor, el número de reportes de hospitalización fue 45,71 veces (IC 95% 41,2650,65) y 189,65 veces (IC 95% 163,85219,53) mayor, y el número de informes de reacciones potencialmente mortales fue 56,13 veces (IC 95% 44,5170,78) y 196,72 veces (IC 95% 147,04263,19) mayor. La Tabla 7.1 resume estos hallazgos.

Si bien todas las vacunas contra la COVID19 superaron con creces el riesgo de eventos de efectos adversos asociados con las vacunas contra la influenza, sin embargo hubo algunas diferencias entre ellos. En EudraVigilance, la vacuna de Moderna sola se asoció a una notificación 2,99 veces (IC 95% 2,693,32) más frecuente de muerte, 2,77 veces (IC 95% 2,652,89) notificación más frecuente de hospitalización, y 2,20 veces (IC 95% 2,022,39) informes más frecuentes de reacciones potencialmente mortales que la vacuna Janssen. Sin embargo, esta marcada diferencia no fue evidente en VAERS. Los riesgos relativos más grandes para las vacunas COVID19 en comparación con vacunas contra la influenza se encontraron para reacciones alérgicas, arritmia, eventos cardiovasculares generales, coagulación, hemorragias, gastrointestinales, reacciones oculares, reacciones de órganos sexuales y trombosis.

7.2.3 Análisis de cohortes de vacunados frente a no vacunados. Otros investigadores descubrieron un aumento de los acontecimientos adversos en un entorno clínico posterior a la comercialización. El estudio de cohorte retrospectivo de Barda et al. incluyó alrededor de 800.000 pacientes emparejados vacunados y no vacunados de una gran organización sanitaria de Israel. Sus resultados mostraron que, en comparación con los pacientes no vacunados, los pacientes que recibieron la vacuna Pfizer

BNT162b2 entre Diciembre de 2020 y mayo de 2021 tuvieron un riesgo elevado de miocarditis (cociente de riesgos 3,24; IC 95% 1,5512,44; diferencia de riesgo 2,7 eventos por 100.000 personas; IC del 95%: 1.0 4.6), linfadenopatía (cociente de riesgo 2.43; IC del 95%: 2.052,78; diferencia de riesgo 78,4 eventos por 100.000 personas; IC del 95%: 64,189,3), apendicitis (cociente de riesgos 1,40 IC del 95 % 1,022,01; diferencia de riesgos 5,0 eventos por 100.000 personas; 95% IC 0.39.9) e infección por herpes zoster (cociente de riesgos 1,43; IC 95% 1,201,73; diferencia de riesgo 15,8 eventos por 100.000 personas; IC del 95 % 8,2–24,2) [283].

7.2.4 Resumen. Investigadores que estudian el alcance de los eventos adversos después de la vacunación de COVID-19 con ARNm se han encontrado mayores incidencias de eventos adversos en general; eventos adversos graves, incluidos los trastornos de la coagulación; embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, coagulación intravascular diseminada y trombocitopenia inmunitaria en los mayores de 65 años; reacciones alérgicas; arritmia; eventos cardiovasculares generales; coagulación; hemorragias; reacciones gastrointestinales; reacciones oculares; reacciones de órganos sexuales; trombosis; miocarditis; linfadenopatía, apendicitis; infección por herpes zóster; hospitalización; reacciones potencialmente mortales; y muerte

7.3 Eventos cardíacos

Los problemas cardíacos inflamatorios se han asociado fuertemente Vacunación COVID19 con el ARNm en numerosos análisis de vigilancia pasiva, vigilancia activa y cohortes de datos del sistema de atención de la salud.

7.3.1 Análisis de datos de vigilancia. La documentación inicial que relacionaba miocarditis con las vacunas de ARNm contra la COVID19 se produjo en un estudio del Departamento de Defensa de EE. UU., publicado en junio de 2021, que detalla

23 casos en personal del servicio militar de EE. UU. entre enero y abril de 2021 [284]. Para la semana del 19 de febrero de 2021, VAERS había recibido suficientes informes de eventos adversos graves para implicar a la miocarditis en hombres jóvenes como causalmente relacionada con las vacunas contra el COVID19 con una confianza superior al 95 % [285]. A pesar de esta evidencia disponible de daño, el 10 de mayo, la FDA amplió la EUA para la vacuna PfizerBioNTech para incluir a los 14 millones de estadounidenses de 12 a 15 años [286]. Los CDC aprobaron y recomendaron la vacuna para este grupo de edad dos días después [287]. El 27 de mayo, los CDC reconocieron las respuestas cardíacas adversas a la vacunación, crearon la página web “Miocarditis y pericarditis después de la vacunación COVID19 con ARNm” en su sitio web y declararon [288]:

Desde abril de 2021, ha habido un aumento en los informes al Sistema de Informes de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS) de casos de inflamación del corazón.

Entre diciembre de 2020 y diciembre de 2022, más de 4000 (~ 0,16 %) de los informes VAERS presentados por las vacunas COVID19 fueron informes de miocarditis, 100 veces más eventos por dosis de vacuna que para la influenza [280, 281].

El análisis descriptivo de Oster et al. de los informes VAERS de miocarditis después de la vacunación con ARNm entre diciembre de 2020 y agosto de 2021 encontró 1626 informes que cumplían con la definición de caso de miocarditis [289]. El riesgo fue mayor después de la segunda dosis en varones adolescentes de 16 a 17 años (105,9 [IC 95% 91,65122,27] por millón de dosis de la vacuna Pfizer BNT162b2), en varones adolescentes de 12 a 15 años (70,7 [IC 95% 61,8881,11] por millón de dosis de la vacuna Pfizer BNT162b2), y en hombres jóvenes de 18 a 24 años (52,4 [IC 95% 45,5660,33] y 56,3 [IC 95% 47,0867,34] por millón de dosis de la vacuna Pfizer BNT162b2 y las vacunas Moderna mRNA1273, respectivamente). La Figura 7.1 muestra algunos hallazgos clave de este estudio.

Un análisis de miocarditis y pericarditis después de la vacunación con cualquier vacuna contra el COVID19 sobre VAERS realizado por Li et al., utilizando el mismo período de observación (diciembre de 2020 a agosto de 2021), encontró una tasa de incidencia más baja de 5,98 casos por millón de dosis administradas (95 % CI 5.73-6.24) [290] La tasa de incidencia fue más alta en adolescentes de 12 a 17 años, con 20,94 (IC 95 % 19,01–23,01) por millón de dosis. Los informes fueron más comunes después de la administración de la segunda dosis de vacunas de ARNm que la primera. En general, en comparación con todas las demás vacunas en VAERS, las dos vacunas mRNA COVID19 se asociaron con mayores probabilidades de miocarditis/pericarditis, con índices de probabilidades informados de 2,91 (IC del 95 %: 2,21–3,83) para Moderna mRNA 1273 y 5,37 (95 % % IC 4.10–7.04) para Pfizer BNT162b2.

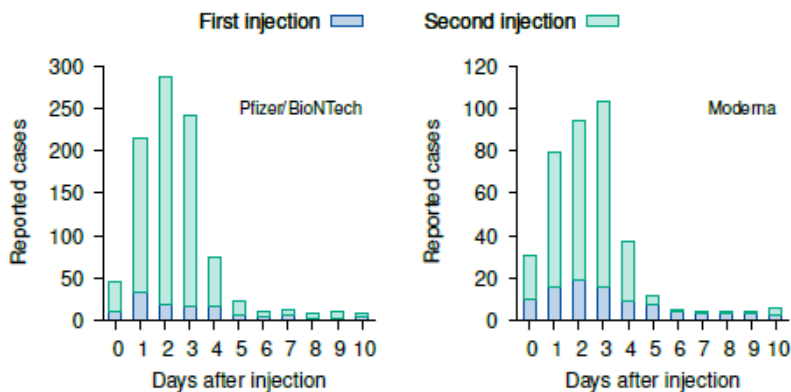


Figura 7.1 Casos de miocarditis después de la vacunación de COVID19 con ARNm informados a VAERS entre diciembre de 2020 y agosto de 2021, por día de inicio después de la vacunación y fabricante. Replot de la Figura 2 en [289].

El análisis de vigilancia posterior a la comercialización de Straus et al. de la base de datos de seguridad global de Moderna desde diciembre de 2020 hasta febrero de 2022 reveló que las tasas de

miocarditis posteriores a la vacunación con la vacuna Moderna fueron más altas para los hombres menores de 40 años, en particular los de 18 a 24 años (53,76 por 100 000 personas/año), lo que fue 3,10 veces mayor (IC del 95 %: 2,68–3,58) a una tasa esperada a partir de una estimación de datos poblacionales de la Premier Healthcare Database de EE. UU. [291].

El análisis de cohorte retrospectivo de Witberg et al. de más de 2,5 millones de pacientes vacunados en un gran sistema de salud israelí encontró que aquellos que habían recibido al menos una dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer BNT162b2, la incidencia estimada de miocarditis fue de 2,13 casos por 100.000 personas (IC del 95 %: 1,562,70) [292]. La incidencia más alta fue entre pacientes masculinos entre las edades de 16 y 29 años (10.69 casos por 100,000 personas; 95% CI 6.9314.46), comparable con los hallazgos de Oster et al.

El análisis de riesgo-beneficio de Krug et al. utilizando datos de VAERS encontró que en niños con infección previa por COVID19 y sin comorbilidades, incluso una dosis de la vacuna Pfizer BNT162b2 conllevaba más riesgo de miocarditis/pericarditis que beneficio contra la hospitalización por COVID19 durante la ola delta en 2021, según estimaciones internacionales [293].

El estudio retrospectivo de cohortes de población de Chua et al. que abarcó de junio a septiembre de 2021 [294] encontró una tasa de incidencia de miocarditis/pericarditis aguda después de la vacunación con una segunda dosis de Pfizer Comirnaty en adolescentes varones chinos de 12 a 17 años de 37,32 por cada 100 000 personas vacunados (IC 95% 26,9851,25).

En el análisis de vigilancia de Kim et al. de la base de datos VigiBase de la OMS [295], los investigadores compararon los eventos adversos cardíacos de las vacunas COVID19 de ARNm con los de la vacuna contra la influenza, informados desde enero de 2020 hasta enero de 2021. Las personas que recibieron vacunas COVID19 de ARNm mostraron probabilidades significativamente más altas de notificación de eventos adversos cardíacos de

crisis hipertensiva (12,72 veces; IC del 95 %: 2,47–65,54) y taquicardia supraventricular (7,94 veces; IC del 95 %: 2,62–24,00) en comparación con la vacuna contra la influenza, por dosis administrada. Un análisis de un conjunto de datos de los Servicios Médicos de Emergencia Nacional (EMS) de Israel por Sun et al. encontraron un aumento de más del 25 % en las llamadas al SEM por paro cardíaco y síndrome coronario agudo en la población de 16 a 39 años durante enero de 2021, en comparación con los años 2019-2020 [296]. Los recuentos semanales de llamadas de emergencia se correlacionaron significativamente con las tasas de primera y segunda dosis de vacuna administradas a este grupo de edad, pero no se asociaron con las tasas de infección

7.3.2 Análisis de cohortes de vacunados frente a no vacunados. En un metanálisis de cuatro estudios de cohortes nacionales que evaluaron a participantes de 12 años o más dentro de los 28 días posteriores a la vacunación durante el período de diciembre de 2020 a octubre de 2021, Karlstad et al. observaron el riesgo más alto de miocarditis en hombres entre 16 y 24 años después de recibir la segunda dosis de la vacuna de ARNm: 5,31 veces (IC 95% 3,687,68) mayor para Pfizer y 13,83 veces (IC 95% 8,0823,68) mayor para Moderna, en comparación con individuos no vacunados [297].

En el estudio de cohorte retrospectivo de Mevorach et al. de los datos del Ministerio de Salud de Israel, la incidencia de miocarditis dentro de los 30 días posteriores a la segunda dosis de la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer fue 2,35 veces (95 % IC 1,105,02) mayor que en personas no vacunadas [298]. La relación de tasas fue más alta en los receptores masculinos entre las edades de 16 y 19 años, a 8,96 veces (IC 95% 4,50-17,83) mayor, con una incidencia en este grupo de 1 en 6.637. Esto es 1,64 veces mayor que la tasa de incidencia de miocarditis que calcularon estos investigadores en la población general no vacunada (1 en 10.857). Dentro de los 30 días posteriores a la recepción de la segunda dosis de la vacuna, la incidencia de

miocarditis fue 5,34 veces (IC del 95 %: 4,486,40) más alta que la incidencia esperada según los datos históricos de la base de datos de altas hospitalarias nacionales de Israel, 2017-2019. Nuevamente, el riesgo fue más alto en los receptores masculinos entre las edades de 16 y 19 años, 13,60 veces (95% CI 9,30-19,20) mayor, lo que representa 32 casos observados, en comparación con 2,35 casos esperados.

El estudio de cohorte retrospectivo de Lai et al. de adolescentes de 12 a 18 años en una base de datos de atención médica de Hong Kong, que incluía a más de 200 000 pacientes, evaluó la incidencia de eventos adversos dentro de los 28 días posteriores a la recepción de la vacuna Pfizer BNT162b2 [299]. Los participantes que recibieron la primera dosis de la vacuna tuvieron 9,15 veces (IC 95 % 1,14– 73,16) mayor riesgo de miocarditis en comparación con los adolescentes no vacunados, y los que recibieron la segunda dosis tuvieron 29,61 veces (IC 95 % 4,04– 217,07) mayor riesgo. Además, después de la segunda dosis, los adolescentes vacunados tenían un riesgo 2,06 veces mayor (IC del 95 %: 1,01–4,24) de trastornos del sueño en comparación con los adolescentes no vacunados.

El estudio de casos y controles de Lai et al. de pacientes hospitalizados en Hong Kong de febrero a agosto de 2021 evaluó a 160 pacientes con carditis y niveles elevados de troponina y 1533 pacientes de control [300]. Los análisis multivariable que controlaron los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares mostraron que los receptores de la vacuna Pfizer BNT162b2 tenían 3,57 veces más probabilidades (IC del 95 %: 1,936,60) de carditis que los pacientes no vacunados. Para los hombres que recibieron la vacuna, las probabilidades fueron 4,68 veces mayores (IC del 95 %: 2,25 a 9,71). El riesgo fue mayor después de la segunda dosis de BNT162b2 que la primera.

7.3.3 Otros análisis de cohortes. Goddard et al. realizaron un análisis retrospectivo de la base de datos Vaccine Safety

Datalink de los CDC de ocho sistemas integrados de prestación de asistencia sanitaria [301]. El estudio fue escrito en coautoría por el Dr. Tom Shimabukuro, director de la Oficina de Seguridad de Inmunizaciones de los CDC, y los colegas de los CDC, el Dr. Eric Weintraub y el Dr. Matthew Oster. Descubrieron que los participantes de 18 a 39 años mostraron un riesgo significativamente mayor de miocarditis o pericarditis dentro de los 7 días posteriores a recibir la primera o la segunda dosis de las vacunas Pfizer o Moderna COVID19 en un período de diciembre de 2020 a enero de 2022, en comparación con el de aquellos vacunados 22 a 42 días antes. Para la vacuna de Pfizer la incidencia fue 3,02 veces (IC 95 % 1,03–8,33) mayor después de la primera dosis y 14,30 veces (IC 95 % 6,45–34,85) mayor después de la segunda dosis, y para la vacuna Moderna la incidencia fue 3,46 veces (IC 95 % 1,12–11,07) mayor después de la primera dosis y 18,75 veces (IC 95% 6,7364,94) mayor después de la segunda dosis.

El estudio de cohorte retrospectivo de Simone et al. incluyó pacientes dentro de la base de datos de Kaiser Permanente del Sur de California que recibieron de una a tres dosis de vacunas mRNA COVID19 entre diciembre de 2020 y febrero de 2022, un total de más de 3 millones de personas [302]. El riesgo de miocarditis dentro de los 7 días o la segunda dosis de la vacuna fue 10,23 veces (IC 95% 6,0916,4) mayor que en el período de referencia de 365 días, dos años antes de la fecha de vacunación. El riesgo de miocarditis dentro de los 7 días posteriores a la tercera dosis de la vacuna (refuerzo) fue 6,08 veces mayor (IC del 95 %: 2,34–13,3). No hubo riesgo estadísticamente significativo asociado con la primera vacuna de ARNm recibida en este estudio.

En el estudio de casos seriados autocontrolados de Massari et al. con datos del hospital nacional de Italia entre diciembre de 2020 y septiembre de 2021, los hombres de 12 a 39 años que recibieron la vacuna Moderna tenían un riesgo de miocarditis 12,28 veces mayor (IC del 95 %: 4,09 a 36,83). o diagnóstico de

pericarditis dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con la dosis uno y un riesgo 11,91 veces mayor (IC del 95 % 3,8836,53) después de la 2ª dosis, en comparación con el período inicial, excluyendo el intervalo de 0 a 21 días después de la primera o la segunda dosis de la vacuna [303].

El estudio de casos seriados autocontrolados de Patone et al. consideró el diagnóstico de miocarditis en individuos de trece años o más en Inglaterra entre diciembre de 2020 y diciembre de 2021 [304]. Los hombres mostraron un riesgo elevado dentro de los 28 días siguientes a la 1ª dosis (2,35 veces; IC del 95 % 1,09–5,08), 2ª dosis (14,98 veces; IC del 95 % 8,61–26,07) y 3ª (3,57 veces; IC del 95 % 1,48–8,64) de los Vacuna de Moderna, en comparación con el período de referencia fuera de la ventana que abarca 29 días antes y 29 días después de la vacunación. La incidencia más alta, que se presentó en hombres menores de cuarenta años, fue 16,83 veces (IC del 95 % 9,11–31,11) mayor riesgo, y ocurrió dentro de los 28 días posteriores a la vacunación con una segunda dosis. También hubo un aumento significativo de la incidencia para todos los participantes que recibieron cualquier dosis de Pfizer y las dosis dos y tres de Moderna; las mujeres que reciben la dosis uno o tres de Pfizer y la dosis dos de Moderna; y hombres que reciben cualquier dosis de Pfizer.

7.3.4 Resumen. La miocarditis es una enfermedad grave que indica daño al miocardio (pared del músculo cardíaco). Las personas con mayor riesgo son los hombres jóvenes, aunque las mujeres también pueden contraer miocarditis. Casi el 20% de todas las muertes súbitas en jóvenes se deben a miocarditis. La tasa de supervivencia es del 80 % después de un año y del 50 % después de cinco años [305].

Los análisis anteriores confirman una presencia significativa de miocarditis en los receptores de la vacuna de ARNm, más alta en varones adolescentes y adultos jóvenes. En comparación con todas las demás vacunas en VAERS, las vacunas mRNA COVID19 se

asociaron con mayores probabilidades de miocarditis/pericarditis. La incidencia de miocarditis osciló entre menos de 10 casos por millón y más de 100 casos por millón de dosis de vacuna. En comparación con las tasas de referencia o sin vacunar, la incidencia de miocarditis fue entre dos y casi 30 veces mayor para los vacunados, según la edad, el sexo y el tipo de vacuna. Las tasas fueron generalmente más altas después de la segunda dosis que la primera. Por el contrario, la infección por COVID19 (definida por una prueba de PCR positiva) no se asoció con miocarditis (cociente de riesgos instantáneos ajustado (aHR) 1,08; IC del 95 %: 0,45 a 2,56) o pericarditis (aHR 0,53; IC del 95 %: 0,25 a 1,13) en un gran estudio de cohorte retrospectivo de casi 200 000 adultos en Israel entre marzo de 2020 y enero de 2021 [306]. Además de la miocarditis, las personas que recibieron las vacunas de ARNm tenían mayores probabilidades de eventos adversos cardíacos como crisis hipertensiva y taquicardia supraventricular, en comparación con los que recibieron la vacuna contra la influenza.

7.4 Eventos trombóticos

Los trastornos de la coagulación sanguínea en la vasculatura del cuerpo y el cerebro después de la vacunación con ARNm de COVID19 se han cuantificado y evaluado en estudios observacionales y autocontrolados. Si bien los eventos cerebrovasculares representaron menos del 0,1 % de los informes de VAERS sobre la vacuna contra el COVID19, hubo más de 60 veces más eventos cerebrovasculares por dosis informados para las vacunas contra el COVID19 que para la vacuna contra la influenza [280, 281]. Un estudio observacional de cohortes realizado por Tu et al. de todos los hospitales públicos de agudos en Singapur entre enero de 2020 y agosto de 2021 encontraron nueve pacientes hospitalizados con trombosis venosa cerebral (TVC) dentro de las 6 semanas posteriores a la vacunación SARS-CoV2 con mRNA (PfizerBioNTech BNT162b2 o Moderna

mRNA1273) [307] . Esto equivalía a una tasa de incidencia bruta de 2,59 por 100 000 persona-años (IC del 95 %: 1,19 a 4,92).

El estudio de casos seriados autocontrolados de Hippisley-Cox et al. analizó los ingresos hospitalarios y las muertes entre un grupo de aproximadamente 30 millones de personas vacunadas con una vacuna COVID19 entre diciembre de 2020 y abril de 2021 en el registro del Reino Unido [308]. Los investigadores compararon participantes 028 días después de la vacunación a un período de referencia excluyendo la ventana 28 días antes de la vacunación y 28 días después de la vacunación. La vacunación con una dosis de la vacuna de Pfizer se asoció con 1,06 veces (IC del 95 %: 1,01 a 1,10 a los 1521 días) de mayor riesgo de tromboembolismo, 3,58 veces (IC 95% 1,39 a 9,27 a los 1521 días) mayor de riesgo de trombosis del seno venoso cerebral, y 1,12 veces (IC del 95 %: 1,04 a 1,20 a los 15 a 21 días) de mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. En el estudio de cohorte autocontrolado retrospectivo de Berild et al., los investigadores utilizaron registros hospitalarios de Noruega, Finlandia y Dinamarca entre enero de 2020 y mayo de 2021 para comparar la incidencia de eventos trombocitopénicos y tromboembólicos dentro de un período de 28 días después de la vacunación contra el COVID19 hasta un período de referencia previo a la vacunación [309]. Encontraron un aumento de 1,13 veces (IC del 95 %: 1,021,25) de enfermedad de las arterias coronarias después de la vacunación con Moderna, y 1,12 veces (IC 95% 1,071,19) y 1,26 veces (IC 95% 1,071,47) de aumento de las tasas de trastornos de la coagulación después de la vacunación de Pfizer y Moderna, respectivamente [309]. También observaron mayores tasas de accidentes cerebrovasculares enfermedad después de vacunación con Pfizer (1,09 veces; IC 95% 1,051,13) y Moderna (1,21 veces; IC 95% 1,091,35).

7.4.1 Resumen. Además de los hallazgos del estudio de vigilancia de Wong et al. que asocian la vacunación Pfizer

BNT162b2 con condiciones trombóticas de embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, y trombocitopenia inmune en pacientes de 65 años y mayores, mRNA Las vacunas COVID19 están vinculadas a la trombosis venosa cerebral, arterial tromboembolismo, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial coronaria, trastornos de la coagulación y enfermedad cerebrovascular.

7.5 Eventos neurológicos

El análisis de desproporcionalidad de Dutta et al. de los datos de vigilancia VigiBase de la OMS encontró que los eventos adversos neurológicos asociados con la administración de las vacunas COVID19 incluyó ageusia, anosmia, sensación de quemazón, mareos, parálisis facial, dolor de cabeza, hipoestesia, letargo, migraña, neuralgia, paresia, parosmia, mala calidad del sueño, convulsiones, ataque isquémico transitorio y temblor [310].

La revisión sistemática de Hosseini et al. sobre los efectos neurológicos adversos encontró evidencia de que las vacunas de ARNm están relacionadas con el dolor de cabeza; trastornos de demielinización que incluyen mielitis transversa, esclerosis múltiple y neuromielitis óptica; neuropatía de fibras pequeñas; Síndrome de Parsonage-Turner; Síndrome de GuillainBarré; parálisis de Bell; parálisis del nervio motor ocular externo; encefalomiелitis diseminada aguda; encefalopatía; disfunción olfativa y fantosmia; tinnitus y cocleopatía; acatisia; convulsiones; epilepsia; delirio; y trastornos cerebrovasculares que incluyen trombosis del seno venoso cerebral, hemorragia intracerebral, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio [311].

7.5.1 Accidente cerebrovascular hemorrágico. El estudio de casos seriados autocontrolado de Patone et al. utilizó datos del Reino Unido de la base de datos del Servicio Nacional de Gestión de la Inmunización (NIMS) para investigar los ingresos hospitalarios por complicaciones neurológicas en los 28 días

posteriores a la primera dosis de Pfizer BNT162b2, incluidos más de 12 millones de destinatarios entre diciembre de 2020 y mayo de 2021 [312]. En comparación con las tasas iniciales fuera del período de 28 días después de la vacunación (antes de la vacunación y después del día 28), los pacientes que habían recibido la vacuna tenían 1,38 veces (IC del 95 %: 1,12–1,71 a los 15–21 días) de mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

7.5.2 Parálisis de Bell. En el análisis de desproporcionalidad de VAERS de Sato et al., que abarcó desde enero de 2010 hasta abril de 2021, las vacunas de Pfizer y Moderna mostraron una mayor incidencia de parálisis de Bell de 1,84 veces (IC del 95 %: 1,65 a 2,06) y 1,54 veces (IC del 95 %: 1,39 a 1,70), respectivamente, en comparación con todas las demás vacunas [313].

El estudio de cohorte retrospectivo de Shibli et al. recuperó datos sobre la vacunación COVID19 de mRNA de Pfizer BNT162b2 de la base de datos del proveedor de atención médica más grande de Israel, durante el período de diciembre de 2020 a abril de 2021, que comprendía más de 2,5 millones de receptores de la vacuna [314]. Los pacientes se contaron como casos de parálisis de Bell si habían sido diagnosticados y asignados a la codificación ICD adecuada dentro de los 21 días posteriores a la primera dosis de la vacuna o dentro de los 30 días posteriores a la segunda dosis de la vacuna, y además habían obtenido una receta de prednisona [315] dentro de las dos semanas del diagnóstico. Los números se compararon con los casos esperados, según las tasas de 2019. La primera dosis de la vacuna se asoció con un riesgo 1,36 veces mayor de parálisis de Bell (IC del 95 %: 1,14 a 1,61). El riesgo fue mayor en mujeres mayores, 1,71 veces (IC 95% 1,102,54) mayor riesgo, en mujeres vacunadas de 45 a 64 años, con una tasa de 2,58 casos por 100.000 vacunados, y 2,51 veces (IC 95% 1,653,68) mayor riesgo en mujeres vacunadas mayores de 65 años, con una tasa de 4,46 casos por 100.000 vacunados.

Los análisis autocontrolados y de casos y controles de Wan et al. utilizaron datos de registros de salud electrónicos basados

en la población en Hong Kong para evaluar el diagnóstico de parálisis de Bell en un entorno hospitalario dentro de los 28 días posteriores a la vacunación con Pfizer BNT162b2 entre marzo y julio de 2021 [316]. La vacunación se asoció con un aumento de 1,543 veces (IC del 95 %, 1,123–2,121) de probabilidades de diagnóstico de parálisis de Bell en comparación con los controles emparejados, con un exceso de hasta 1,112 eventos por cada 100 000 personas que recibieron dos dosis. En comparación con los controles, encontraron 2,325 veces (IC del 95 %: 1,414–3,821) más probabilidades de parálisis de Bell durante los primeros 14 días después de la segunda dosis. Su análisis de casos seriados autocontrolados, que comparó la incidencia de la parálisis de Bell entre el período de 28 días posterior a la vacunación y una ventana de referencia fuera del período posterior a la vacunación (antes de la vacunación y después de 28 días posteriores a la vacunación) mostró 2,44 veces (IC del 95 % 1.32–4.50) de aumento del riesgo de parálisis de Bell dentro de los 14 días posteriores a la vacunación con una segunda dosis.

Una revisión y metanálisis de Lai et al. incluyeron cinco estudios que cuantificaron la parálisis de Bell, que demostraron colectivamente que, en comparación con los grupos no vacunados, las personas que recibieron Pfizer BNT162b2 o Moderna mRNA-1273 tenían 1,36 veces más probabilidades de parálisis de Bell (IC del 95 %: 1,03–1,79) [317].

7.5.3 Hipoacusia neurosensorial. El estudio de cohorte retrospectivo basado en la población de Yanir et al. de una gran organización de atención médica en Israel desde diciembre de 2020 hasta mayo de 2021 encontró que el riesgo de pérdida auditiva neurosensorial repentina aumentó 1,35 veces (IC del 95%: 1,091,65) después de la primera dosis de vacuna Pfizer y 1,23 veces (IC 95% 0,981,53) después de la segunda dosis, en comparación con la experiencia de la población en 2018 y 2019 [318]. Los pacientes se contaron como casos de pérdida auditiva neurosensorial si habían sido diagnosticados y asignados a la

codificación ICD adecuada dentro de los 21 días posteriores a la recepción de una primera o segunda dosis de vacuna y, además, habían obtenido una prescripción de prednisona [43] dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico. El aumento del riesgo fue mayor después de la primera dosis en mujeres de 16 a 44 años (1,92 veces; IC 95 % 0,983,43) y mujeres mayores de 65 años (1,68 veces; IC 95 % 1,152,37) y después de la segunda dosis en hombres de 16 a 44 años (2,45 veces; IC 95% 1,364,07). Los pacientes con pérdida auditiva neurosensorial súbita pueden experimentar pérdida auditiva permanente y tinnitus.

Resumen. Los datos de vigilancia sugieren que las vacunas de ARNm contra la COVID19 pueden provocar una serie de graves trastornos neurológicos mediados por el sistema inmunitario.

Los análisis a corto plazo han identificado accidente cerebrovascular hemorrágico (riesgo 1,38 veces mayor), parálisis de Bell (riesgo 1,362,51 veces mayor) y pérdida auditiva neurosensorial (riesgo 1,35 veces mayor) asociados con la vacunación.

7.6 Eventos inmunológicos

Los análisis de cohortes retrospectivos han revelado que las vacunas de ARNm pueden activar la infección por herpes zoster y causar el herpes zóster.

En un análisis de más de un millón de pares de casos y controles coincidentes de la base de datos global TriNetX que abarca desde noviembre de 2019 hasta noviembre de 2021, Hertel et al. encontró una frecuencia 1.802 veces mayor (IC 95% 1.6801.932) de diagnóstico de herpes zoster con sesenta días de vacunación en aquellos que recibieron al menos una vacuna COVID19 basada en nanopartículas lipídicas (LNP) de ARNm o vector de adenovirus en comparación con los que no recibieron ninguna vacuna contra la COVID19 [319]. Los receptores de la vacuna de ARNm de Pfizer y Moderna representaron el 98,5 % de todos los receptores de la vacuna COVID19 en el estudio.

La serie de casos autocontrolados y el estudio de casos y controles de Wan et al. utilizando los registros del Departamento de Salud de Hong Kong entre febrero y julio de 2021 incluyeron a más de un millón de receptores de la vacuna Pfizer BNT162b2 [320]. Los pacientes que recibieron la vacuna de Pfizer tenían 5,23 veces (95 % IC 1,61–17,03) y 5,82 veces (95 % IC 1,62–20,91) más probabilidades de ser diagnosticados con culebrilla en el hospital 013 días y 1427 días después de recibir la primera dosis, respectivamente, y 5,14 veces (95 % IC 1,29–20,47) más probablemente 013 días después de la segunda dosis, en comparación con el período de referencia de cualquier tiempo fuera de los marcos de tiempo especificados alrededor de la vacunación.

7.6.1 Resumen. Los receptores de la vacuna contra la COVID19 experimentaron una frecuencia de diagnóstico de herpes zoster entre 1,80 y 5,82 veces mayor en comparación con los grupos no vacunados o los períodos de referencia.

7.7 Eventos reproductivos

7.7.1 Ausencia de datos de embarazo en ensayos clínicos. Los ensayos clínicos de fase III para las vacunas de ARNm contra la COVID19 que condujeron a sus autorizaciones de uso de emergencia excluyeron a las mujeres embarazadas y lactantes [321,322]. En febrero de 2021, PfizerBioNTech comenzó un ensayo clínico de fase II/III para evaluar la seguridad y eficacia de su vacuna BNT162b2 en mujeres embarazadas, que finalmente inscribió a solo 349 participantes [323].

Hasta la fecha, no se han publicado datos de este ensayo. Los representantes de Pfizer explicaron que después de que EE. UU. y otros gobiernos recomendaran oficialmente las vacunas de ARNm contra el COVID19 a las mujeres embarazadas a mediados o finales de 2021, la inscripción en este ensayo disminuyó [324]. Los representantes escribieron en un correo electrónico [324]:

Con la disminución de la inscripción, el estudio tenía un tamaño

de muestra insuficiente para evaluar el objetivo de inmunogenicidad principal y la continuación de este estudio controlado con placebo ya no podía justificarse debido a las recomendaciones globales. Esta propuesta fue compartida y acordada por la FDA y la EMA [Agencia Europea de Medicamentos].

El prospecto de la vacuna Pfizer Comirnaty aprobada por la FDA establece [325]:

Los datos disponibles sobre COMIRNATY administrado a mujeres embarazadas son insuficientes para informar los riesgos asociados con la vacuna en el embarazo.

Una divulgación equivalente se encuentra en el prospecto para la Vacuna de Moderna Spikevax aprobada por la FDA [326]:

Los datos disponibles sobre SPIKEVAX administrado a mujeres embarazadas son insuficientes para informar los riesgos asociados con la vacuna en el embarazo.

No obstante, los CDC recomiendan la vacunación contra la COVID19 [327]

para las personas que están embarazadas, amamantando, tratando de quedar embarazadas ahora o que podrían estar embarazadas en el futuro.

Sin embargo, la investigación posterior a la comercialización indica efectos adversos significativos sobre el embarazo, los resultados fetales y la fertilidad tanto femenina como masculina.

7.7.2 Análisis de Vigilancia Pasiva. De todos los informes VAERS presentados para las vacunas COVID19 entre diciembre de 2020 y diciembre de 2022, más de 13,000 (0,50 %) fueron informes de irregularidades menstruales [280, 281]. Esto equivalía a 1000 veces más irregularidades menstruales por dosis de vacuna reportadas para las vacunas contra el COVID19 que para las vacunas contra la influenza. De los 224 960 informes de tarjetas amarillas presentados en el Reino Unido relacionados con las vacunas Moderna y PfizerBioNTech COVID19 combinadas, el 23 % (51 695) describieron anomalías menstruales [281, 328].

El análisis de Thorp et al. de los datos de VAERS desde enero de 1998 hasta junio de 2022 [329] mostró que, en comparación con las vacunas contra la influenza, las vacunas contra la COVID19 están asociadas con aumentos significativos en los eventos adversos relacionados con el embarazo y la menstruación como anormalidad menstrual, aborto espontáneo, anomalías cromosómicas fetales, malformación fetal, higroma quístico fetal, trastornos cardíacos fetales, paro cardíaco fetal, arritmias fetales, mala perfusión vascular fetal, anomalías del crecimiento fetal, vigilancia fetal anormal, trombosis placentaria, muerte fetal/mortinato, líquido amniótico bajo, preeclampsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas y muerte prematura del bebé. Todos los índices de informes proporcionales para estos eventos superaron 2,0, el umbral de los CDC para una señal de preocupación, en los tres métodos de normalización: por unidad de tiempo, por dosis administrada y por personas vacunadas.

Un análisis no publicado de los datos de VAERS al 7 de abril de 2023 mostró que desde la introducción de las primeras vacunas contra el COVID19 en diciembre 2020, las personas informaron 3,28 veces más abortos espontáneos para las vacunas COVID19 que para todas las demás vacunas durante los treinta y dos años de historia de VAERS (3576 frente a 1089 informes) y 13,38 veces más problemas de fertilidad (19 040 frente a 1423 informes [330]).

Un análisis de datos de EudraVigilance realizado por Mascolo et al. revisó más de 3000 informes de seguridad de casos relacionados con inyecciones de COVID19 presentados por mujeres embarazadas durante 2021 [281, 331]. En comparación con los informes de mujeres embarazadas que recibieron vacunas COVID19 sin ARNm, los informes de aquellas que recibieron vacunas de ARNm incluyeron casi doce veces la tasa de muerte fetal (0,81 % frente a 0,07 %); una mayor tasa de mortinatos (0,22 % frente a 0,17 %); casi nueve veces la tasa de hemorragias durante el embarazo (0,62% vs 0,07%); más de tres veces la tasa

de trastornos fetales (2,5 % frente a 0,71 %) y de anomalías congénitas (0,11 % frente a 0,03 %); casi cuatro veces la tasa de bebés prematuros (0,64 % frente a 0,17 %); y el doble de la tasa de muertes neonatales (0,06% vs. 0,03%).

7.7.3 Análisis de la encuesta menstrual. La encuesta de Lee et al. de más de 39 000 mujeres que recibieron una vacuna contra el COVID19 entre abril y junio de 2021 encontró que el 42 % de las que tenían ciclos menstruales regulares sangraban más de lo normal [332]. Entre las encuestadas que normalmente no menstrúan, el 71 % de las que tomaban anticonceptivos reversibles de acción prolongada y el 66 % de las mujeres posmenopáusicas informaron hemorragias intermenstruales

Parotto et al. reportaron un aumento significativo en el desprendimiento decidual autoinformado (desprendimiento anormal de todo el revestimiento uterino), que asciende a 292 casos, o 4.83% de más de 6,000 mujeres que respondieron a una encuesta entre mayo y diciembre de 2021, en comparación con 40 casos prepandémicos notificados en los últimos cien años [333].

7.7.4 Análisis de cohortes de vacunados frente a no vacunados. DeSilva et al. describió su estudio retrospectivo de cohortes emparejadas financiado por los CDC en una carta al editor del New England Journal of Medicine [334]. Incluyeron a mujeres embarazadas de entre 16 y 49 años en ocho centros Vaccine Safety Datalink desde diciembre de 2020 hasta julio de 2021. De estas mujeres, 32.794 (72,5%) habían recibido dos dosis de una vacuna ARNm. Las mujeres embarazadas que recibieron cualquier vacuna contra el COVID19, en comparación con las mujeres embarazadas no vacunadas, tenían 2,85 veces (IC 95% 1,764,61) más probabilidades de experimentar fiebre, 2,24 veces (IC 95% 1,712,93) más probabilidades de experimentar malestar o fatiga, 1,89 veces (IC 95 % 1,332,68) más probabilidades de sufrir reacciones locales y 2,16 veces (IC 95 % 1,423,28) más probabilidades de experimentar linfadenopatía (ganglios linfáticos inflamados). Los autores del estudio no encontraron diferencias

en los eventos adversos agudos graves, y la finalización del período de observación a los 42 días después de la vacunación impidió la evaluación de los efectos a largo plazo en la madre o el bebé.

El estudio de cohorte observacional basado en encuestas de Sadarangani et al. incluyó a más de 90 000 mujeres embarazadas y no embarazadas de 15 a 49 años de edad en siete provincias canadienses, con más de 3000 mujeres embarazadas que recibieron dos dosis de la vacuna de ARNm [335]. Las mujeres embarazadas vacunadas tenían 4,4 veces (IC del 95 %: 2,4–8,3) más probabilidades de un evento de salud significativo dentro de los 7 días de recibir la segunda dosis de Moderna mRNA1273, en comparación con los controles de embarazadas no vacunados, pero no después de la primera dosis de Moderna o cualquier otra dosis de Pfizer BNT162b2. Los eventos de salud significativos más comunes después de la dosis dos de mRNA1273 en mujeres embarazadas fueron malestar general o mialgia, dolor de cabeza o migraña e infección del tracto respiratorio. En el análisis multivariable que se ajustó por grupo de edad, infección previa por SARSCoV2 y trimestre, el estudio encontró 2,4 veces (IC del 95 %: 1,3 a 4,5) de incremento de las probabilidades de un evento de salud significativo dentro de los 7 días posteriores a la segunda dosis de cualquier vacuna de ARNm en comparación con los controles.

En un estudio de cohorte retrospectivo de Dick et al. de 5618 mujeres que dieron a luz entre diciembre de 2020 y julio de 2021 en un gran centro médico terciario en Israel, aquellas que fueron vacunadas con cualquiera de las vacunas de Pfizer BNT162b2 o Moderna mRNA1273 en el segundo trimestre tenían 1,3 veces más probabilidades de tener un parto prematuro que las que no estaban vacunadas (8,1 % frente a 6,2 %; $p < 0,001$). Esta asociación persistió después de ajustar por posibles factores de confusión, con probabilidades 1,49 veces mayores (IC del 95 %: 1,112,01) [336].

En el estudio posterior de Dick et al. [337], las mujeres embarazadas que fueron completamente vacunadas y reforzadas (es decir, triplemente vacunadas) con las vacunas COVID19 de Pfizer BNT162b2 o Moderna mRNA1273 entre julio y octubre de 2021 tenían 2,96 veces más probabilidades de experimentar hemorragia posparto que las mujeres embarazadas no vacunadas (9,5 % frente a 3,21 %; $p < 0,001$). Además, los médicos diagnosticaron diabetes gestacional a las mujeres embarazadas que recibieron la triple vacuna con una frecuencia 1,47 veces mayor que a las mujeres embarazadas no vacunadas (12,2 % frente a 8,3 %; $p = 0,02$).

7.7.5 Análisis de fertilidad masculina. En el pequeño estudio de Gat et al. de 37 donantes de esperma, los investigadores encontraron una reducción del 15,4 % (IC del 95 % 25,5 % a 3,9 %, $p = 0,01$) en la concentración de esperma y una reducción del 22,1 % (IC del 95 % 35 % a -6,6%, $p = 0,007$) en el número total de espermatozoides viables en el período de 75 a 125 días después de la vacunación con la vacuna Pfizer BNT162b2 [338]. Tanto la concentración de espermatozoides como el recuento total de espermatozoides móviles permanecieron reducidos cuando se midieron después de 145 días, con disminuciones del 15,9 % (95 % IC -30,3 % a 1,7 %) y 19,4 % (95 % IC -35,4 % a 0,6 %), respectivamente, en comparación con los valores de referencia. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos debido a la alta variabilidad en la medición y al pequeño tamaño de la muestra. Los resultados no respaldan la afirmación de los autores de que la recuperación de los parámetros del semen fue evidente.

7.7.6 Resumen. Esta recopilación de análisis de vigilancia, encuestas y cohortes retrospectivas posteriores al lanzamiento de estos productos no probados demuestra tendencias preocupantes de irregularidades menstruales, resultados adversos del embarazo, anomalías fetales y fertilidad masculina alterada. Estos informes solo arañan la superficie de los efectos reproductivos a corto

y largo plazo que aún no se han medido ni registrado en la literatura revisada por pares .

7.8 Conclusión

Si bien los estudios epidemiológicos a gran escala que están libres de conflictos de intereses financieros y que comparan directamente los resultados de salud entre los grupos vacunados y no vacunados son escasos, la evidencia disponible comienza a reconstruir una imagen preocupante de enfermedad, discapacidad y muerte después de la vacunación COVID19 con ARNm. Y estos son principalmente solo los efectos a corto plazo, observados entre días y seis semanas después de la inyección. Pueden pasar meses, años y décadas para que el daño de estos agentes biológicos tóxicos se manifieste en enfermedades cardíacas, trombóticas, disfunciones neurológicas, inmunitarias, reproductivas y de otros órganos. A pesar de que docenas de artículos revisados por pares ya demuestran importantes daños de las vacunas COVID19 de mRNA, los CDC persisten en afirmar que estas inyecciones son seguras [339]. A partir de diciembre de 2022, los CDC recomiendan las vacunas COVID19 “para todas las personas a partir de los 6 meses de edad, refuerzos para todas las personas mayores de 5 años, si son elegibles” (ibíd.). A pesar de todo de si las agencias gubernamentales de salud deciden reconocerlo o no, la investigación epidemiológica continuará ayudando a dilucidar los efectos destructivos que estas inyecciones de ARNm tienen en la salud de hombres, mujeres y niños.



8 SIDA Y VIH: EL MODELO PARA LA PERVERSIÓN Y SUBVERSIÓN DE LA CIENCIA MÉDICA

DAVID RASNICK, PH. D.

Si alguna vez hubo un juicio apresurado con sus predecibles resultados desastrosos, ha sido la hipótesis del VIH/SIDA y sus consecuencias. Anunciada en una conferencia de prensa antes de la publicación de cualquier prueba científica, complicada y confusa por los primeros argumentos legales sobre el robo del virus “francés” por parte de investigadores estadounidenses, la continua incapacidad de un esfuerzo científico mundial para reunir pruebas claras de la causalidad del SIDA por VIH, la incapacidad, después de más de 10 años y miles de millones de dólares, para generar algún progreso en la prevención o la terapia, y en medio de la creciente controversia sobre la eficacia de medicamentos como el AZT para tener algún beneficio, la hipótesis del VIH/SIDA sigue siendo simplemente eso: una teoría con una correlación errática, pero sin prueba de causalidad, entre el VIH y el SIDA. Digo “errática”, por los muchos casos de VIH positivos sin SIDA y los muchos casos de SIDA sin VIH, y también porque la definición circular de SIDA (sin VIH = sin SIDA) hace que cualquier correlación no tenga sentido para empezar (Los pacientes con SIDA sin VIH no figuran oficialmente en la lista de los CDC como pacientes con SIDA).

Del prefacio del profesor Dick Strohman, UC Berkeley, al libro “Infectious AIDS: Have We Been Misled?” por el profesor Peter Duesberg [340]

El susto del SIDA de las décadas de 1980 y 1990 es importante para la historia del COVID19 porque fue entonces cuando

se estableció la infraestructura farmacéutica institucional gubernamental global que gobierna el mundo hoy . El SIDA fue mi contacto inicial con la ciencia dogmática y corrosiva. En la década de 1980, presencié el final abrupto de la investigación científica libre y abierta sobre el SIDA en un momento crucial en el que el pensamiento expansivo y creativo habría sido esencial. Perdí amigos y colegas cuando planteé preguntas sobre la supuesta contagiosidad del SIDA.

El primer mandato del presidente Reagan coincidió con los primeros cuatro años del SIDA. Su administración guardó silencio sobre el SIDA hasta el 23 de abril de 1984, cuando se convocó una conferencia de prensa para evitar que los demócratas convirtieran el SIDA en un tema de campaña. Margaret Heckler, Secretaria del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), anunció que el Dr. Robert Gallo del Instituto Nacional del Cáncer había descubierto un retrovirus, más tarde llamado VIH, que era la causa probable del SIDA. (Al día siguiente, se eliminó la palabra “probable”). La Administración Reagan prometió una vacuna en 2 años. ¡Seis administraciones después, todavía estamos esperando!

El descubrimiento de Gallo de la causa viral del SIDA fue una completa sorpresa para todos los científicos interesados en el mundo. Ni una sola palabra al respecto había aparecido en ninguna revista científica o médica, ni se había discutido la idea en ninguna reunión científica antes de esta conferencia de prensa. Anthony Fauci, el recién nombrado Director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), usó el susto del SIDA para perfeccionar la “ciencia mediante comunicado de prensa”. La usurpación del escrutinio científico y el debate por parte de Fauci condujo rápidamente al establecimiento de un escenario fraudulento del SIDA, que sigue siendo un dogma hasta el día de hoy:

- El SIDA es contagioso
- El SIDA se transmite sexualmente

- El SIDA es causado por el VIH
- El SIDA se originó en África
- El SIDA es inevitablemente fatal

Sin embargo, ¡ninguna de estas afirmaciones es cierta! [340, 341]

Una teoría científica siempre está sujeta a cambios; en cualquier momento, “algo mejor” podría ocupar su lugar. Es trabajo del científico seguir buscando ese “algo mejor” y reconocerlo cuando aparece. Un individuo o grupo que propone una teoría superior, una mejor comprensión de la realidad, por lo general agradece un desafío honesto de otros científicos. Interrogar a una teoría verdaderamente superior solo la mejora, y en el proceso revela las deficiencias de las teorías competidoras. Al menos, así es como se supone que funciona el progreso científico; pero, por desgracia, la ciencia institucional ha destruido en gran medida este ideal.

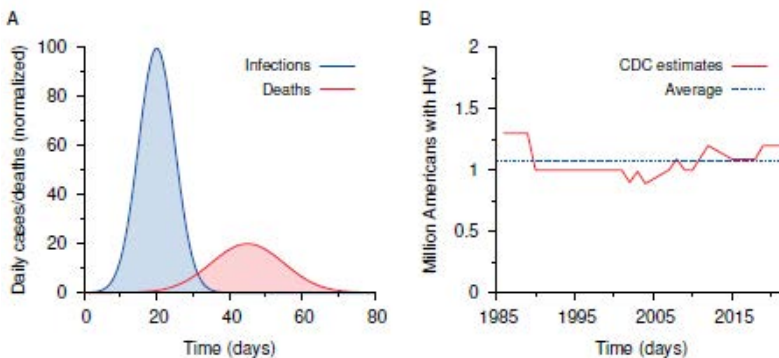


Figura 8.1 Ley de Farr de enfermedades contagiosas agudas y tendencia a largo plazo de las infecciones por VIH en la población estadounidense. **A:** Las infecciones aumentan a medida que un nuevo germen se propaga dentro de una población no inmune, pero el número pronto retrocede a medida que disminuye el número de individuos susceptibles aún no infectados. Las muertes siguen un curso temporal similar, pero en menor número y con un cierto retraso que depende del curso natural de la enfermedad. **B:** Evolución temporal de las infecciones por el VIH en la población de EE. UU. según las estimaciones de los CDC [342].

La unión del gobierno, las grandes empresas y la academia sobre la que advirtió el presidente Eisenhower en 1961 ahora gobiernan el mundo. Esta red supranacional protege el *statu quo* silenciando

las opiniones y voces minoritarias mediante la imposición de dogmas que no pueden ser cuestionados, corregidos o retractados. He sido testigo del despotismo institucional que castiga, persigue, atormenta y silencia a todo aquel que desafía los dogmas científicos y sobre todo médicos. El control de la información y su diseminación orquestada está tan extendido y generalizado que es imposible que las personas sepan qué está pasando realmente, qué es verdad y qué no.

8.1 El SIDA no se comporta como una nueva enfermedad contagiosa

El SIDA no se comporta como una enfermedad contagiosa [340, 341]. Las enfermedades contagiosas en general no discriminan entre sexos o razas. De alguna manera, el SIDA lo hace. Además, las nuevas enfermedades contagiosas se propagan muy rápido entre la población, alcanzan un punto máximo y luego disminuyen rápidamente, siguiendo una curva en forma de campana durante un período de semanas a meses (consulte la Figura 8.1A). Esto se conoce como la Ley de Enfermedades Contagiosas de Farr [340, p. 266].

Se nos dice que una infección por el VIH tarda años o incluso más de una década en causar el SIDA clínico [340, p. 156, pág. 297]. El CDC ha estado anunciando alrededor de 50 000 nuevas infecciones por el VIH anualmente en los EE. UU. [343, 344]. Sin embargo, entre 1986 y 2022, ¡un período de 37 años!, ha habido aproximadamente 1 millón de estadounidenses que “viven con el VIH” (ver Figura 8.1B). Eso solo podría suceder si un número igual de estadounidenses con VIH muriera cada año.

8.2 SIDA y abuso de drogas

Las dos condiciones clínicas que inicialmente se consideraron para definir el SIDA fueron la inmunosupresión y el sarcoma de Kaposi. Durante al menos dos años antes de 1984, los CDC sabían que la aparición de estas dos enfermedades en hombres gay

estaba fuertemente asociada con el estilo de vida gay, en particular con el uso intensivo de drogas recreativas, especialmente poppers [345, 346].

El poppers fue inhalado por homosexuales masculinos de “vía rápida” como afrodisíacos de baños y relajantes musculares para facilitar las relaciones sexuales anales. El poppers, conocidos químicamente como nitritos de alquilo, son fuertes cancerígenos y muy reactivos químicamente. Yo mismo, como químico orgánico, no abriría una botella de ese material fuera de una campana de extracción de humos químicos.

El activista, escritor y periodista gay contra el SIDA John Lauritsen murió el 5 de marzo de 2022. A principios de la década de 1980, comenzó a hacer circular advertencias en la comunidad gay sobre los peligros de las drogas recreativas. El 14 de febrero de 1985, Lauritsen publicó en el Philadelphia Gay News su primer artículo sobre el SIDA: “*CDC’s Tables Obscure AIDS Drugs Connection*” (Las tablas del CDC ocultan la conexión del SIDA-Drogas). Mostró que los CDC ocultaban la asociación entre los poppers y el sarcoma de Kaposi. En 1993, Lauritsen publicó su libro “*La guerra contra el SIDA: propaganda, especulación y genocidio del complejo médicoindustrial*” [347], una colección de sus principales escritos sobre el SIDA desde 1985, que también incluye el artículo anterior.

Los estudios publicados sobre hombres homosexuales con SIDA indican que muchos de ellos tenían algo en común además de la orientación sexual. Eran adictos a las drogas, no necesariamente de drogas intravenosas, pero no obstante usuarios regulares y generalmente intensos de muchas sustancias químicas dañinas diferentes, incluidos la metacualona (sedantes similares a los barbitúricos), cocaína, inhalantes de nitrito (poppers), cloruro de etilo, anfetaminas, tuinal, barbitúricos, estimulantes, calmantes, etc. Lauritsen hizo todo lo posible para alertar a la comunidad gay sobre los peligros de estas drogas, pero como pronto descubrió la hostilidad generalizada hacia su mensaje significaba que solo podía

publicar en la prensa gay, y solo en un pequeño subconjunto de ella.

8.3 Crítica científica de Peter Duesberg a la hipótesis del VIH/SIDA

En 1987, Lauritsen recibió apoyo científico por su escepticismo sobre la hipótesis del VIH/SIDA. El profesor Peter Duesberg, virólogo de la Universidad de California Berkeley y miembro de la Academia Nacional de Ciencias, publicó un artículo por encargo de Peter Magee, editor de la prestigiosa revista *Cancer Research*, en el que concluía que el VIH no era suficiente para causar el sida. Lauritsen entrevistó a Duesberg para la edición del *New York Native* del 6 de julio de 1987. Duesberg explicó que los virus como el VIH generalmente no matan las células e, incluso si el VIH matara las células, infecta tan pocas células que su muerte no podría tener un efecto grave en la salud de una persona.

En una reseña de 1994 del libro de Lauritsen *The AIDS War*, Mike Chappelle dijo [348]:

Uno podría esperar que las conclusiones de un científico de alto rango como Duesberg, que el VIH no puede causar el SIDA (y las variaciones sobre este tema de un número creciente de otros científicos), ya deberían haber aparecido en los titulares. Sin embargo, con pocas excepciones (en particular, el London Sunday Times), no lo han hecho. No obstante, la ruptura del vínculo entre el VIH y el SIDA finalmente permitió a Lauritsen llegar a su notable conclusión de que el SIDA no existe.

Durante los primeros 10 años del SIDA, 9 de cada 10 casos en los Estados Unidos fueron hombres: principalmente hombres homosexuales y heterosexuales usuarios de drogas intravenosas. Incluso después de que los CDC añadieran el cáncer de cuello uterino a la lista de enfermedades que podrían definir el SIDA en 1993, las mujeres estadounidenses aún se negaban obstinadamente a contraer el SIDA. Por ejemplo, en 1997, el último año en que los CDC informaron estadísticas sobre enfermedades definitorias del SIDA, el cáncer de cuello uterino representó solo el 1 % de todos los casos de SIDA [349].

El SIDA claramente no es contagioso. Y por increíble que parezca, no ha habido un solo estudio científico diseñado o realizado para determinar si el SIDA, o incluso el VIH, se transmiten sexualmente o no. A falta de pruebas, la transmisión sexual del SIDA y el VIH se ha convertido en una “verdad” axiomática.

8.4 El VIH no se transmite sexualmente

La literatura sobre los retrovirus, la familia de virus a la que pertenece el VIH, se remonta a más de cien años [340, 341]. Cada persona y animal del planeta porta de 50 a 100 o incluso mil retrovirus latentes en sus genomas [350]. Se estima que hasta el 8% del genoma humano está formado por retrovirus [351]. Se han catalogado más de 3000 retrovirus diferentes y hasta la fecha no se ha demostrado que ninguno cause enfermedades en humanos.

Durante al menos 70 años, los científicos han sabido que los retrovirus no matan las células que infectan y no se transmiten sexualmente [340]. Los retrovirus son tan no transmisibles sexualmente que puedes mezclar diferentes cepas de roedores con su espectro único de retrovirus y nunca los transmiten a sus parejas sexuales de una cepa diferente. Esto también es cierto para los humanos, simios, monos y gatos.

Nunca se ha demostrado que las versiones experimentales del VIH utilizadas en animales de laboratorio se transmitan sexualmente a parejas sexuales libres del virus. El mejor estudio controlado en humanos del mundo que intentó medir la eficacia de la transmisión heterosexual del VIH fue realizado por Nancy Padian y sus colegas [352]. El resultado más sorprendente de este estudio de diez años fue que ninguna de las parejas sexuales seronegativas se convirtió en seropositiva después de años de relaciones sexuales sin protección con sus parejas seropositivas. Repito, ninguna pareja sexual VIH negativa se volvió positiva durante los 10 años del estudio. Por lo tanto, la eficiencia de transmisión observada fue ¡CERO!

Sin embargo, para evitar reportar cero transmisión sexual del VIH, Padian y sus colegas asumieron que las parejas sexuales seropositivas en su estudio debían haberse vuelto seropositivas a través de las relaciones sexuales antes de ingresar al estudio. Utilizando esa suposición, calcularon que una mujer seronegativa necesitaría tener relaciones sexuales 1000 veces con hombres seropositivos antes de convertirse ella misma en seropositiva. Aún más sorprendente, estimaron que los hombres heterosexuales seronegativos necesitarían 8.000 contactos sexuales antes de volverse seropositivos. Cifras virtualmente idénticas han sido reportadas por otros [350, 353, 354].

Dadas estas cifras, la estimación de los CDC de que “un millón de estadounidenses viven con el VIH” plantea un problema enorme para la supuesta transmisión sexual del VIH. Como había alrededor de 280 millones de hombres y mujeres en los EE. UU. durante el susto del SIDA, en promedio una mujer VIH negativo necesitaría 140.000 episodios de relaciones sexuales aleatorias para ser seropositiva, y un hombre ocho veces esa cifra.

Un número tan absurdamente elevado de encuentros sexuales está fuera del alcance incluso de las prostitutas. En este contexto, tiene cierto sentido que el sexo con una prostituta ni siquiera esté catalogado como una categoría de riesgo para el SIDA por los CDC. Según RootBernstein [355], “el número de heterosexuales estadounidenses y europeos que han tenido relaciones sexuales con una prostituta, que no tienen otros factores de riesgo admitidos (como el abuso de drogas) y que posteriormente han desarrollado anticuerpos contra el VIH puede ser contados con los dedos de una mano”. Las prostitutas estadounidenses que no abusan de las drogas no tienen un mayor riesgo de contraer el SIDA que otras mujeres [356]. Lo mismo ocurre con las prostitutas en Alemania, Zúrich, Viena, Londres, París, Pardenone (Italia) y Atenas [357–361].

8.5 Búsqueda de KaryMullis de evidencia de que el VIH causa el SIDA

En 1988, Kary Mullis, ganador del Premio Nobel de Química de 1993 por inventar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), necesitaba una referencia bibliográfica para respaldar la afirmación que acababa de escribir: “El VIH es la causa probable del SIDA”. Simplemente quería citar a la persona que había demostrado que el VIH era de hecho “la causa probable del SIDA”. Pronto se enteró, para su consternación, de que los individuos, que al parecer serían candidatos al Premio Nobel, no tenían nombre. En 1994, Mullis tuvo la oportunidad de preguntarle a Luc Montagnier, el descubridor del VIH, a quién citar. Pero ni siquiera Montagnier lo sabía. En 2000, el mismo Montagnier llegó a rechazar la característica central del dogma del SIDA, a saber, que el VIH causa el SIDA [362].¹

Mullis se convirtió en un crítico abierto del mal manejo del sida por parte de Anthony Fauci y de quienes abogaban por el uso de pruebas PCR para detectar virus y diagnosticar enfermedades infecciosas. En una entrevista en el Sunday Times de Londres, Mullis dijo [363]:

No puedo encontrar un solo virólogo que me dé referencias que demuestren que el VIH es la causa probable del SIDA. En un tema tan importante como este, debería haber un conjunto de documentos científicos en alguna parte, trabajos de investigación escritos por personas accesibles que demuestren esto. Pero no están disponibles.

Si le preguntas a un virólogo por esa información, no obtienes respuesta, obtienes furor.

Mullis murió el 7 de agosto de 2019, justo antes de que las pruebas de PCR lanzaran el fraude mundial de COVID19.

¹Tenga en cuenta que Montagnier recibió el Premio Nobel de 2008 por descubrir el VIH, no por probar que el VIH causa el SIDA.

En abril de 2020, Montagnier concluyó que el SARSCoV2 se había creado en un laboratorio porque se habían insertado secuencias genéticas del VIH en el gen que codifica la proteína de la espiga [364]. Montagnier murió el 8 de febrero de 2022, solo 8 meses después de criticar el impulso mundial para “vacunar” contra el COVID19 [365].

8.6 La crucifixión de un disidente

El ataque de Duesberg sobre el papel causal del VIH no fue cuestionado en la literatura científica, una admisión tácita entre los científicos de que sus argumentos eran, como mínimo, convincentes y muy probablemente irrefutables. Como el crítico más acreditado, persistente y eficaz del dogma del SIDA, Peter Duesberg encabezaba la lista negra de Anthony Fauci. El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. (HHS, por sus siglas en inglés) decidió “contener” las ideas de Duesberg para que el público no las conociera. El 28 de abril de 1987, dos meses después de que apareciera el artículo sobre la investigación del cáncer de Duesberg, Chuck Kline, de la Oficina del Secretario del HHS, envió una “alerta a los medios” [366]:

Un científico subvencionado por el NCI [Instituto Nacional del Cáncer], el Dr. Peter Duesberg de California/Berkeley, ha publicado un artículo en una revista científica que concluye que el virus HTLVIII/VIH identificado por el Dr. Gallo y el Dr. Montagnier no es la causa del SIDA y que la enfermedad es causada por “un agente aún no identificado” que puede que ni siquiera sea un virus.

Inexplicablemente, el artículo se publicó en la adición [sic] el 1 de marzo de Cancer Research, y otorga un crédito no específico al Dr. Robert Gallo y otros, pero nadie dentro del Departamento o los medios de comunicación parece haber estado al tanto hasta que fue revelado el lunes 27 de abril por una publicación gay en la ciudad de Nueva York.

El Dr. Duesberg ha sido becario del NCI realizando investigaciones sobre retrovirus y oncogenes durante 17 años y es muy respetado. Recibió un premio de “investigador destacado” del Departamento. Aparentemente, el

artículo pasó por el proceso normal previo a la publicación y debería haber sido marcado en NIH.

De lo contrario, debería haber causado un gran revuelo en la publicación hace casi dos meses.

El dramaturgo, activista gay y crítico del Departamento, Larry Kramer, actualmente lo está poniendo en la atención de los medios, pero realmente aún no ha despegado. Sé, por ejemplo, que ha hablado con Tom Brokaw al respecto. Ha habido una llamada a CDC de Newsday y ninguna a la oficina de prensa hasta ahora.

Obviamente, esto tiene el potencial de generar mucha controversia (si este no es el virus, ¿cómo sabemos que el suministro de sangre es seguro? ¿Cómo sabemos algo acerca de la transmisión? ¿Cómo pudieron ser tan estúpidos y por qué deberíamos volver a creerles?) y debemos estar preparados para responder. Ya le pedí a Asuntos Públicos de los NIH que comiencen a investigar esto.

Chuck Kline

CC:

La secretaria

El subsecretario

Jefe de Gabinete

Subsecretario de Salud Cirujano general

Subsecretario de Asuntos Públicos La casa Blanca

Desde la Segunda Guerra Mundial, pero especialmente en las últimas décadas, la sofocación del debate y la persecución de los disidentes se ha arraigado en prácticamente todos los campos importantes de la ciencia en los Estados Unidos. Es particularmente virulento en las llamadas ciencias biomédicas.

Durante más de tres décadas, los Institutos Nacionales de Salud (NIH), el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) han empleado todas las armas disponibles para silenciar y castigar al profesor Duesberg por su firme negativa a retractarse, o por lo menos permanecer en silencio.

Antes de cuestionar el VIH, Duesberg había sido continuamente financiado por los NIH como investigador de cáncer de alto nivel, e incluso recibió la codiciada subvención de “Investigador destacado”.

Con una rapidez asombrosa, Duesberg perdió todas las subvenciones de financiación del gobierno tras la aparición de su artículo invitado en 1987 en *Cancer Research* cuestionando el dogma del SIDA [367]. No ha tenido un nuevo estudiante de posgrado desde principios de la década de 1990. Algunas revistas científicas de primer nivel han dejado de publicar su trabajo.

Debido a su titularidad, Duesberg no puede ser despedido. Por esta razón, la Universidad de California en Berkeley ha marginado, humillado y castigado continuamente a Duesberg, con la esperanza de que se fuera voluntariamente.

8.7 SIDA en África

La mayoría de la gente no sabe que los CDC (y la Organización Mundial de la Salud, que sigue su ejemplo) definieron dos epidemias de SIDA muy diferentes. Hay una definición para estadounidenses, europeos y otras naciones ricas, y una definición muy diferente para africanos, asiáticos, latinoamericanos, etc. Ya te haces una idea. La razón de esta peculiar situación es que el SIDA es completamente diferente según el lugar donde vivas. Tan diferente, de hecho, que la Administración Reagan instó a la OMS a presentar una definición de SIDA en el “Tercer Mundo”. En 1985, en una conferencia en Bangui, la capital de la República Centroafricana, el SIDA en África se definió como un conjunto de síntomas que incluyen fiebre, diarrea, tos persistente y pérdida de peso [368]. A esta lista se agregó la tuberculosis a mediados de la década de 1990. Estas enfermedades reconocidas desde hace mucho tiempo de la pobreza y la desnutrición siguen siendo la base para hacer un diagnóstico de SIDA en África hasta el día de hoy. ¡Sorprendentemente, el VIH ni siquiera formaba parte de la definición!

Usando la definición de Bangui, podría decirse que el SIDA africano existe desde hace cientos de años.

En el año icónico de George Orwell, 1984, la portada de Newsweek preguntaba: “¿Se puede salvar el África negra?” Esto fue solo unos meses después de que la Administración Reagan le dijera al mundo que el SIDA había comenzado en África y fue causado por un virus. Dos años más tarde apareció en la misma revista el artículo “África en los años de la peste”. Los autores nos informaron: “En ninguna parte la enfermedad está más extendida que en la región de Rakai, en el sudoeste de Uganda, donde se estima [no determinado] que el 30 % de las personas son seropositivas [para el VIH] [369]”.

En 1995, la Organización Mundial de la Salud echó leña al fuego al declarar: “a mediados de 1991, aproximadamente 1,5 millones de ugandeses, o alrededor del 9 % de la población general y el 20 % de la población sexualmente activa, tenían infección por el VIH” [370]. Informes similares se publicaron repetidamente durante los siguientes años, profetizando que hasta el 30% de la población estaba condenada a una muerte prematura, con terribles consecuencias para las familias y la sociedad en su conjunto. Las predicciones anunciaban el colapso prácticamente inevitable del país en el que supuestamente se había originado toda la epidemia mundial.

Hoy se lee poco sobre el SIDA en Uganda, porque todas estas profecías han resultado ser falsas. En su censo de 2002, la Oficina de Estadísticas de Uganda [371] informó que

La población de Uganda creció a una tasa anual promedio del 3,3% entre 1991 y 2002. La alta tasa de crecimiento de la población se debe principalmente a los niveles persistentemente altos de fertilidad (alrededor de siete hijos por mujer) que se han observado durante las últimas cuatro décadas ... Ha habido una tendencia a la baja en la Tasa de Mortalidad Infantil de 422 por 1000 según el Censo de 1991 ... a 83 por 1000 nacidos vivos en 2002.

El informe del censo deja claro que la tasa de crecimiento de la población de Uganda, que había llegado al 2,5% entre 1980 y 1991, había aumentado aún más en la década siguiente. La tasa de crecimiento de la población de Uganda se encuentra actualmente entre las más altas del mundo. Sin embargo, los medios populares continuaron informándonos que toda el África subsahariana había sufrido una devastación y una despoblación masivas como resultado de más de tres décadas de SIDA. A pesar de estas afirmaciones, las estadísticas hacen que sea extremadamente difícil encontrar evidencia de una catástrofe africana del SIDA en una escala que algunos han comparado con la plaga europea de la Edad Media.

Para el año 2001, según se informa, África había generado un total acumulado de 1.093.522 casos de SIDA [372]. Pero durante este período, entre 1980 y 2000, la población del África subsahariana había crecido de 378 millones a 652 millones, ¡lo que corresponde a una tasa de crecimiento anual del 3,6%! Por supuesto, en este contexto, una posible pérdida superior a lo normal de un millón de vidas a causa del SIDA sería estadísticamente difícil de verificar, por dos razones:

1. la pérdida sería eclipsada por la abrumadora ganancia simultánea de 274 millones de personas, el equivalente a la población total de los EE.UU. en 1999;
2. las enfermedades que, según los criterios de Bangui, definen el SIDA africano son indistinguibles de la morbilidad y mortalidad africanas convencionales [370].

En mayo de 2019, la población del África subsahariana había aumentado a 1080 millones. Comparado con 1980, eso es un aumento de 700 millones de personas, ¡o el doble de la población de los Estados Unidos! La población del África SubSahariana creció explosivamente 2,8 veces desde que supuestamente comenzó la epidemia del SIDA en África.

El crecimiento explosivo de la población del África subsahariana y las muchas diferencias epidemiológicas y clínicas entre el SIDA

africano y su homónimo estadounidense/europeo arrojan dudas sobre la existencia de una epidemia de SIDA en África. De hecho, todos los datos disponibles son compatibles con una epidemia africana perenne de enfermedades infecciosas asociadas a la pobreza a la que simplemente se le ha dado el nuevo nombre de “SIDA”.

8.8 El fallido intento de Thabo Mbeki de llegar a la verdad sobre el SIDA

Consciente de esta historia y ante el inquietante hecho de que los “científicos de su país no saben leer”, el presidente sudafricano Thabo Mbeki se vio obligado a preguntarse en 1999: ¿Por qué el SIDA en África es tan diferente del SIDA en América del Norte y Europa Occidental? ¿Por qué el SIDA permanece restringido a los mismos grupos en riesgo en los que se observó originalmente? Para obtener respuestas a estas y otras preguntas, creó el Panel Asesor Presidencial sobre el SIDA en 2000.

Para obtener una comprensión completa del SIDA, se tomó la decisión de invitar a un panel internacional de expertos a Sudáfrica y proporcionarles una plataforma para deliberar sobre los temas relacionados con el tema. Los resultados de estas deliberaciones se utilizarían para informar y asesorar al gobierno sobre el curso de acción más apropiado a seguir para hacer frente al SIDA. Esta decisión fue respaldada por el Gabinete del gobierno sudafricano en abril de 2000. Se llevó a cabo una búsqueda mundial para identificar especialistas eminentes en los campos del SIDA y el VIH, desde científicos básicos, médicos, historiadores, economistas hasta profesionales de la salud y responsables políticos. Además, se decidió que las personas que viven con SIDA, así como los legos, serían invitados a participar en el panel.

La experiencia reciente de Sudáfrica de aceptar su historia del Apartheid le había enseñado a Mbeki la necesidad de incluir voces

disidentes. Un tercio del Panel Asesor sobre el SIDA de Mbeki estaba compuesto por científicos y médicos de todo el mundo que cuestionaron el dogma del SIDA. Las dos reuniones del panel asesor dieron como resultado un extenso informe escrito [373].

Sin embargo, la inclusión de científicos disidentes en este panel asesor no sentó bien a algunos representantes de la ortodoxia del SIDA y al gobierno de los Estados Unidos. Acompañando un cartel con las palabras “Una bala, un disidente”, el jefe de Médicos sin Fronteras encabezó una marcha por la ciudad sudafricana de Durban, protestando contra los científicos del Panel Asesor sobre el SIDA que querían respuestas a las mismas preguntas sobre el SIDA que había formulado Mbeki (Figura 8.2). Otros defendieron que los disidentes fueran encarcelados o que se cambiara la constitución de los Estados Unidos para evitar que hablaran.



Figura 8.2 Personas seropositivas enojadas marchan por Durban, Sudáfrica, entre el 14 y el 20 de julio de 2000 para protestar contra los científicos que se atreven a cuestionar si el SIDA es causado por el VIH. Mail & Guardian, vol 16, no 28, página 8.

Mientras se desarrollaban estas protestas y los esfuerzos por silenciar a los disidentes, los observadores del Panel Asesor sobre el SIDA de Mbeki señalaron que [373, p. 45]

Las deliberaciones del panel se vieron entorpecidas en todo momento por la ausencia de datos y estadísticas precisas y fiables sobre la magnitud del problema del SIDA o incluso la prevalencia del VIH en Sudáfrica. Las repetidas solicitudes de tales datos y estadísticas no dieron como resultado que los panelistas sudafricanos o los funcionarios del Departamento de Salud proporcionaran dichos datos.

Si bien los principales investigadores del SIDA coincidieron en que Sudáfrica tiene las mejores estadísticas de África, estos mismos expertos no señalaron que entre 1994 y 2001, Sudáfrica registró una tasa de crecimiento demográfico anual constante de alrededor del 2%. La mortalidad por todas las causas aumentó durante el mismo intervalo de tiempo, pero solo una pequeña fracción de todas las muertes se atribuyeron al VIH según las estadísticas del gobierno [374].

En mayo de 2000, se convocó un foro abierto en Pretoria, la capital de Sudáfrica. El objetivo era discutir los temas centrales del SIDA en África y abordar las preguntas específicas del gobierno, a fin de presentar la mejor evidencia disponible para ayudar al gobierno a decidir qué política sobre el SIDA debería seguir. El gobierno había invitado a autoridades del SIDA reconocidas internacionalmente, que representaron dos tercios del panel, pero también a un “Quién es Quién” de críticos internacionales, que formaron el tercio restante de los participantes.

Desde el primer día, el establishment del SIDA hizo todo lo que pudo para torpedear al Panel Asesor sobre el SIDA del presidente Mbeki. Dado que la idea de que el SIDA es contagioso y causado por el VIH se originó en el Departamento de Salud y Servicios Humanos del gobierno de los EE. UU., la administración Clinton tuvo que desacreditar el sondeo del dogma del SIDA por parte de Mbeki e impedir un debate público abierto sobre las causas del SIDA. Pero simplemente rechazar la invitación de Mbeki

era demasiado políticamente insostenible para Estados Unidos y los demás gobiernos que siguen su ejemplo. Después de todo, los líderes mundiales en ese momento estaban comprometidos a apoyar la nueva democracia de Sudáfrica que había surgido recientemente de la opresión del apartheid.

Para evitar avergonzar al gobierno de Sudáfrica, Estados Unidos envió a regañadientes un contingente de autoridades del SIDA. El zar del SIDA, Anthony Fauci, estuvo notoriamente ausente.

El intento de reconciliar lo irreconciliable arruinó el esfuerzo de Mbeki. Estaba claro desde el principio que los principales panelistas habían acordado entre ellos, o habían recibido instrucciones de antemano, de no participar en ninguna de las discusiones de buena fe. Una provocación abierta ocurrió en la primera reunión poco después de que los panelistas invitados se hubieran sentado. Tres “médicos” afroamericanos, que se comportaban como agentes del FBI, vestían trajes oscuros y expresiones sombrías, se agregaron al panel en el último minuto. A nadie se le escapó que todos eran negros. A diferencia de los panelistas invitados, no había placas de identificación para identificar a los recién llegados. Algunos de los delegados africanos estaban furiosos con la repentina aparición de los extraños. La reunión estaba a punto de desquiciarse antes de que comenzara.

Rápidamente se difundió el rumor de que el presidente Clinton le había pedido a Mbeki que incluyera a los panelistas anónimos. El profesor Mhlongo preguntó al panel y al moderador si el rumor era cierto, pero no recibió respuesta. Finalmente, apareció una mujer de la oficina de Mbeki y dijo que Clinton de hecho había pedido que estas personas se unieran. Aparte de mantener una presencia amenazante como los ojos y los oídos de Clinton, no recuerdo que los extraños contribuyeran en nada a la reunión.

Cuando la reunión finalmente se puso en marcha, los principales panelistas se negaron rotundamente a participar e hicieron todo lo posible para descarrilar la conferencia. Peter Duesberg estaba a punto de dar la primera presentación cuando alguien protestó

en voz alta. El moderador no tan neutral, Stephen Owen, un profesor de derecho canadiense, accedió a la demanda de la corriente principal de que no se presentaran datos, demoliendo incluso la pretensión de un intercambio científico. Esto se señaló en el informe oficial de las actuaciones del Grupo Especial [373, pág. 108]:

La naturaleza y el formato de las deliberaciones del panel no podían permitir la argumentación científica profunda necesaria para resolver muchas de las diferencias sobre cuestiones científicas de carácter fundamental.

La segunda reunión del Panel que tuvo lugar en Johannesburgo transmitió una apariencia decididamente más profesional que la primera. Funcionarios sudafricanos de alto nivel expresaron la ira y la frustración del gobierno con el obstruccionismo de la corriente principal durante la primera reunión y especialmente con su boicot a las discusiones en Internet que habían sido diseñadas para llegar a la agenda de la segunda reunión. El gobierno descubrió que los principales actores habían establecido sus propias discusiones en Internet, instando a otros miembros del panel de Mbeki a no participar. Armando su dogma sobre el SIDA, los principales actores se involucraron en secreto en una campaña internacional de correo electrónico, que condujo a la Declaración de Durban que fue diseñada para desacreditar y neutralizar al Panel Asesor sobre el SIDA de Mbeki.

La Declaración de Durban se publicó justo antes de la segunda reunión del Panel en junio. Unos días después, se publicó en la revista Nature [375]. El propósito de estos 18 párrafos de texto era detener cualquier crítica al dogma del SIDA de una vez por todas. Varios de los miembros ortodoxos del Panel sobre el SIDA fueron signatarios. Enfurecido, el gobierno sudafricano levantó la prohibición de presentar datos y trató de avergonzar a los panelistas ortodoxos para que participaran en un debate científico real esta vez. Sin embargo, era demasiado poco, demasiado tarde.

La Corporación de Radiodifusión de Sudáfrica (SABC) había

recibido permiso del gobierno para brindar cobertura en vivo del Panel sobre el SIDA. Sin embargo, los miembros principales se negaron a participar si eso se permitía.

Entonces, el gobierno cedió y SABC fue excluida. Sin embargo, todo el proceso del Panel fue grabado en video por el gobierno. Se le dijo al Panel que el video y las transcripciones estarían disponibles para el mundo en algún momento. Esto, por supuesto, no ha sucedido. La gente de Sudáfrica y del mundo tiene derecho a ver esos videos. Publicar el registro de video de la obstrucción y el comportamiento de la corriente principal sería al menos tan explosivo, vergonzoso y dañino para los Estados Unidos como las cintas de Nixon del Watergate.

Los defensores del dogma del SIDA invariablemente recurren a la práctica históricamente efectiva del abuso verbal. Entre otras cosas, los disidentes son acusados de ser terraplanistas, negacionistas, asesinos, psicópatas, antiéticos e inmorales con sangre africana goteando de sus dedos. Si algo de eso fuera cierto, el Panel Asesor sobre el SIDA del presidente Mbeki debería haber brindado la oportunidad perfecta para que la ortodoxia mostrara al gobierno de Sudáfrica y a la gente del mundo evidencia convincente de que el SIDA es de hecho contagioso, se transmite sexualmente y es causado por un virus llamado VIH. Podrían haber presentado al gobierno de Sudáfrica la evidencia de que los medicamentos tóxicos contra el VIH en realidad hacen más bien que mal, como Mbeki había solicitado específicamente. Es difícil ver cómo eso sería malo, ¿verdad?

8.9 Algunas pruebas para desafiar la ortodoxia del SIDA

Aún más importante desde la perspectiva de la corriente principal, las reuniones en Sudáfrica deberían haber ofrecido el escenario perfecto para que la ortodoxia borrara públicamente la posición de los disidentes de que el SIDA no es contagioso, no se transmite sexualmente y no es causado por el VIH. En

cambio, escribieron la Declaración de Durban. Excepto por los disidentes que asistieron, no puedo recordar a nadie en ninguna parte amonestando a la ortodoxia por no utilizar el Panel del SIDA para confrontar públicamente y demoler a los disidentes con evidencia científica sólida.

Estos son algunos ejemplos de la evidencia que los principales miembros del panel no querían examinar en público.

Si el VIH fuera de hecho transmitido sexualmente, entonces su prevalencia debería parecerse a la de otras enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, la Figura 8.3 muestra que existe una correlación negativa entre la sífilis de transmisión sexual y la prevalencia del VIH entre las mujeres embarazadas en las provincias de Sudáfrica [369, 376, 377]. Se han informado resultados similares para Uganda y Tailandia. También hay una anti-correlación entre la sífilis y la prevalencia del VIH a lo largo del tiempo [376]. Una vez más, se han informado resultados similares para Uganda y Tailandia.

A pesar de esta historia y la ausencia total de pruebas científicas de que el SIDA es contagioso, se transmite sexualmente y está despoblando África, los CDC, el NIAID de Fauci, la OMS, etc., continúan afirmando que el VIH causa el SIDA [374].

El fraude de COVID19 es la estafa del SIDA en grande. Hay un silenciamiento total de todos y cada uno de los críticos, independientemente de su estatura. Las familias y las amistades se están separando por cuestionar el dogma del gobierno sobre el COVID19. Por una serie de razones y en un amplio espectro de medios de vida, profesiones y carreras, muchos millones de personas han perdido sus trabajos. Estamos en medio de una toma de poder totalitaria global y las cosas van a empeorar mucho en los próximos meses.

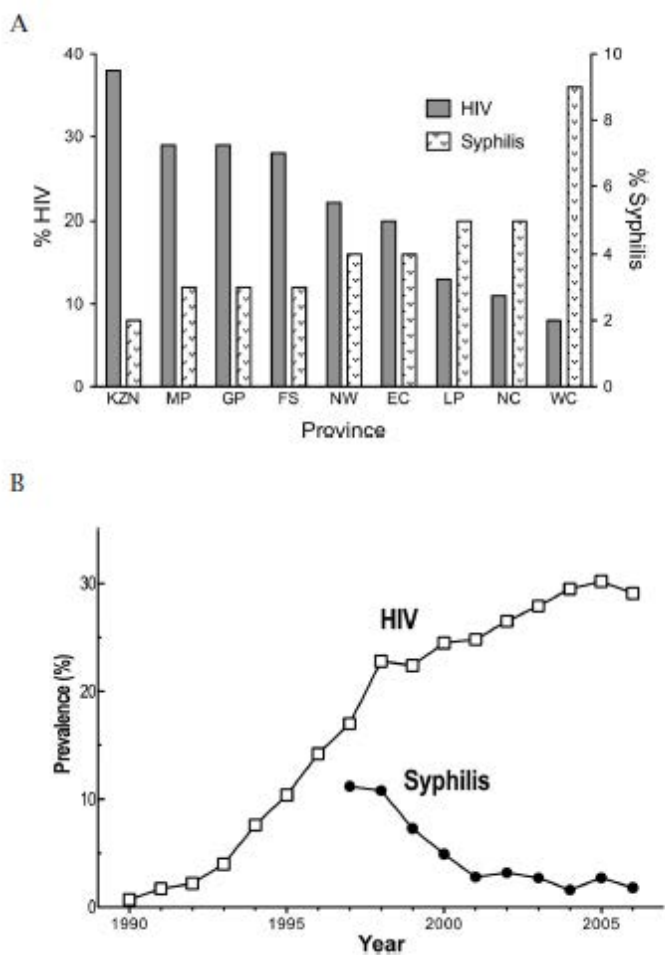


Figura 8.3 Correlación negativa entre la prevalencia del VIH y la sífilis en Sudáfrica [376]. **A:** Prevalencia del VIH y la sífilis por provincia entre las asistentes a la clínica prenatal en 2000. Provincias: KwaZuluNatal (KZN), Mpumalanga (MP), Gauteng (GP), Estado Libre (FS), Noroeste (NW), Cabo Oriental (EC), Limpopo (LP), Northern Cape (NC), Western Cape (WC). **B:** Tendencias nacionales de la prevalencia del VIH y la sífilis entre las asistentes a clínicas prenatales en Sudáfrica. Los datos sobre la sífilis antes de 1997 no estaban disponibles.

9. RESUMEN Y CONCLUSIONES

El propósito principal de este libro fue ayudar a resolver la siguiente pregunta:

¿Qué nos dice la experiencia con la vacuna COVID19 de ARNm sobre la seguridad de las futuras vacunas de ARNm?

Tratemos ahora de responderla, a la luz de lo que hemos aprendido después de haber examinando la evidencia.

9.1 El mecanismo clave de la toxicidad de la vacuna de ARNm

Hemos encontrado al menos tres mecanismos patogénicos potenciales que podrían explicar la toxicidad observada con las vacunas de ARNm contra COVID19, a saber:

1. la toxicidad química de las nanopartículas lipídicas,
2. la toxicidad directa de la proteína espiga, cuya expresión es inducida por las vacunas y
3. los efectos destructivos de la respuesta inmunitaria a la proteína espiga.

De estos, el tercero lo consideramos el más importante, por las siguientes razones:

1. se desprende de las consideraciones teóricas que se presentaron en el Capítulo 3, y
2. explica los hallazgos histopatológicos de inflamación e infiltración intensas por células inmunitarias, en particular

linfocitos, que se observan cerca de los focos de expresión de la proteína espiga, como se documenta en el Capítulo 4.

Una tercera consideración que favorece este mecanismo es el aumento de la incidencia y gravedad de eventos adversos después de la inyección repetida de la vacuna, que se documenta en el Capítulo 7. Por el contrario, la toxicidad química de los lípidos catiónicos es independiente del sistema inmunitario específico y, por lo tanto, esperaríamos que fuera de una intensidad similar después de cada inyección.

Además, las vacunas basadas en adenovirus producidas por AstraZeneca y Johnson & Johnson tienen perfiles de eventos adversos bastante similares a las vacunas de ARNm, aunque no contienen lípidos catiónicos. La toxicidad directa de la proteína espiga debe ser inhibida por anticuerpos específicos; por lo tanto, su intensidad debería disminuir en lugar de aumentar después de inyecciones repetidas.

Por lo tanto, concluimos que, en general, el ataque inmunitario a las células que expresan el antígeno codificado por la vacuna de ARNm es el principal mecanismo patogénico. Esto no significa, sin embargo, que deban descartarse los otros dos mecanismos de daño. Los efectos directos de la proteína de pico pueden contribuir a los eventos adversos tempranos después de la primera inyección, particularmente en aquellos sin inmunidad preexistente al virus. Tampoco se puede descartar la toxicidad de los lípidos catiónicos, por las siguientes razones:

1. casi no se realizaron estudios de seguridad sobre estas sustancias durante los procesos disfuncionales de aprobación de las vacunas COVID19, pero los rudimentarios que se realizaron dieron claros indicios de toxicidad (ver Sección 6.1);
2. la inducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) por lípidos catiónicos (ver Sección 5.3.3) causará daño en el ADN. Este daño permanecerá incluso después de que se hayan eliminado los lípidos, lo que significa que la toxicidad

será acumulativa;

3. Dado que los lípidos catiónicos son un ingrediente necesario de todas las vacunas de ARNm (consulte la Sección 5.1.4), su toxicidad se acumulará en todas las dosis de todas las vacunas de ARNm, en lugar de solo en todas las dosis de una vacuna de este tipo.

9.2 El mecanismo inmunológico del daño es completamente general

Habíamos visto en los Capítulos 2 y 3 que todo lo que se necesita para desencadenar una respuesta inmune es la presencia de un antígeno extraño, en combinación con algún estímulo inflamatorio no específico; la actividad biológica, tóxica o no, de la propia proteína antigénica no es importante en este contexto. Cada futura vacuna de ARNm inducirá a nuestras células a producir su propio antígeno específico, relacionado con el microbio particular al que está dirigido. Por lo tanto, debemos esperar que cada una de estas vacunas induzca un daño inmunológico en una escala similar a la que hemos visto con las dirigidas contra el COVID19.

9.3 ¿Podría el retorno a las buenas prácticas de fabricación abolir la toxicidad de las vacunas de ARNm?

Una observación bastante sorprendente relacionada con las vacunas COVID-19 de ARNm es cuán contaminadas están. Las contaminaciones bien documentadas incluyen ADN plasmídico y partículas metálicas (Sección 5.4.1). Además, la variación extraordinariamente grande en el número de eventos adversos informados para diferentes lotes (Sección 5.4.2) indica claramente estándares de fabricación altamente inconsistentes. Si se eliminaran estos contaminantes y se observaran estándares consistentes, ¿podría esto eliminar la amenaza de toxicidad de la

vacuna de ARNm?

Hay dos consideraciones. La primera es que el mecanismo clave de daño observado es el resultado de que las vacunas funcionan según lo previsto: las vacunas inducen la expresión del antígeno en las células de nuestro cuerpo, y la respuesta inmunitaria al antígeno mata esas células. Por lo tanto, debemos esperar que una calidad de producto mayor y más consistente aumente en lugar de disminuir el número de víctimas.

La segunda consideración se refiere a la contaminación del ADN. Como se señaló en la Sección 6.3, los riesgos que plantea el ADN plasmídico contenido en las vacunas son dos: en primer lugar, el daño al genoma, que puede provocar cáncer y leucemia, y en segundo lugar, la expresión prolongada del antígeno, con una duración prolongada y una mayor gravedad de la enfermedad de la respuesta inmune a ella. Por lo tanto, si pudiera garantizarse la eliminación eficaz del ADN de las vacunas, esto debería mitigar su toxicidad. Sin embargo, es probable que en los primeros días después de la inyección de la vacuna, la expresión del antígeno esté impulsada principalmente por el propio ARNm. Muchos eventos adversos graves tienden a manifestarse a los pocos días de la inyección, por ejemplo, miocarditis, accidente cerebrovascular y ataques cardíacos (consulte el Capítulo 7). Por lo tanto, es poco probable que evitar la contaminación del ADN ponga fin a la toxicidad de la vacuna de ARNm o la reduzca a niveles considerados “aceptables” con las vacunas convencionales.

9.4 Si las vacunas de ARNm son intrínsecamente peligrosas, ¿por qué nos las recomiendan e incluso imponen?

En este punto de la historia, no hay necesidad de andarse con rodeos. Ya no es posible interpretar las acciones de las autoridades como “errores honestos”. Ha ocurrido demasiado que apunta inequívocamente a una agenda siniestra detrás de las

vacunas COVID19 basadas en genes. La aprobación apresurada sin necesidad, las amenazas directas y la coerción, la censura sistemática de la ciencia honesta y la supresión de la verdad sobre las numerosas víctimas de vacunas muertas o gravemente heridas se han prolongado durante demasiado tiempo como para permitir cualquier duda sobre la intención y el propósito. Nuestros gobiernos y los organismos administrativos nacionales e internacionales están librando una guerra no declarada contra todos nosotros. Como señala David Rasnick en el Capítulo 8, esta guerra ha durado décadas y debemos esperar que continúe y aumente.

9.5 ¿Qué podemos hacer?

En primer lugar, debemos aceptar que, de hecho, estamos en la mira de nuestros gobiernos. En lugar de confiar en su guía traicionera y malévola, debemos cuidarnos a nosotros mismos y a nuestros seres queridos: hacer nuestra propia investigación y buscar consejos de salud honestos dondequiera que se encuentre, ya sea dentro o fuera de los lugares establecidos de la ciencia y la medicina. Esperamos que con este libro te hayamos ayudado a dar un paso más en ese camino.



EPÍLOGO

CATHERINE AUSTIN FITTS,

PRESIDENTA, THE SOLARI REPORT

*A los cielos y a la tierra llamo por testigos hoy contra
vosotros, que os he puesto delante la vida y la muerte, la bendición
y la maldición: escoge, pues, la vida, para que vivas tú y tu descendencia.
Deuteronomio 30:19*

Hay varias cosas que debe considerar con respecto a lo que ha aprendido al leer Toxicidad de las Vacunas de mRNA de “Doctors for COVID Ethics”.

La certeza de que la tecnología de ARNm mata y mutila, y que quienes fabricaron y lanzaron las vacunas contra el COVID19 lo sabían, es un conocimiento invaluable. Tener este conocimiento te da el poder de protegerte a ti mismo y a las personas que amas. Su hacer es de suma importancia para la red de médicos, científicos e investigadores que han trabajado para comprender y comunicar estos peligros

Muchos de los médicos y científicos que ayudaron a exponer la letalidad de la tecnología de ARNm en los últimos tres años tenían pocas o ninguna expectativa de lo que encontrarían cuando comenzaron sus investigaciones. Eran personas con cargos destacados o jubilados de los mismos. Tenían confianza en el sistema: en el sistema científico, en el sistema médico, en las instituciones académicas que respaldan la ciencia y la medicina, y en el gobierno y sus agencias reguladoras. También tenían vidas ocupadas, y aunque comprendían los peligros de la creciente

corrupción, no se dieron cuenta de que era posible una atrocidad masiva implementada por tales medios en todo el mundo, incluso en el mundo occidental. Sin embargo, al descubrir los hechos, enfrentaron lo que era necesario enfrentar y perseverar.

Algunos de ellos ya han perdido posiciones y títulos. Han perdido ingresos y paquetes de beneficios. Han trabajado sin compensación durante incontables horas. Han sido blanco de calumnias y desinformación de los medios. Algunos han sido objeto de investigaciones, demandas y enjuiciamientos sin fundamento. Algunos han perdido sus licencias médicas. Algunos han perdido hogares, familias y amigos. Creo que algunos han sido envenenados y hasta asesinados. Y todos han experimentado un profundo dolor y frustración cuando amigos y familiares que no prestaron atención a sus advertencias se enfermaron y murieron.

Su sacrificio acumulativo es su regalo para ti, dado libremente, para que elijas protegerte a ti mismo y a los que amas y animar a otros a hacer lo mismo. A medida que cada uno de nosotros pasa este regalo invaluable a otros hombres y mujeres, aumentamos las posibilidades de una buena salud y vida, persona por persona, familia por familia y comunidad por comunidad.

Esta es su esperada recompensa: que como resultado de sus contribuciones a la ciencia y la medicina, usted y sus seres queridos vivan, y que sus hijos crezcan sanos y fértiles y produzcan generaciones futuras que sean iguales.

Lo que has aprendido puede ser un conocimiento invaluable, pero no es conveniente. El hecho de que la tecnología de ARNm mutile y mate tiene profundas implicaciones. Dado quién está aplicando esta tecnología, altera radicalmente nuestra comprensión de en quién podemos confiar, no solo sobre la tecnología de ARNm, sino sobre una gama mucho más amplia de problemas que afectan numerosos aspectos de nuestra vida diaria y nuestras finanzas.

Fuera de la lista de instituciones confiables están nuestros gobiernos, incluidos los militares y las agencias que regulan la salud. Fuera de la lista está la industria farmacéutica. Fuera de la

lista están los muchos médicos y hospitales a los que se les pagó generosamente para impulsar las vacunas de ARNm, e incluso antes de eso, para administrar tratamientos dañinos y, a menudo, letales para el COVID19. Fuera de la lista están los medios de comunicación que hicieron la guerra en los corazones y las mentes de las personas en todas partes, llenándolos de miedo para llevarlos a ellos y a sus hijos a la “caja de muerte” del ARNm.

También hubo muchas personas valientes que no se sorprendieron al saber que la tecnología de ARNm mutila y mata. Estos incluyeron a la autora del prólogo de este libro, Mary Holland. Mary es coeditora de “*Turtles All the Way Down*”, una reseña formidable de la cascada de mentiras que se utilizan para apuntalar la industria de las vacunas (publicada originalmente en hebreo en 2019). Mary y Robert F. Kennedy, Jr. y sus colegas de Children’s Health Defense han trabajado durante años para proteger a los niños de una avalancha de productos farmacéuticos peligrosos, la degradación de nuestro sistema alimentario, aumentos en la radiación EMF y otras formas de venenos y toxicidad ambiental. Otra figura valiente es el Dr. David Rasnick, autor del capítulo de este libro sobre las mentiras del VIH/SIDA utilizadas para diseñar y financiar muchos aspectos de la infraestructura reguladora que creó, financió y entregó las vacunas de ARNm.

Yo también estaba entre el grupo que no estaba sorprendida por los efectos intencionalmente destructivos de la tecnología de ARNm. Después de que millardos de dólares comenzaron a desaparecer del gobierno de EE. UU., comencé en 2000 a advertir a los estadounidenses que nuestras jubilaciones y redes de seguridad social dependían de fórmulas matemáticas simples. Si continuamos permitiendo que se roben millardos, entonces los libros financieros se equilibrarían por otros métodos. Estos incluirían reducir o inflar los beneficios financieros y de salud, implementar edades de jubilación retrasadas, reducir intencionalmente la esperanza de vida o alguna combinación de

los mismos. De hecho, durante las últimas dos décadas, una gran cantidad de políticas, un Gran Envenenamiento, ha provocado una caída constante en la esperanza de vida. Actualmente, al menos el 54% de los niños estadounidenses tienen una o más enfermedades crónicas. Cuando me desempeñé como asesor de inversiones de 2007 a 2018, tuve clientes cuyos hijos sufrieron lesiones por vacunas y vi de primera mano las devastadoras consecuencias personales y financieras de tales lesiones.

Finalmente, también entre el grupo de científicos clarividentes se encontraba el economista Dr. Mark Skidmore. Desde 2017, el Dr. Skidmore ha ayudado a documentar los millardos que faltan en el gobierno de EE. UU. Además, su encuesta sobre el impacto de la COVID19 y las vacunas contra la COVID19, publicada en 2022 y 2023, ha ayudado a documentar los niveles extraordinarios de enfermedad, discapacidad y muerte resultantes de las vacunas contra la COVID19 y los mandatos relacionados y medidas coercitivas.

A medida que enfrente los desafíos que se avecinan para protegerse a sí mismo y a su familia de la tecnología de ARNm, también se enfrentará a muchas preguntas sobre cómo protegerse a sí mismo y a sus seres queridos de un establecimiento que no solo nos ha fallado, sino que está tramando un golpe de estado, que incluye un cambio fundamental en nuestros derechos humanos y derechos de propiedad.

Mi pastor en Washington siempre solía decir: “Si podemos enfrentarlo, Dios puede arreglarlo”. Al concluir *“La toxicidad de la vacuna de ARNm”*, rezamos para que enfrente los riesgos de la tecnología de ARNm y sus implicaciones más amplias y que use ese conocimiento para proteger a tantas personas como le sea posible. Si actualmente trabaja o financia esta maquinaria asesina, rezamos para que cambies tu tiempo y apoyo de lo que trae muerte y pobreza hacia lo que da vida y crea riqueza.

Elige la vida y ayuda a tus seres queridos a hacer lo mismo. Nuestro futuro depende de ello.

REFERENCIAS

[1] Moderna Inc.: declaración de representación de Moderna 2023. 2023. URL: <https://>

archive.org/details/modernaproxystatement2023.

[2] T. Binder: la narrativa sin sentido de Corona predominante, desacreditada en 10 o 26 minutos. 2021. URL: https://doctors4covidethics.org/theprevalecientecorona_nonsense-narrativedebunkedin10or26minutes/.

[3] L. Yan et al. : Características inusuales del genoma del SARS-CoV2 que sugieren una modificación de laboratorio sofisticada en lugar de una evolución natural y delimitación de su ruta sintética probable. Preimpresión (2020). doi: 10.5281/zenodo.4028830.

[4] L. Yan et al. : SARSCoV2 es un arma biológica sin restricciones: una verdad revelada a través del descubrimiento de un fraude científico organizado a gran escala. Preimpresión (2020). doi: 10.5281/zenodo.4073131.

[5] K. Schwab y T. Malleret: COVID19: El gran reinicio. publicación del foro, 2020.

[6] DG Rancourt et al.: Evaluación de la virulencia del SARS-CoV2 en Francia, a partir de la mortalidad por todas las causas 19462020. 2020. URL: <https://denisrancourt.ca/entries.php?id=10>.

[7] RB Brown: Lecciones de salud pública aprendidas de los sesgos en la sobreestimación de la mortalidad por coronavirus. Desastre Med. Preparación de Salud Pública. (2020), 1–24. medio: 32782048.

[8] JPA Ioannidis: Tasa de mortalidad por infección de COVID19 deducida a partir de datos de seroprevalencia. *Toro. Órgano Mundial de la Salud.* (2020), BLT.20.265892. URL:[https:// www. OMS . int/boletín/online 265892.pdf](https://www.OMS.int/boletín/online/265892.pdf)._ primero / BLT . 20

[9] JPA Ioannidis: Reconciliación de las estimaciones de la propagación global y las tasas de mortalidad por infección de COVID19: una descripción general de las evaluaciones sistemáticas. *EUR. J. Clin. Invertir.* 5 (2021), e133554. medio: 33768536.

[10] PA McCullough et al.: Tratamiento multifarmacológico secuencial altamente dirigido y multifacético de la infección ambulatoria temprana por SARSCoV2 de alto riesgo (COVID19). *Reseñas en medicina cardiovascular* 21 (2020), 517–530. medio:33387997.

[11] PE Marik et al. : Una revisión de alcance de la fisiopatología de COVID19. *En t. J. Immunopathol. Farmacol.* 35 (2021), 20587384211048026. pmid: 34569339.

[12]Anónimo: la OMS aconseja que la ivermectina solo se use para tratar el COVID 19 dentro de los ensayos clínicos. 2021. URL: <https://www.who.int/news room/featurestories/detail/whoadvisesthativermectin onlybeusedto treatcovid19within-clinicaltrials>.

[13]N. Hanna et al.: Detección de vacunas COVID19 de ARN mensajero en Leche Materna Humana. *Pediatría JAMA* (2022). medio: 36156636.

[14]Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.: *ClinicalTrials.gov*. 2022. URL: ClinicalTrials.gov.

[15]DM Knipe y PM Howley: *Fields Virology*. Wolters Kluwer, 2013.

[16] PJ Delves et al.: *Inmunología esencial de Roitt*. Wiley Blackwell, 2017.

[17] P. Marik: Una descripción general de los protocolos

MATH+, IMASK+ e IRECOVER (Guía para el manejo de la COVID19). 2021. url: [https:// covid19criticalcare. com/ wp-content/uploads/2020/12/ FLCCCProtocols%E2%80%93GuidetotheManagementof COVID19.pdf](https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCCProtocols%E2%80%93GuidetotheManagementofCOVID19.pdf).

[18] S. Bhakdi y J. TranumJensen: Naturaleza molecular de la lesión del complemento. *proc. nacional Academia ciencia USA* 75 (1978), 5655–5659. pmid: 281714.

[19] J. TranumJensen et al. : Lisis del complemento: la ultraestructura y orientación del complejo C5b9 en las membranas de eritrocitos de oveja objetivo. *Revista escandinava de inmunología* 7 (1978), 45–6. pmid: 635472.

[20] K. Karikó et al. : Supresión del reconocimiento de ARN por receptores tipo Toll: el impacto de la modificación de nucleósidos y el origen evolutivo del ARN. *Inmunidad* 23 (2005), 165–75. medio: 16111635.

[21] TG Kimman et al.: Respuesta de anticuerpos locales y sistémicos a la infección y reinfección por el virus respiratorio sincitial bovino en terneros con y sin anticuerpos maternos. *Revista de microbiología clínica* 25 (1987), 1097–106. medio: 2954996.

[22]S. Crotty et al. : Innovador: memoria de células B a largo plazo en humanos después de la vacunación contra la viruela. *J. Immunol.* 171 (2003), 4969–73. medio: 14607890.

[23] L. Yang et al. : Disminución de la inmunidad y resurgimiento del sarampión y las paperas en la era de la vacuna. *actual Opinión Virol.* 40 (2020), 48–54. medio: 32634672.

[24] S. Vygen et al.: Disminución de la inmunidad contra las paperas en adultos jóvenes vacunados, Francia 2013. *Euro Surveill.* 21 (2016), 30156. pmid: 26987576.

[25]J. Qu et al. : Perfil de anticuerpos IgM e inmunoglobulina G contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARSCoV2). *clín. Infectar. Dis.* 71 (2020), 2255–2258. medio: 32337590.

[26] S Nielsen et al.: SARSCoV2 provoca respuestas inmunitarias adaptativas robustas independientemente de la gravedad de la enfermedad. *EBioMedicine* 68 (2021), 103410. pmid: 34098342.

[27] M. Dugas et al.: El curso menos grave de COVID19 se asocia con niveles elevados de anticuerpos contra los coronavirus humanos estacionales OC43 y HKU1 (HCoV OC43, HCoV HKU1). *En t. J. infectar. Dis.* 105 (2021), 304–306. medio: 33636357.

[28] J. Mateus et al.: Epítomos de células T SARSCoV2 selectivos y de reacción cruzada en humanos no expuestos. *Ciencia* 370 (2020), 89–94. medio: 32753554.

[29] A. Grifoni et al.: Objetivos de las respuestas de células T al coronavirus SARSCoV2 en humanos con enfermedad COVID19 e individuos no expuestos. *Celda* 181 (2020), 1489–1501.e15. medio: 32473127.

[30] C.T. Tseng et al.: La inmunización con vacunas contra el coronavirus del SARS conduce a una inmunopatología pulmonar en el desafío con el virus del SARS. *PLoS One* 7 (2012), e35421. medio: 22536382.

[31] C.Y. Yong et al.: Avances recientes en el desarrollo de vacunas contra el síndrome respiratorio de Oriente Medio Coronavirus. *Frente. Microbiol.* 10 (2019), 1781. medio: 31428074.

[32] M. Cloutier et al.: ADE e hiperinflamación en la infección por SARSCoV2: comparación con la fiebre hemorrágica del dengue y la peritonitis infecciosa felina. *Citocina* 136 (2020), 155256. pmid: 32866898.

[33] W.S. Lee et al.: Mejora dependiente de anticuerpos y vacunas y terapias contra el SARSCoV2. *Nat. Microbiol.* 5 (2020), 1185–1191. medio: 32908214.

[34] J.A. Tetro: ¿COVID19 está recibiendo ADE de otros coronavirus? *Mic obios e infección* 22 (2020), 72–73. medio: 32092539.

[35] H. Ulrich et al.: Fiebre del dengue, COVID19 (SARSCoV2)

y mejora dependiente de anticuerpos (ADE): una perspectiva. *Citometría A* 97 (2020), 662–667. medio: 32506725.

[36] AB Schuren et al.: Avances recientes en la evasión viral de la vía de procesamiento del MHC Clase I. *actual Opinión inmunol.* 40 (2016), 43–50. medio: 27065088.

[37] Y. Kurono: El sistema inmunológico de la mucosa del tracto respiratorio superior y el progreso reciente en las vacunas de la mucosa. *Auris nasus laringe* (2021). doi: 10.1016/j.anl.2021.07.003.

[38] JR McGhee et al.: El sistema inmunitario de las mucosas: de los conceptos fundamentales al desarrollo de vacunas. *Vacuna* 10 (1992), 75–88. medio: 1539467.

[39] MH Kim et al.: Respuestas inmunitarias superiores inducidas por la inmunización intranasal con una vacuna basada en adenovirus recombinante que expresa la proteína Spike de longitud completa del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio. *PLoS One* 14 (2019), e0220196. medio: 31329652.

[40] L. MeyerArndt et al.: Innovador: Las respuestas de anticuerpos séricos, pero no mucosos, se asocian con células T CD4+ reactivas cruzadas con pico de SARSCoV2 preexistentes después de la vacunación con BNT162b2 en ancianos. *j inmunol.* 208 (2022), 1001–1005. medio: 35121642.

[41] E. Martinuzzi et al. : Una dosis única de vacuna de ARNm BNT162b2 induce inmunidad en las vías respiratorias en sujetos con COVID19 ingenuos y recuperados de SARSCoV2. *clin. Infectar. Dis.* (2022). medio: 35579991.

[42] NVV Chau et al.: Transmisión de la variante delta del SARSCoV2 entre trabajadores sanitarios vacunados, Vietnam. 2021. doi: 10.2139/ssrn.3897733.

[43] A. Singanayagam et al.: Transmisión comunitaria y cinética de la carga viral de la variante delta del SARSCoV2 (B.1.617.2) en individuos vacunados y no vacunados en el Reino Unido: un estudio de cohorte longitudinal prospectivo. *Lanceta Infectada.*

Dis. (2021). doi: 10.1016/s14733099(21)006484.

[44] H. Wang et al.: Desarrollo de una vacuna candidata inactivada, BBIBP CorV, con protección potente contra el SARS-CoV2. *Celda* 182 (2020), 713–721.e9. medio: 32778225.

[45] E. Twentyman et al.: Recomendación provisional del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización para el uso de Novavax COVID19 Vaccine in Persons Aged ≥ 18 years—Estados Unidos, julio de 2022. *MMWR* 71 (2022), 988–992. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a2.

[46] D.H. Kang et al.: Miocarditis de células gigantes fulminante después de la vacunación heteróloga de ChAdOx1 nCoV19 y PfizerBioNTech COVID19. *Medicina* 58 (2022). pmid: 35334625.

[47] S. Kazama et al.: Miocarditis fulminante comprobada por biopsia que requiere soporte circulatorio mecánico después de la vacunación con ARNm de COVID19. *CJC Abierto* 4 (2022), 501–505. medio: 35187464.

[48] H. Jafari et al.: Erradicación de la poliomielitis. Eficacia del poliovirus inactivado vac cine en la India. *Ciencia* 345 (2014), 922–5. medio: 25146288.

[49] . Guermonprez y S. Amigorena: Pathways for antigen cross presentation. *Semen Springer. inmunopatol.* 26 (2005), 257–71. medio: 15592842.

[50] D. Sengupta et al.: La degradación proteosomal dentro de los orgánulos endocíticos media en la presentación cruzada de antígenos. *EMBO J.* 38 (2019), e99266. medio: 31271236.

[51] L. Qin et al.: Evolución y relaciones evolutivas entre las cepas existentes del virus vaccinia. *J.Virol.* 89 (2015), 1809–24. medio: 25410873.

[52] M.J. Babic: Eczema vaccinatum: una reacción a la vacuna contra la viruela. Un informe de una consecuencia rara pero potencialmente letal. *Soy. J. Enfermeras.* 107 (2007), 30–1. medio: 17667384.

[53] S.L. Nuismer et al.: Erradicación de enfermedades

infecciosas usando débilmente trans vacunas imposibles. *proc. Biol. ciencia* 283 (2016). medio: 27798311.

[54]AJ Basinski et al.: Evaluación de la promesa de vacunas transmisibles recombinantes. *Vacuna* 36 (2018), 675–682. medio: 29279283.

[55]CC Burns et al.: Múltiples emergencias independientes de poliovirus derivados de vacunas de tipo 2 durante un gran brote en el norte de Nigeria. *Virology* 87 (2013), 4907–4922. medio: 23408630.

[56] O. Andries et al.: El ARNm incorporado con N1 metilpseudouridina supera al ARNm incorporado con pseudouridina al proporcionar una expresión proteica mejorada y una inmunogenicidad reducida en líneas celulares de mamíferos y ratones. *J.Control. Comunicado* 217 (2015), 337–344. medio: 26342664.

[57]N. Pardi et al.: Las vacunas de ARNm modificadas con nucleósidos inducen respuestas de células B auxiliares foliculares T potentes y del centro germinal. *Exp. J. Medicina*. 215 (2018), 1571–1588. medio: 29739835.

[58]Anónimo: Informe de evaluación de la EMA: COVID19 Vaccine Moderna. 2021. url: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikvax_anteriormente_covid_19_vacuna_moderna_eparpublicassessmentreport_en.pdf.

[59] Anónimo: Documento informativo de la FDA: Pfizer-BioNTech COVID19 Vaccine. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.

[60]Anónimo: Informe de evaluación de la EMA: Comirnaty. 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/es/documentos/evaluacion_informe/comirnatyeparpublicassessment_report_en.pdf.

[61]PD Thacker: Covid19: Investigador denuncia problemas de integridad de datos en el ensayo de vacunas de Pfizer. *BMJ* (2021), n2635. doi: 10.1136/bmj. n2635.

[62] M. Palmer et al.: Sobre el uso de las vacunas de ARNm de Pfizer y Moderna COVID 19 en niños y adolescentes. 2022. url: [https://doctores4covidetica.org/on the use of the pfizer and-themodernacovid19mrnavaccinesinchildrenandadolescentes/](https://doctores4covidetica.org/on-the-use-of-the-pfizer-and-the-modernacovid19mrnavaccinesinchildrenandadolescentes/).

[63] AF Ogata et al.: Antígeno circulante de la vacuna SARS-CoV2 detectado en el plasma de receptores de la vacuna mRNA-1273. *clin. Infectar. Dis.* 74 (2022), 715–718. medio: 34015087.

[64] S. Bansal et al.: Innovador: la vacunación con BNT162b2 (PfizerBioNTech) induce la vacunación con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) antes del desarrollo de anticuerpos: un mecanismo novedoso para la activación inmunitaria mediante vacunas de ARNm. *J. Immunol.* 207 (2021), 2405–2410. medio: 34654691.

[65] M. Palmer y S. Bhakdi: persistencia a largo plazo de la proteína del pico SARSCoV 2: evidencia e implicaciones. 2021. url: [https:// doctores4covidética. org /persistencia a largo plazo de el sarscov2spikeproteinevidenciaandimplications2/](https://doctores4covidetica.org/persistencia-a-largo-plazo-de-el-sarscov2spikeproteinevidenciaeandimplications2/).

[66] K. Röltgen et al. : Impresión inmunológica, amplitud del reconocimiento de variantes y respuesta del centro germinal en la infección y vacunación humana por SARS CoV2. *Célula* (2022). medio: 35148837.

[67] E. Magen et al. : Caracterización clínica y molecular de un caso raro de miositis asociada a la vacuna COVID19 mRNA BNT162b2. *Vacunas* 10 (2022). medio: 35891299.

[68] MA BruusgaardMouritsen et al.: Manifestaciones clínicas e impacto en la vida diaria de la alergia al polietilenglicol (PEG) en diez pacientes. *clin. Exp. Alérgeno* (2021). medio: 33394522.

[69] L. Klimek et al. : Componentes alergénicos de la vacuna mRNA1273 para COVID19: posible participación del polietilenglicol y la activación del complemento mediada por IgG. *Alergia* (2021). medio: 33657648.

[70] A. Troelnikov et al.: La reactividad de los basófilos a BNT162b2 está mediada por nanopartículas lipídicas PEGiladas en pacientes alérgicos a PEG. *J. Allerg. clin. inmunol.* (2021).

medio: 33991580.

[71] M. Li et al.: Miocarditis o pericarditis después de la vacunación contra el

COVID19 en adolescentes: una revisión sistemática. *Vacunas* 10 (2022). medio:36016204.

[72]B. Shilhavy: 43 898 muertos, 4 190 493 heridos después de las vacunas COVID en la base de datos europea de reacciones adversas. 2022. url: [https:// healthimpactnews.com/2022/43898-muerto-4190493-lesionado-despues-de-covid-19-vacunas-en-base-de-datos-europea-de-reacciones-adversas/](https://healthimpactnews.com/2022/43898-muerto-4190493-lesionado-despues-de-covid-19-vacunas-en-base-de-datos-europea-de-reacciones-adversas/).

[73]Y. Wang et al. : Reacción cruzada del antígeno SARSCoV con autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes. *Celúla. mol. inmunol.* 1 (2004), 304–7. medio: 16225774.

[74] MF Cusick et al. : Mimetismo molecular como mecanismo de enfermedad autoinmune. *clin. Rev. Allergy Immunol.* 42 (2012), 102–11. medio: 22095454.

[75]KT Coppeters et al. : Infecciones virales y mimetismo molecular en la diabetes tipo 1. *APMIS* 120 (2012), 941–9. medio: 23051179.

[76] G. Halpert y Y. Shoenfeld: SARSCoV2, el virus autoinmune. *Au toinmune. Rev.* 19 (2020), 102695. pmid: 33130000.

[77]Y. Chen et al. : fenómenos autoinmunes de nueva aparición en ganado postCOVID19 nación. *Inmunología* 165 (2022), 386–401. medio: 34957554.

[78] J. LyonsWeiler: El cebado patogénico probablemente contribuye a enfermedades graves y críticas y a la mortalidad en COVID19 a través de la autoinmunidad. *Revista de autoinmunidad traslacional* 3 (2020), 100051. pmid: 32292901.

[79] D. Kanduc e Y. Shoenfeld: mimetismo molecular entre la glicoproteína de punta del SARSCoV2 y los proteomas de mamíferos: implicaciones para la vacuna. *inmunol. Res.* 68 (2020), 310–313. medio: 32946016.

[80]LE Muñoz et al.: Autoinmunidad e inflamación crónica: dos pasos relacionados con la eliminación en la etiopatogenia del LES. *Autoimmune Rev.* 10 (2010), 38–42. medio: 20817127.

[81] CA Cañas et al.: Los pacientes con policondritis recidivante y traumatismo cartilaginoso previo presentan más fenómenos de autoinmunidad. *Reumatol. En t.* 32 (2012), 541–3. medio: 21267573.

[82] F. Tanriverdi et al. : Investigación de anticuerpos antihipotálamo y antipituitario en boxeadores aficionados: ¿la disfunción pituitaria crónica inducida por traumatismo craneal repetitivo está asociada con la autoinmunidad? *EUR. J. Endocrinol.* 162 (2010), 861–7. pmid: 20176736.

[83]RW Frenck et al. : Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna BNT162b2 Covid19 en adolescentes. *N. ingl. J.Med.* (2021). medio: 34043894.

[84]K. Ali et al. : Evaluación de la vacuna mRNA1273 SARS-CoV2 en adolescentes centavos N. ingl. *J.Med.* (2021). medio: 34379915.

[85] S. Ndeupen et al.: El componente de nanopartículas lipídicas de la plataforma mRNA LNP que se usa en estudios preclínicos de vacunas es altamente inflamatorio. *iScience* 24 (2021), 103479. pmid: 34841223.

[86] F. Bril et al. : Desarrollo de hepatitis autoinmune después de la vacuna contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19): ¿Causalidad o víctima? *J. Hepatol.* 75 (2021), 222–224. medio: 33862041.

[87] P. Caron: Enfermedades tiroideas autoinmunes e inflamatorias después de la vacunación con vacunas contra el SARSCoV2: desde la etiopatogenia hasta el manejo clínico. *Endocrino* (2022). medio: 35763241.

[88] M. E. MingotCastellano et al.: COVID19 Vaccines and Autoimmune Trastornos hematológicos. *Vacunas* 10 (2022). medio: 35746569.

[89]A. Pujol et al. : La tiroides como objetivo del síndrome de autoinmunidad / inflamatorio adyuvante debido a la vacunación contra el SARSCoV2 basada en ARNm : de la enfermedad de Graves a la tiroiditis silenciosa. *J. Endocrinol. Invertir.* 45 (2022), 875–882. medio: 34792795.

[90]A. Català et al.: Reacciones cutáneas tras la vacunación contra el SARSCoV2: Estudio transversal español de 405 casos. *Hermano J. Dermatol.* (2021). medio: 34254291.

[91]K. Ajmera et al. : Complicaciones gastrointestinales de las vacunas COVID19. *Cureus* 14 (2022), e24070. medio: 35573556.

[92] Y.T. Hung et al.: Pioderma gangrenoso ampolloso hemorrágico después de la vacunación con COVID19. *J.Eur. Academia Dermatol. Venereol.* (2022). medio: 35398933.

[93]J. Mitchell y Q.Y. Yue: La apendicitis como posible señal de seguridad para las vacunas contra el COVID19. *Vacuna X* 9 (2021), 100122. pmid: 34746743.

[94]U. Krüger: Vacunación COVID y cáncer turbo: evidencia patológica. 2022. url: <https://doctores4covidetica.org/covidvacunacionyturbocancer/evidenciapatologica/>.

[95] Z. Qin et al. : La exposición previa a mRNA LNP inhibe las respuestas inmunitarias adaptativas y altera la aptitud inmunitaria innata de una manera hereditaria. *Patog de PLoS.* 18 (2022), e1010830. medio: 36054264.

[96]AV Letarov et al. : Las partículas S1 de proteína Spike de SARSCoV2 libres pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la infección por COVID19. *Bioquímica Mosc* 86 (2021), 257–261. medio: 33838638.

[97]S. Belham: *Histología Mundial.* 2022. URL: <http://www.histologyworld.com/>.

[98]T. Iino et al.: Poliarteritis nodosa con disección aórtica: vasculitis necrosante de los vasa vasorum. *J. Reumatol.* 19 (1992), 1632–6. pmid: 1361205.

[99]BM Voorzaat et al. : Deficiencia de alfa1 antitripsina que

se presenta con vasculitis asociada a MPOANCA y disección aórtica. *Caso Rep. Med.* 2017 (2017), 8140641. medio: 28367219.

[100] A. Ramandi et al.: Disección aórtica y Covid19; una revisión sistemática exhaustiva. *Problemas actuales en cardiología* (2022), 101129. pmid: 35139402.

[101] MA Tuncer et al. : Asociación de causalidad entre la infección por COVID19 y la disección aórtica. *Anatol. J. Cardiol.* 26 (2022), 338–339. medio: 35435848.

[102] M. Takahashi et al. : Informe de un caso de autopsia de disección aórtica complicada con pericarditis histiolinfocítica e inflamación aórtica después de la vacunación con ARNm COVID19. *Pierna. Medicina. Tokio* 59 (2022), 102154. pmid: 36191411.

[103] K. Chida et al. : Ruptura de aneurisma disecante de la arteria vertebral después de la vacunación contra el ARNm contra el COVID19: un informe de dos casos. *NMC Case Rep. J.* 9 (2022), 95–100. medio: 35646499.

[104] KM Chue et al. : Pseudoaneurisma visceral raro espontáneo que se presenta con ruptura después de la vacunación con COVID19. *ANZ J. Surg.* 92 (2022), 915– 917. pmid: 34480824.

[105] BH Kim y MC Yoo: Hemorragia intracraneal debido a la ruptura potencial de una malformación arteriovenosa después de la vacunación con ARNm BNT162b2 COVID19 en una mujer joven coreana: informe de caso. *Vacunas* 10 (2022). medio: 35334996.

[106] S. Oshida et al. : Ruptura de aneurisma intracraneal dentro de los tres días posteriores a recibir la vacunación anti-COVID19 de ARNm: informes de tres casos. *Cirugía Neurol. En t.* 13 (2022), 117. pmid: 35509565.

[107] R. Takeyama et al. : Hemorragia intracerebral debido a vasculitis después de la vacunación COVID19: informe de un caso. *Acta Neurochir. Viena* 164 (2022), 543–547. medio: 34783899.

[108] L. Roncati et al. : Una serie de tres casos de muertes trombóticas en pacientes mayores de 50 años con comorbilidades temporalmente después de la vacunación con modRNA COVID19 . *Patógenos* 11 (2022). medio: 35456110.

[109] YN Aye et al.: Infarto agudo de miocardio y miocarditis después de Vacunación COVID19. *QJM* (2021). medio: 34586408.

[110] JG Sung et al.: Infarto agudo de miocardio dentro de las 24 horas posteriores a la vacunación contra el COVID19. *Soy. J. Cardiol.* 156 (2021), 129–131. medio: 34364657.

[111] Y. Kawamura et al. : Un caso de infarto de miocardio con elevación del segmento ST dentro de las 24 h de una tercera dosis de la vacuna de ARNm COVID19. *Cardiovasc.*

Revasc. Medicina. (2022). medio: 35718694.

[112] Anónimo: Datos de la vacuna COVID de OpenVAERS. 2021. URL: [https:// www.openvaers.com/coviddata](https://www.openvaers.com/coviddata).

[113] Z. Kolahchi et al. : Accidente cerebrovascular isquémico agudo y trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna después de la vacunación con COVID19; una revisión sistemática. *J. Neurol. ciencia* 439 (2022), 120327. pmid: 35752132.

[114] A. Alhashim et al. : Trombosis extensa del seno venoso cerebral (CVST)

Después de la primera dosis de PfizerBioNTech BNT162b2 mRNA COVID19 Vacuna sin Síndrome de Trombocitopenia Trombótica (TTS) en una Mujer Sana. *Soy. J. Caso Rep.* 23 (2022), e934744. medio: 35136010.

[115] J. Finsterer y S. Nics: trombosis del seno venoso después de la segunda inyección de una vacuna contra el SARSCoV2 basada en ARNm. *Hemorragias cerebrales* 3 (2022), 36–38. medio: 34901793.

[116] MIA Qureshi et al.: Trombosis del seno venoso después de la primera dosis de la vacuna Pfizer BioNTech. *Caso BMJ Rep.* 15 (2022). medio: 35606039.

[117]L. Dias et al. : Trombosis venosa cerebral después de la vacuna BNT162b2 mRNA SARS CoV2. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30 (2021), 105906. pmid: 34111775.

[118] EY Ahn et al. : Embolia pulmonar y trombosis de la vena cava inferior en un paciente masculino joven después de la inmunización con mRNA1273 (Moderna): informe de un caso. *Tubérculo Respirar Dis.* Seúl (2022). medio: 35822319.

[119] R. Scendoni et al.: Múltiples sitios de trombosis sin trombocitopenia después de una segunda dosis de la vacuna PfizerBioNTech COVID19. En t. *J. Immunopathol. Farmacol.* 36 (2022), 3946320221128534. pmid: 36123789.

[120] T.G. Lee et al. : Infarto agudo de colon gástrico y no mesentérico después de la vacunación con ARNm COVID19. *Asiático J. Surg.* 45 (2022), 1469–1470. pmid: 35618584.

[121]H. Suzuki et al.: La fisiopatología de la nefropatía por IgA. *Mermelada. Soc. nefrol.* 22 (2011), 1795–803. medio: 21949093.

[122] S. Nakatani et al. : Vasculitis IgA comprobada por biopsia renal de nuevo inicio después de recibir la vacuna mRNA1273 COVID19: informe de caso. *Informe de caso CEN* (2022). medio: 35075622.

[123] K. Sugita et al. : Desarrollo de vasculitis IgA con lonefritis glomerular grave después de la vacunación con COVID19: informe de un caso y revisión de la literatura. *Informe de caso CEN* (2022). medio: 35275366.

[124] BJ DeOre et al. : La proteína Spike del SARSCoV2 interrumpe la integridad de la barrera hematoencefálica a través de la activación de RhoA. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 16 (2021), 722–728. medio: 34687399.

[125] S. Raghavan et al. : La proteína Spike del SARSCoV2 induce la degradación de las proteínas de unión que mantienen la integridad de la barrera endotelial. *Frontiers Cardiovasc. Medicina.* 8 (2021). medio: 34179146.

[126] H. Jiang y Y.F. Mei: SARSCoV2 Spike perjudica la reparación de daños en el ADN e inhibe la recombinación V(D)J in vitro. *Virus* 13 (2021), 2056. pmid: 34696485.

[127]RN Kostoff et al.: ¿Por qué estamos vacunando a los niños contra el COVID19? *Toxicol. Rep.* 8 (2021), 1665–1684. medio: 34540594.

[128]J. Rose y PA McCullough: Un informe sobre eventos adversos de miocarditis en el Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS) de EE. UU. en asociación con productos biológicos inyectables COVID19. *Problemas actuales en cardiología* (2021), 101011. url: [https:// tinyurl. com / Rose Miocarditis de McCullough](https://tinyurl.com/RoseMiocarditis).

[129]H. Walach et al. : Evaluación experimental del contenido de dióxido de carbono en el aire inhalado con o sin máscaras faciales en niños sanos: un ensayo clínico aleatorizado. *Pediatría JAMA* (2021). medio: 34190984.

[130]M. Skidmore: El papel de las experiencias de vacunación y enfermedad de COVID19 del círculo social en las decisiones de vacunación de COVID19: una encuesta en línea de la población de los Estados Unidos. *BMC infectado. Dis.* 23 (2023), 51. pmid: 36694131.

[131] AF Ogata et al. : Perfilado en serie ultrasensible de antígenos y anticuerpos del SARS CoV2 en plasma para comprender la progresión de la enfermedad en pacientes con COVID 19 con enfermedad grave. *clin. química* 66 (2020), 1562–1572. medio:32897389.

[132]H. Koiwaya et al. : Evaluación histopatológica en serie de miocarditis fulminante después de la primera dosis de vacuna de ARNm COVID19. *EUR. Corazón J.* 43 (2022), 1995. pmid: 35178573.

[133]C. Baumeier et al. : Inflamación intramiocárdica después de la vacunación COVID19 : una serie de casos probados con biopsia endomiocárdica. *En t. J. Mol. ciencia* 23 (2022), 6940.

medio: 35805941.

[134] R. Ameratunga et al.: Primer caso identificado de miocarditis eosinofílica necrotizante fatal fulminante después de la dosis inicial de la vacuna Pfizer BioNTech mRNA COVID19 (BNT162b2, Comirnaty): una reacción de hipersensibilidad idiosincrásica extremadamente rara. *J. Clin. inmunol.* (2022). medio: 34978002.

[135] AK Verma et al. : Miocarditis después de la vacunación con ARNm de Covid19. *NORTE. Inglés J.Med.* 385 (2021), 1332–1334. medio: 34407340.

[136] S. Choi et al. : Muerte súbita inducida por miocarditis después del ARNm de BNT162b2 Vacunación COVID19 en Corea: informe de caso centrado en hallazgos histopatológicos. *J. Korean Med. ciencia* 36 (2021), e286. medio: 34664804.

[137]JR Gill et al. : Hallazgos cardíacos histopatológicos de la autopsia en dos adolescentes después de la segunda dosis de la vacuna COVID19. *Arco. Patol. Laborato Con.* (2022). medio: 35157759.

[138]M. Mörz: Informe de un caso: encefalitis necrotizante multifocal y miocarditis después de la vacunación con ARNm BNT162b2 contra Covid19. *Vacunas* 10 (2022), 2022060308. doi: 10.3390/vaccines10101651.

[139]C. So et al.: Enfermedad pulmonar intersticial relacionada con la vacuna de ARNm de COVID19: Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Respirol. Caso Rep.* 10 (2022), e0938. medio: 35355663.

[140]T. Shimizu et al. : Neumonitis intersticial después de la vacunación COVID19: A Reporte de tres casos. *alergol. En t.* 71 (2022), 251–253. medio: 34772608.

[141]NM Hughes et al.: Neumonitis de recuerdo por radiación en FDG PET/CT Activado por la vacunación COVID19. *clin. Núcleo Medicina.* 47 (2022), e281–e283. medio: 34739397.

[142]K. Shinada et al. : Neumonitis por recuerdo de radiación

después de la vacuna COVID19 ción toraco Cáncer 13 (2022), 144–145. medio: 34791816.

[143]CR Steber et al. : Desarrollo rápido de neumonitis de recuerdo de radiación clínicamente sintomática inmediatamente después de la vacunación COVID19. Cureus 13 (2021), e14303. medio: 33968515.

[144] K. McGovern et al.: Neumonitis de recuerdo de radiación en el entorno de inmunoterapia y radiación: una revisión enfocada. ciencia del futuro AA 5 (2019), FSO378. medio: 31245041.

[145] S. Jarius et al.: Encefalomiелitis MOG después de la vacunación contra síndrome respiratorio agudo coronavirus tipo 2 (SARSCoV2): caso Informe y revisión exhaustiva de la literatura. J. Neurol. (2022). medio: 35737110.

[146] GM Asioli et al. : Encefalitis antiLGI1 después de la vacunación COVID19: una serie de casos. J. Neurol. (2022). medio: 35751687.

[147] K. Poli et al.: Múltiples síndromes autoinmunes que incluyen encefalomiелitis diseminada aguda, miastenia grave y tiroiditis después de Vacunación COVID19 basada en ácido ribonucleico mensajero: informe de un caso . Frente. Neurol. 13 (2022), 913515. medio: 35711270.

[148] A. Vogrig et al.: Encefalomiелitis diseminada aguda después de la vacunación contra el SARS CoV2. clin. Neurol. neurocirugía 208 (2021), 106839. medio: 34325334.

[149]J. Werner et al. : Estado epiléptico refractario de nuevo inicio debido a encefalitis autoinmune después de la vacunación contra el SARSCoV2: informe del primer caso. Frente. Neurol. 13 (2022), 946644. pmid: 36051224.

[150]J. Gao et al. : Encefalitis aguda después de la vacunación COVID19: informe de un caso y revisión de la literatura. Tararear. vacuna Inmunotro. (2022), 2082206. pmid: 35700455.

[151]KH Meyer zum Büschenfelde et al.: Virus de la hepatitis C (VHC) y enfermedades hepáticas autoinmunes. Arco. Virol.

Suplemento 4 (1992), 201–4. pmid: 1333322.

[152] FB Bianchi: Hepatitis autoinmune: la lección del descubrimiento del virus de la hepatitis C. *J. Hepatol.* 18 (1993), 273–5. medio: 8228118.

[153] A. Jurado et al.: Hepatitis autoinmune tipo 2 e infección por el virus de la hepatitis C: estudio de antígenos HLA. *J. Hepatol.* 26 (1997), 983–91. medio: 9186828.

[154] Anónimo: documento informativo de la FDA: Moderna MRNA1273. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/144452/download>.

[155] L. Martín Navarro et al.: Detección in situ del ARNm de la vacuna en el citoplasma de los hepatocitos durante la hepatitis relacionada con la vacuna COVID19. *J. Hepatol.* (2022). medio: 36116717.

[156] T. Boettler et al.: La vacunación contra el SARSCoV2 puede provocar una hepatitis con predominio de células T CD8. *J. Hepatol.* 77 (2022), 653–659. medio: 35461912.

[157] E. Vuille Lessard et al.: Hepatitis autoinmune desencadenada por la vacunación contra el SARSCoV2. *J. Autoinmune.* 123 (2021), 102710. medio: 34332438.

[158] H. Shroff et al.: Lesión hepática después de la vacunación contra el SARSCoV2: una serie de casos multicéntricos. *J. Hepatol.* 76 (2022), 211–214. medio: 34339763.

[159] J. M. Pinazo Bandera et al.: Hepatitis aguda con características autoinmunes después de la vacuna COVID19: ¿coincidencia o fenómeno inducido por la vacuna? *Gastroenterol. Rep. Oxf* 10 (2022), goac014. medio: 35498817.

[160] A. Izagirre et al.: Hepatitis autoinmune después de la vacunación contra el COVID19. *J. Autoinmune.* 132 (2022), 102874. medio: 35985054.

[161] L. Camacho Domínguez et al.: Vacuna COVID19 y autoinmunidad. Un nuevo caso de hepatitis autoinmune y revisión de la literatura. *Revista de autoinmunidad traslacional* 5 (2022),

100140. pmid: 35013724.

[162] F. Fimiano et al. : ¿Hepatitis autoinmune o hepatitis autoinmune inducida por medicamentos después de la vacunación con Covid19? *Hígado Int.* 42 (2022), 1204–1205. pmid: 35230737.

[163] C. Efe et al. : Lesión hepática después de la vacunación contra el SARSCoV2: características de la hepatitis inmunomediada, papel de la terapia con corticosteroides y resultado *Hepatología* (2022). medio: 35567545.

[164] A. Mahalingham et al. : primer informe de recurrencia de hepatitis autoinmune posterior al trasplante después de la vacunación con ARNm de SARSCoV2. *Transpl. inmunol.* 72 (2022), 101600. medio: 35390478.

[165] GS Zin Tun et al.: Hepatitis inmunomediada con la vacuna Moderna, ya no es una coincidencia sino que se confirma. *J. Hepatol.* 76 (2022), 747–749. medio: 34619252.

[166] FS Tan et al. : Nefritis intersticial aguda después de la vacunación COVID19. *Caso BMJ Rep.* 15 (2022). medio: 35589264.

[167] FS Mira et al. : Un caso de nefritis intersticial aguda después de dos dosis de la vacuna BNT162b2 SARSCoV2. *En t. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 14 (2021), 421–426. medio: 34887676.

[168] R. Fenoglio et al. : Nueva aparición de nefropatías comprobadas por biopsia después de COVID Vacunación. *Soy. J. Nephrol.* 53 (2022), 325–330. medio: 35354140.

[169] T. Schaubsluger et al. : Glomerulonefritis recurrente o de novo y nefritis tubulointersticial aguda después de la vacunación con COVID19: un informe de seis casos de un solo centro. *clin. nefrol.* 97 (2022), 289–297. medio: 35142282.

[170] A. Anderson et al.: Incidencia de infarto esplénico debido a trombosis arterial después de la vacunación contra COVID19. *Caso BMJ Rep.* 14 (2021). medio: 34876440.

[171] G. Kroumpouzou et al. : Complicaciones cutáneas de las vacunas mRNA y AZD1222 COVID19: una revisión mundial.

Microorganismos 10 (2022). medio: 35336199.

[172] N. Nishimura et al.: Vasculitis IgA después de la vacunación contra la COVID19. Modificación. Reumatol. Informe de caso (2022). medio: 35253880.

[173] D. RevillaNebreda et al.: Lesiones acrales de nueva aparición en manos tras la administración de la vacuna mRNA1273 frente al SARSCoV2: imágenes clínicas y estudio histopatológico de tres casos. J.Eur. Academia Dermatol. Venereol. 35 (2021), e747–e749. medio: 34310777.

[174] T. Grieco et al. : Infección por COVID19 y vacuna BNT162b2 que desencadenan lesiones similares a sarcoide en el mismo paciente. Respuesta a: reacción de tipo sarcoide en un paciente que se recupera de neumonía por COVID19. Informes de casos de JAAD 23 (2022), 162–163. medio: 35079616.

[175] S. Chopra et al. : Manifestación cutánea cutánea después de la vacuna de ARN mensajero Moderna SARSCoV2 con histopatología de reacción de hipersensibilidad dérmica. Informes de casos de JAAD 16 (2021), 24–25. medio: 34414254.

[176] V. Larson et al.: Espectro clínico e histopatológico de las reacciones cutáneas adversas tardías después de la vacunación contra la COVID19. J. Cután. Patol. 49 (2021), 34–41. medio: 34292611.

[177] MN Alrashdi et al. : Lupus eritematoso sistémico con pancreatitis aguda y erupción vasculítica después de la vacuna COVID19: informe de un caso y revisión de la literatura. clin. Reumatol. 41 (2022), 1577–1582. medio:35175446.

[178] A. Kreuter et al. : Inducción y exacerbación del lupus eritematoso cutáneo subagudo después de la vacunación contra el SARSCoV2 basada en ARNm o vector adenoviral. clin. Exp. Dermatol. 47 (2022), 161–163. medio: 34291477.

[179] I. Sagy et al. : Lupus eritematoso sistémico de inicio reciente después de la vacuna contra el COVID19 de ARNm BNT162b2: una serie de casos y literatura revista. Reumatol. En

t. 42 (2022), 2261–2266. medio: 36098769.

[180]YJ Chee et al. : Vacunación de ARNm de SARSCoV2 y enfermedad de Graves: un informe de 12 casos y revisión de la literatura. *J. Clin. Endocrinol. metab.* 107 (2022), e2324–e2330. medio: 35235663.

[181] V. Francia et al. : La corona biomolecular de nanopartículas lipídicas para la terapia génica. *bioconjugador química* 31 (2020), 2046–2059. medio: 32786370.

[182]CH Kao et al.: Visualización de las vías de transporte de lipoproteínas de baja densidad a través de las células endoteliales en las regiones ramificadas de las arterias de rata. *Atherosclerosis* 116 (1995), 27–41. pmid: 7488331.

[183] I. SneltingHavinga et al.: Visualización microscópica inmunoelectrónica de la transcitosis de lipoproteínas de baja densidad en arterias de rata perfundidas. *EUR. J. Cell Biol.* 48 (1989), 27–36. pmid: 2743992.

[184]E. Vasile et al.: Visualización de la unión, endocitosis y transcitosis de lipoproteínas de baja densidad en el endotelio arterial in situ. *J. Cell Biol.* 96 (1983), 1677–89. medio: 6853599.

[185]K. Kucharz et al. : Las vénulas poscapilares son el lugar clave para la administración cerebral mediada por transcitosis de nanopartículas terapéuticas. *Na común* 12 (2021), 4121. pmid: 34226541.

[186] N. Hartl et al. : De la adsorción al enlace covalente: funcionalización de la apolipoproteína E de nanopartículas poliméricas para la administración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. *Adv. El r. Weinh* 4 (2021). medio: 3354

[187] B. Obermeier et al.: Desarrollo, mantenimiento y alteración de la barrera hematoencefálica. *Nat. Medicina.* 19 (2013), 1584–96. medio: 24309662.

[188]NR Saunders et al. : Los aciertos y errores de los estudios de permeabilidad de la barrera hematoencefálica : un recorrido por 100 años de historia. *Frente. Neurosci.* 8 (2014), 404. pmid:

25565938.

[189]M. Schlich et al. : Entrega citosólica de ácidos nucleicos: el caso de las nanopartículas de lípidos ionizables. *Bioing. Traducir Medicina*. 6 (2021), e10213. med 33786376.

[190] BM Bruininks et al. : Una visión molecular sobre el escape del ADN lipoplexado del endosoma. *Elife* 9 (2020). medio: 32297853.

[191] Anónimo: vacuna de ARNm contra el SARSCoV2 (BNT162, PF07302048) 2.6.4 [Declaración resumida del estudio farmacocinético] (japonés). 2020. URL: https://www.pmda.ir.jp/drogas/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf.

[192] Anónimo: vacuna de ARNm contra el SARSCoV2 (BNT162, PF07302048) 2.6.4 Declaración resumida del estudio farmacocinético [traducción al inglés]. 2020. URL: <https://archive.org/details/pfizerconfidential> traducido.

[193]Anónimo: Informe de evaluación no clínica BNT162b2 [ARNm] Vacuna COVID 19 (COMIRNATY™). 2021. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi238906.pdf> .

[194]TP Buzhdygan et al. : La proteína de pico SARSCoV2 altera la función de barrera en modelos in vitro microfluídicos 2D estáticos y 3D de la barrera hematoencefálica humana. *Neurobiol. Dis.* 146 (2020), 105131. pmid: 33053430.

[195] D. Petrovszki et al.: Penetración de la proteína Spike del SARSCoV2 a través de la barrera hematoencefálica, según lo revelado por una combinación de un sistema modelo de cultivo de células humanas y biodetección óptica. *Biomedicinas* 10 (2022). medio: 35052867.

[196]TE Fertig et al.: El ARNm de la vacuna se puede detectar en la sangre 15 días después de la vacunación. *Biomedicines* 10 (2022), 1538. pmid: 35884842.

[197] JAS Castruita et al.: Las secuencias de la vacuna de ARN del pico del SARSCoV2 circulan en la sangre hasta 28 días después

de la vacunación contra la COVID19. *APMIS* 131 (2023), 128–132. medio: 36647776.

[198] P. Rzymiski y A. Fal: ¿Aspirar o no aspirar? Consideraciones para las vacunas COVID19. *Farmacol. Rep.* (2022). medio: 35320581.

[199] B. Workman: Técnicas de inyección seguras. *enfermeras Pararse*. 13 (1999), 47–53; cuestionario 54. PMID: 10497490.

[200] MR Weir: Lesiones intravasculares por penicilina intramuscular. *clin. pediatra Filadelfia* 27 (1988), 85–90. medio: 3276426.

[201] T. Middleton et al.: Complicaciones del undecanoato de testosterona inyectable en la práctica clínica habitual. *EUR. J. Endocrinol.* 172 (2015), 511–7. medio: 25637074.

[202] C. Li et al. : La inyección intravenosa de la vacuna de ARNm de COVID19 puede inducir miopericarditis aguda en un modelo de ratón. *clin. Infectar. Dis.* (2021). medio: 34406358.

[203] C. Lubich et al.: El misterio de los anticuerpos contra el polietilenglicol (PEG): ¿qué sabemos? *Farmacia Res.* 33 (2016), 2239–49. medio: 27271335.

[204] P. Sellaturay et al.: Reacciones alérgicas sistémicas inducidas por polietilenglicol (anafilaxia). *J. Allerg. clin. inmunol.* 9 (2021), 670–675. medio: 33011299.

[205] GT Kozma et al.: Anticuerpos antiPEG: propiedades, formación, pruebas y función en las reacciones inmunitarias adversas a los nanobiofármacos PEGilados. *Adv. Entrega de drogas Rev.* 154155 (2020), 163–175. medio: 32745496.

[206] TL Cheng et al.: Eliminación acelerada de proteínas modificadas con polietilenglicol por IgM antipolietilenglicol. *bioconjugador química* 10 (1999), 520–8. medio: 10346886.

[207] C. Loney et al.: Los lípidos catiónicos activan las vías de señalización intracelular. *Adv. Entrega de drogas Rev.* 64 (2012), 1749–58. medio: 22634161.

[208] D. Christensen et al.: Liposomas catiónicos como adyuvantes de vacunas. *Experto revisión de vacunas* 10 (2011), 513–21. medio: 21506648.

[209] M.G. Alameh et al.: Las nanopartículas de lípidos mejoran la eficacia de las vacunas de subunidades de proteínas y ARNm al inducir respuestas humorales y de células T auxiliares foliculares robustas. *Inmunidad* 54 (2021), 2877–2892.e7. medio: 34852217.

[210] J. Jarczak et al.: Defensinas: componente natural de la inmunidad innata humana. *Tararear. inmunol.* 74 (2013), 1069–1079. medio: 23756165.

[211] F. Milletti: Péptidos de penetración celular: clases, origen y panorama actual. *Descubrimiento de drogas Hoy* 17 (2012), 850–60. medio: 22465171.

[212] S. Rajagopal et al.: Ocho bacterias gramnegativas son 10 000 veces más sensibles a los detergentes catiónicos que a los detergentes aniónicos. *Poder. j Microbiol.* 49 (2003), 775–9. medio: 15162202.

[213] J. Yu et al.: El análisis proteómico y metabolómico integrativo revela la toxicidad de los liposomas catiónicos para la línea celular L02 de hepatocitos humanos normales. *ómica molecular* 14 (2018), 362–372. medio: 30247494.

[214] CC Winterbourn: Reconciliación de la química y la biología de las especies reactivas del oxígeno. *Nat. química Biol.* 4 (2008), 278–86. medio: 18421291.

[215] WL Nyhan: Trastornos del metabolismo de las purinas y las pirimidinas. *mol. Gineta. metab.* 86 (2005), 25–33. medio: 16176880.

[216] MC Filion y NC Phillips: Toxicidad y actividad inmunomoduladora de vectores liposomales formulados con lípidos catiónicos hacia células efectoras inmunitarias. *bioquímica Biografía. Acta* 1329 (1997), 345–56. medio: 9371426.

[217] GA Hazelton y CA Lang: Contenido de glutatión de los tejidos en el ratón envejecido. *Bioquímica J.* 188 (1980), 25–30.

medio: 7406884.

[218] I. Urits et al.: Una revisión de Patisiran (ONPATIRO®) para el tratamiento de la polineuropatía en personas con amiloidosis por transtiretina hereditaria. *Neurol. El r.* 9 (2020), 301–315. medio: 32785879.

[219] D. Adams et al. : Seguridad y eficacia a largo plazo de patisiran para la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina con polineuropatía: resultados de 12 meses de un estudio de extensión abierto. *Lancet Neurol.* 20 (2021), 49– 59. pmid: 33212063.

[220]H. Lin et al.: Experiencia de patisiran con estabilizadores de transtiretina en pacientes con amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina. *Neurode genero. Dis. Administrar* 10 (2020), 289–300. medio: 32519928.

[221] JF Apgar et al.: Modelo de farmacología de sistemas cuantitativos de hUGT1A1 modRNA Codificación para la enzima UGT1A1 para tratar el síndrome de CriglerNajjar tipo 1. *CPT Pharmacometrics Syst. Farmacol.* 7 (2018), 412. pmid: 29637732.

[222]D. Garde: Moderna, generosamente financiada, enfrenta problemas de seguridad en un audaz intento de revolucionar la medicina. 2017. URL: <https://www.statnews.com/2017/01/10/modernatroublemrna/>.

[223]W. Webb: El “Ave María” de Moderna. 2021. url: <https://unlimitedhangout.com/modernashailmary/> .

[224] Anónimo: Investigación de contaminaciones metálicas encontradas en “vacunas” COVID19 basadas en vectores y ARNm: resultados preliminares. 2022. url: <https://doctores4covidetica.org/investigacion-de-contaminaciones-metalicasencontradasen-vacunascovid19-basadasenvectoresy-mrnresultadospreliminares/>.

[225] K. McKernan et al.: La secuenciación de las vacunas bivalentes de ARNm de Moderna y Pfizer revela cantidades de nanogramos a microgramos del vector de expresión de ADNbc

por dosis. 2023. doi: 0.31219/osf.io/b9t7m.

[226]M. Schmeling et al .: Seguridad dependiente del lote de la vacuna COVID19 de ARNm BNT162b2. EUR. J. Clin. Invertir. (2023), e13998. medio: 36997290.

[227]A. Stewart et al .: Enfermedad maligna en la infancia e irradiación diagnóstica ción en el útero. Lancet 271 (1956), 447. pmid: 13358242.

[228] A. Stewart y GW Kneale: Efectos de la dosis de radiación en relación con las radiografías obstétricas y los cánceres infantiles. Lanceta 1 (1970), 1185–8. pmid: 4192374.

[229]EB Harvey et al.: Exposición prenatal a rayos X y cáncer infantil en mellizos. N. ingl. J.Med. 312 (1985), 541–5. medio: 3969117.

[230] R. Wakeford: leucemia infantil después de la exposición de diagnóstico médico a la radiación ionizante en el útero o después del nacimiento. radiar prot. Dosimetría 132 (2008), 166–74. medio: 18922822.

[231] Y. Suzuki et al .: La prueba de micronúcleos y la eritropoyesis. Efectos de la eritropoyetina y un mutágeno en la relación de eritrocitos policromáticos a normocromáticos (relación P/N). Mutagénesis 4 (1989), 420–4. medio: 2516221.

[232]JA Heddle et al.: La inducción de micronúcleos como medida de la genotoxicidad . Un informe del Programa GeneTox de la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU. Mutat. Res. 123 (1983), 61–118. medio: 6888413.

[233]S. Sommer et al .: Ensayo de micronúcleos: el estado del arte y el futuro Direcciones. En t. J. Mol. ciencia 21 (2020). medio: 32102335.

[234] CT Inglut et al.: Consideraciones inmunológicas y toxicológicas para el diseño de liposomas. Nanomateriales 10 (2020). medio: 31978968.

[235]D. Baltimore: ADN polimerasa dependiente de ARN en viriones de tumor de ARN virus Naturaleza 226 (1970), 1209–11.

medio: 4316300.

[236]S. Spiegelman et al.: Caracterización de los productos de polimerasas de ADN dirigidas por ARN en virus de ARN oncogénicos. *Naturaleza* 227 (1970), 563–7. pmid: 4317039.

[237] Y. Sakaki et al.: La familia de primates LINE1 puede codificar una proteína similar a la transcriptasa inversa. *Harb de primavera fría. Síntoma cuant. Biol.* 51 Parte 1 (1986), 465–9. pmid: 2438081.

[238] P. Klenerman et al.: Un virus de ARN no retroviral persiste en forma de ADN. *Naturaleza* 390 (1997), 298–301. medio: 9384383.

[239]MB Geuking et al.: La recombinación de retrotransposón y virus de ARN exógeno da como resultado una integración de ADNc no retroviral. *Ciencia* 323 (2009), 393–6. medio: 19150848.

[240] C. Esnault et al.: Los retrotransposones LINE humanos generan pseudogenes. *Nat. Gineta.* 24 (2000), 363–7. pmid: 10742098.

[241] R. Cordaux y MA Batzer: El impacto de los retrotransposones en la evolución del genoma humano. *Reseñas de la naturaleza. Genética* 10 (2009), 691–703. pmid: 19763152.

[242]W. Ding et al.: Elementos L1, pseudogenes procesados y retrogenes en genomas de mamíferos. *IUBMB Life* 58 (2006), 677–85. medio: 17424906.

[243] I. Ovchinnikov et al. : Caracterización genómica de inserciones humanas recientes de LINE 1: evidencia que respalda la inserción aleatoria. *Genoma Res.* 11 (2001), 2050–8. medio: 11731495.

[244]CR Beck et al.: LINE1 Elements in Structural Variation and Disease. *año Rev. Genómica Hum. Gineta.* 12 (2011), 187–215. medio: 21801021.

[245]JR Kemp y MS Longworth: Cruzando la LÍNEA hacia la inestabilidad genómica: retrotransposición LÍNEA1 en el cáncer. *Frente. química* 3 (2015), 68. pmid: 26734601.

[246] S. Kubo et al. : retrotransposición de L1 en células somáticas humanas primarias y que no se dividen. *proc. nacional Academia ciencia EE. UU.* 103 (2006), 8036–41. medio: 16698926.

[247] I. Georgiou et al. : Expresión de ARN de retrotransposón y evidencia de eventos de retrotransposición en ovocitos humanos. *Tararear. mol. Gínet.* 18 (2009), 1221–8. medio: 19147684.

[248] VA Belyi et al.: Herencia inesperada: integraciones múltiples de secuencias antiguas de bornavirus y ebolavirus/marburgvirus en genomas de vertebrados. *Patog de PLoS.* 6 (2010), e1001030. pmid: 20686665.

[249] M. Horie et al. : Elementos endógenos de virus de ARN no retrovirales en mam genomas malienses. *Naturaleza* 463 (2010), 84–7. pmid: 20054395.

[250] M. Horie y K. Tomonaga: Fósiles no retrovirales en genomas de vertebrados. *Virus* 3 (2011), 1836–48. medio: 22069518.

[251] A. Katzourakis y RJ Gifford: Elementos virales endógenos en animales genomas *PLoS Genet.* 6 (2010), e1001191. medio: 21124940.

[252] S. Chiba et al. : Endogenización generalizada de secuencias genómicas de virus de ARN no retrovirales en genomas de plantas. *Patog de PLoS.* 7 (2011), e1002146. medio: 21779172.

[253] EV Koonin: Doma de los astutos: nuevos genes eucariotas de virus de ARN. *BMC Biol.* 8 (2010), 2. pmid: 20067611.

[254] H. Liu et al. : Transferencia génica horizontal generalizada de virus de ARN de doble cadena a genomas nucleares eucarióticos. *J.Virol.* 84 (2010), 11876– 87. pmid: 20810725.

[255] O. Dhellin et al.: Diferencias funcionales entre el retrotransposón LINE humano y las transcriptasas inversas retrovirales para la transcripción inversa de ARNm *in vivo.* *EMBO J.* 16 (1997), 6590–602. medio: 9351839.

[256] L. Zhang et al.: El ARN del SARSCoV2 con transcripción inversa puede integrarse en el genoma de células humanas

cultivadas y puede expresarse en tejidos derivados de pacientes. *proc. nacional Academia ciencia Estados Unidos* 118 (2021). medio: 33958444.

[257] M. Aldén et al.: Transcripción inversa intracelular de Pfizer BioNTech Vacuna de ARNm de COVID19 BNT162b2 in vitro en línea celular de hígado humano. *actual Cuestiones Mol. Biol.* 44 (2022), 1115–1126. medio: 35723296.

[258] DC Hancks y HH Kazazian: Retrotransposones humanos activos: variación y enfermedad. *actual Opinión Gineta. desarrollo* 22 (2012), 191–203. medio:22406018.

[259] M. Palmer y J. Gilthorpe: Las vacunas COVID-19 de ARNm contienen cantidades excesivas de ADN bacteriano: evidencia e implicaciones. 2023. url: <https://doctors4covidethics.org/covid-19-mrna-las-vacunas-contienen-cantidades-excesivas-de-adn-bacteriano-evidencia-e-implicaciones/>.

[260] PJ Southern y P. Berg: Transformación de células de mamífero a una resistencia tibiótica con un gen bacteriano bajo el control del promotor de la región temprana SV40. *J. Mol. aplicación Gineta.* 1 (1982), 327–41. medio: 6286831.

[261] H. Heller et al. : La inserción cromosómica de ADN extraño (adenovirus tipo 12, plásmido o bacteriófago lambda) se asocia con una metilación mejorada de los segmentos de ADN celular. *proc. nacional Academia ciencia USA* 92 (1995), 5515–9. medio: 7777540.

[262] Z. Wang et al.: Detección de la integración del ADN del plásmido en el ADN genómico del huésped después de la inyección intramuscular y la electroporación. *Gene Ther.* 11 (2004), 711–21. medio: 14724672.

[263] N. Van de Water et al.: Una delección de 20,7 kb dentro del gen del factor VIII asociado con la inserción del elemento LINE-1. *trombo. Hemost.* 79 (1998), 938–42. medio: 9609225.

[264] K. Müller et al. : Integración de ADN extraño. Perturbaciones de metilación y transcripción en todo el genoma

en los genomas receptores. *J. Biol. química* 276 (2001), 14271–8. medio: 11278495.

[265]FJT Staal et al.: Veneno factit de dosis única. Leucemia en ensayos de terapia génica : ¿una cuestión de vectores, insertos y dosis? *Leucemia* 22 (2008), 1849–1852. medio: 18769449.

[266]S. HacinBeyAbina et al. : Oncogénesis de inserción en 4 pacientes después de la terapia génica mediada por retrovirus de SCIDX1. *J. Clin. Invertir.* 118 (2008), 3132–42. medio: 18688285.

[267] R. Sipehia y G. Martucci: Transformación de alta eficiencia de células endoteliales humanas mediante transfección mediada por Apo E con ADN plasmídico. *Bioquímica Biografía. Res. común* 214 (1995), 206–11. medio: 7669041.

[268]M. Takahashi et al.: Transformación de células MC3T3E1 tras estrés y transfección con plásmido pSV2neo. *Res. contra el cáncer.* 22 (2002), 585–98. pmid: 12014626.

[269] CH Miao et al.: Expresión del gen hepático a largo plazo y nivel terapéutico del factor IX humano después de la transferencia de plásmido desnudo in vivo. *mol. El r.* 3 (2001), 947–57. medio: 11407909.

[270]X. Ye et al.: Corrección fenotípica completa y sostenida de la hemofilia B en ratones luego de la transferencia de genes hepáticos de un plásmido de factor IX humano de alta expresión. *J. Trombo. Hemost.* 1 (2003), 103–11. medio:12871546.

[271]A. Ehrhardt et al.: Persistencia episomal de genomas de vectores adenovirales recombinantes durante el ciclo celular in vivo. *J.Virol.* 77 (2003), 7689–95. medio: 12805471.

[272] YQ Li et al.: [La función del promotor T7 como elementos que actúan en cis para la polimerasa II en células eucariotas]. *Yi Chuan Xue Bao* 27 (2000), 455–61. medio: 10979193.

[273]AC sobre prácticas de inmunización: Evidencia de ACIP para recomendaciones para el uso de la vacuna PfizerBioNTech COVID19. 2021. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid19_pfizer_biontechtr.html.

[274]E. Mathieu et al. : Una base de datos global de vacunas COVID19. *Nat. Tararear. Comportamiento* 5 (2021), 947–953. medio: 33972767.

[275]H. Cheng et al.: Eficacia y seguridad de las vacunas contra la COVID19 en la fase III Ensayos: un metanálisis. *Vacunas* 9 (2021). medio: 34206032.

[276]H. Kouhpayeh y H. Ansari: Eventos adversos después de la vacunación contra el COVID19 : una revisión sistemática y metanálisis. En *t. inmunofarmac.* 109 (2022), 108906. medio: 35671640.

[277]J. Fraiman et al.: Eventos adversos graves de especial interés después de la vacunación con ARNm en ensayos aleatorizados. *SSRN* (2022). URL: <https://ssrn.com/abstract=4125239>.

[278] Administración de Alimentos y D.: Autorización de uso de emergencia para el memorando de revisión de la vacuna Pfizer BioNTech COVID19. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/144416/download>.

[279]H.L. Wong et al. : Vigilancia de la seguridad de la vacuna COVID19 entre personas mayores de 65 años o más. *Vacuna* 41 (2023), 532–539. medio:36496287.

[280]NV Center: busque en la base de datos VAERS. 2023. URL: <https://medalerts.org/vaersdb/index.php>.

[281] E. Romero et al.: Seguridad de las vacunas de ARNm administradas durante los primeros veinticuatro meses del Programa internacional de vacunación contra el COVID19. *IJVTPR* 3 (2023), 891–910. doi: 10.56098/ijvtpr.v3i1.70.

[282] D. Montano: Frecuencia y Asociaciones de Reacciones Adversas de Vacunas COVID 19 Reportadas a Sistemas de Farmacovigilancia en la Unión Europea y Estados Unidos. *Fronteras en salud pública* 9 (2022), 756633. medio: 35186864.

[283] N. Barda et al. : Seguridad de la vacuna Covid19 de ARNm BNT162b2 en un entorno nacional. *N. ingl. J.Med.* 385 (2021), 1078–1090. medio: 34432976.

[284] J. Montgomery et al. : Miocarditis después de la inmunización con vacunas de ARNm COVID19 en miembros del ejército de EE. UU. *JAMA Cardiol.* 6 (2021), 1202– 1206. medio: 34185045.

[285]K. Jablonowski y BS Hooker: Vigilancia retrasada: un comentario sobre la miocarditis en asociación con las inyecciones de COVID19. *IJVTPr* 2 (2022). doi: 10.56098/ ijvtpr.v2i2.61.

[286] Administración de Alimentos y D.: Actualización sobre el coronavirus (COVID19): la FDA autoriza la vacuna contra el COVID19 de PfizerBioNTech para uso de emergencia en adolescentes en otra acción importante en la lucha contra la pandemia. 2021. URL: <https://www.fda.gov/noticias-eventos/prensa-anuncios/coronavirus-covid-19-actualización-fda-autoriza-pfizer-biontech-covid19vaccineemergencyuse>.

[287] C. para el control de enfermedades: declaración del director de los CDC sobre el uso de la vacuna COVID 19 de Pfizer en adolescentes de 12 años o más. 2021. URL: <https://www.Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades .gov/media/comunicados/2021/s0512 asesor comité firma.html>.

[288] C. para el control de enfermedades: miocarditis y pericarditis después de la vacunación con ARNm de COVID19. 2021. URL: <https://web.archive.org/web/20210623132215/https://www.Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades .gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>.

[289]ME Oster et al.: Casos de miocarditis notificados después de la vacunación contra la COVID19 basada en ARNm en los EE. UU. Desde diciembre de 2020 hasta agosto de 2021. *JAMA* 327 (2022), 331–340. medio: 35076665.

[290] M. Li et al.: Miocarditis y pericarditis después de la vacunación contra la COVID19: Desigualdades en la edad y los tipos de vacunas. *J. Pers. Medicina.* 11 (2021). medio: 34834458.

[291] W. Straus et al.: Análisis de miocarditis entre 252 millones de receptores de mRNA1273 en todo el mundo. *clin. Infectar. Dis.* 76 (2023), e544–e552. medio: 35666513.

[292] G. Witberg et al. : Miocarditis después de la vacunación con Covid19 en una gran organización de atención médica. *N. ingl. J.Med.* 385 (2021), 2132–2139. medio: 34614329.

[293] A. Krug et al.: Mio/pericarditis asociada a la vacuna BNT162b2 en adolescentes : un análisis de riesgobeneficio estratificado. *EUR. J. Clin. Invertir.* 52 (2022), e13759. medio: 35156705.

[294] GT Chua et al.: Epidemiología de la miocarditis/pericarditis aguda en adolescentes de Hong Kong después de la vacunación de la Comirnaty. *clin. Infect Dis.* 75 (2022), 673–681. medio: 34849657.

[295] MS Kim et al. : Seguridad comparativa de las vacunas de ARNm COVID19 con las vacunas contra la influenza: un análisis de farmacovigilancia utilizando la base de datos internacional de la OMS. *J.Med. Virol.* 94 (2022), 1085–1095. medio: 34709664.

[296] CLF Sun et al.: Aumento de eventos cardiovasculares de emergencia entre la población menor de 40 años en Israel durante el lanzamiento de la vacuna y la tercera ola de COVID19. *ciencia Rep.* 12 (2022), 6978. pmid: 35484304.

[297] Ø. Karlstad et al. : Vacunación contra el SARSCoV2 y miocarditis en un estudio de cohorte nórdico de 23 millones de residentes. *JAMA Cardiol.* 7 (2022), 600–612. medio: 35442390.

[298] D. Mevorach et al. : Miocarditis después de la vacuna de ARNm BNT162b2 contra Covid19 en Israel. *N. ingl. J.Med.* 385 (2021), 2140–2149. medio: 34614328.

[299] FTT Lai et al.: Eventos adversos de especial interés después del uso de BNT162b2 en adolescentes: un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población. *emergente Los microbios infectan.* 11 (2022), 885–893. medio: 35254219.

[300] FTT Lai et al. : Carditis después de la vacunación

COVID19 con una vacuna de ARN mensajero y una vacuna de virus inactivado: un estudio de casos y controles. *Ana. Interno. Con.* 175 (2022), 362–370. medio: 35073155.

[301] K. Goddard et al. : Riesgo de miocarditis y pericarditis después de la vacunación con BNT162b2 y mRNA1273 COVID19. *Vacuna* 40 (2022), 5153–5159. medio: 35902278.

[302]A. Simone et al.: Miocarditis aguda después de una tercera dosis de vacunación con ARNm de COVID19 en adultos. En t. *J. Cardiol.* 365 (2022), 41–43. medio: 35870635.

[303] M. Massari et al. : Vigilancia activa posterior a la comercialización de la miocarditis y la pericarditis después de la vacunación con vacunas COVID-19 de ARNm en personas de 12 a 39 años en Italia: un estudio de serie de casos autocontrolado con múltiples bases de datos . *PLoS Med.* 19 (2022), e1004056. medio: 35900992.

[304] M. Patone et al. : Riesgo de miocarditis después de dosis secuenciales de la vacuna COVID 19 y la infección por SARS-CoV2 por edad y sexo. *Circulación* 146 (2022), 743–754. medio: 35993236.

[305]cosas: miocarditis. 2022. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22129/myocarditis> .

[306]O. Tuvali et al.: La incidencia de miocarditis y pericarditis en pacientes no vacunados posteriores a la COVID19: un gran estudio basado en la población. *J. Clin. Con.* 11 (2022). medio: 35456309.

[307]TM Tu et al. : Incidencia de trombosis venosa cerebral después de la infección por SARSCoV2 frente a la vacunación con mRNA SARSCoV2 en Singapur. *Red JAMA abierta* 5 (2022), e222940. medio: 35297971.

[308] J. HippisleyCox et al. : Riesgo de trombocitopenia y tromboembolismo después de la vacunación contra covid19 y pruebas positivas de SARSCoV2: estudio de serie de casos autocontrolado. *BMJ* 374 (2021), n1931. medio: 34446426.

[309]JD Berild et al. : Análisis de eventos tromboembólicos y trombocitopénicos después de las vacunas AZD1222, BNT162b2 y MRNA1273 COVID19 en 3 países nórdicos. Red JAMA abierta 5 (2022), e2217375. medio: 35699955.

[310] S. Dutta et al.: Análisis de los eventos adversos neurológicos informados en VigiBase de las vacunas contra la COVID19. Cureus 14 (2022), e21376. medio:35198288.

[311]
R. Hosseini y N. Askari: Una revisión de los efectos secundarios neurológicos de la vacunación contra el COVID19. EUR. J.Med. Res. 28 (2023), 102. pmid: 36841774.

[312]M. Patone et al. : Complicaciones neurológicas después de la primera dosis de vacunas COVID19 e infección por SARS-CoV2. Nat. Medicina. 27 (2021), 2144–2153. medio: 34697502.

[313]K. Sato et al. : Parálisis del nervio facial después de la administración de vacunas de ARNm COVID 19: análisis de una base de datos de autoinforme. En t. J. infectar. Dis. 111 (2021), 310–312. medio: 34492394.

[314]R. Shibli et al. : Asociación entre la vacunación con la vacuna COVID19 de ARNm BNT162b2 y la parálisis de Bell: un estudio basado en la población. La salud regional Lancet. Europa 11 (2021), 100236. pmid: 34751262.

[315] Anónimo: Prednisona. 2023. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicineanddentistry/prednisona>.

[316] EYF Wan et al. : Enfermedad del coronavirus de ARN mensajero La vacunación con BNT162b2 aumentó el riesgo de parálisis de Bell: un estudio anidado de casos y controles y una serie de casos autocontrolados. clín. Infectar. Dis. 76 (2023), e291–e298. medio: 35675702.

[317]Y.H. Lai et al. : Eventos adversos del sistema nervioso periférico después de la administración de vacunas de ARNm: una revisión sistemática y metanálisis de estudios a gran escala. Vacunas 10 (2022). medio: 36560584.

[318]Y. Yanir et al. : Asociación entre la vacuna COVID19 de ARN mensajero BNT162b2 y el riesgo de pérdida auditiva neurosensorial repentina. *JAMA Otorrinolaringol. Cirugía de Cabeza y Cuello* 148 (2022), 299–306. medio: 35201275.

[319]M. Hertel et al.: La evidencia del mundo real de más de un millón de vacunas COVID19 es consistente con la reactivación del virus varicelazoster. *J.Eur. Academia Dermatol. Venereol.* 36 (2022), 1342–1348. medio: 35470920.

[320]EYF Wan et al. : Hospitalización relacionada con el herpes zoster después de la vacunación inactivada (CoronaVac) y ARNm (BNT162b2) SARSCoV2: una serie de casos autocontrolados y un estudio anidado de casos y controles. *Registro de lanceta. Salud Oeste. Pac.* 21 (2022), 100393. medio: 35128500.

[321]FP Polack et al. : Seguridad y eficacia de la vacuna Covid 19 de ARNm BNT162b2. *N. ingl. J.Med.* 383 (2020), 2603–2615. doi: 10.1056/nejmoa2034577.

[322]LR Baden et al. : Eficacia y seguridad de la vacuna mRNA-1273 SARSCoV2. *N. ingl. J.Med.* 384 (2021), 403–416. medio: 33378609.

[323] Para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de BNT162b2 contra la COVID19 en mujeres embarazadas sanas de 18 años de edad y mayores. 2022. url: [https:// ensayos clínicos. gov/ct2/mostrar/ NCT04754594](https://ensayos.clínicos.gov/ct2/mostrar/NCT04754594).

[324] M. Demasi: ¿Qué pasó con el ensayo de la vacuna covid de Pfizer en mujeres embarazadas? 2023. URL: [https:// maryannedemasi.substack.com/p/exclusive whateverhappened-topfizers](https://maryannedemasi.substack.com/p/exclusive-what-ever-happened-to-pfizers) .

[325]P. Inc.: prospecto de la Comisión. 2022. URL: [https:// www.fda.gov/ media/154834/descargar](https://www.fda.gov/media/154834/descargar).

[326]M. Inc.: prospecto de Spikevax. 2022. URL: [https://www.fda.gov/ media/155675/descargar](https://www.fda.gov/media/155675/descargar).

[327] C. para el control de enfermedades: vacunas contra el covid19 durante el embarazo o la lactancia. 2022. URL: <https://>

www . Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html.

[328]Gobierno de los EE. UU.: Vacuna contra el coronavirus: resumen de los informes de la tarjeta amarilla. 2023. URL: [https://www.gobiernoreinounido/gobierno/publicaciones/coronavirus/covid19vacunareaccionesadversas/coronavirusvacunaresumen de tarjeta amarilla informes](https://www.gobiernoreinounido/gobierno/publicaciones/coronavirus/covid19vacunareaccionesadversas/coronavirusvacunaresumen%20de%20tarjeta%20amarilla%20informes).

[329] JA Thorp et al .: Vacunas COVID19: el impacto en los resultados del embarazo y la función menstrual. Mermelada. física Cirugía 28 (0), 28–34.

[330] Interfaz VAERS en CDC WONDER: datos al 7 de abril de 2023, recuperados mediante los términos de búsqueda “Infertilidad” y “Aborto espontáneo” para “ Vacuna contra el COVID19” y “Todos los productos de vacunas” en “Todos los territorios”. 2023. URL: <https://wonder.cdc.gov/vaers.html>.

[331] A. Mascolo et al.: Resultados maternos, fetales y neonatales entre mujeres embarazadas que reciben la vacuna contra el COVID19: El estudio pregcovax. Frente.inmunol. 13 (2022), 965171. medio: 36263025.

[332]KMN Lee et al.: Investigación de tendencias en aquellas que experimentan cambios en el sangrado menstrual después de la vacunación contra el SARSCoV2. ciencia Adv. 8 (2022). doi: 10.1126/sciadv.abm7201.

[333] T. Parotto et al .: COVID19 y el aumento en el desprendimiento de yeso decidual. La Gaceta de Ciencias Médicas 3 (2022), 107–117. doi: 10.46766/thegms. pubheal.22041401.

[334]M. DeSilva et al.: Evaluación de eventos adversos agudos después de la vacunación contra el Covid19 durante el embarazo. N. ingl. J.Med. 387 (2022), 187–189. medio: 35731916.

[335]M. Sadarangani et al.: Seguridad de las vacunas contra la COVID19 en el embarazo: un estudio de cohortes de la red de seguridad de las vacunas nacionales canadienses (CANVAS).

Lanceta Infectada. Dis. 22 (2022), 1553–1564. medio: 35964614.

[336]A. Dick et al.: Seguridad de la vacunación contra el SARS-CoV2 durante los resultados obstétricos del embarazo de un gran estudio de cohortes. BMC Embarazo Parto 22 (2022), 166. PMID: 35227233.

[337] A. Dick et al.: Seguridad de la tercera vacuna contra el SARSCoV2 (dosis de refuerzo) durante el embarazo. Soy. J. Obstet. ginecol. 4 (2022), 100637. PMID: 35398583.

[338] I. Gat et al.: La vacuna contra el covid19 BNT162b2 afecta temporalmente la concentración de semen y el conteo móvil total entre los donantes de semen. Andrología (2022). medio: 35713410.

[339]C. para el control de enfermedades: garantizar la seguridad de la vacuna COVID19 en los EE. UU. 2022. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/safety.html> .

[340]P. Duesberg: SIDA infeccioso: ¿nos han engañado? North Atlantic Books, 1995. URL: <https://www.duesberg.com/books/pdbinfaids.html>.

[341] P. Duesberg: Inventar el virus del SIDA. Regnery Publishing, 1996. URL: https://www.puertade la investigación.net/publicación/261948355/Inventing_the_AIDS_Virus. _

[342] D. Rasnick: 1 millón constante de VIH+ en los EE. UU. 19862019. 2019. URL: http://www.davidrasnick.com/aids/constantone_Million_hiv.html.

[343]DJ DeNoon: 50 000 nuevas infecciones por VIH cada año en EE. UU . 2011. URL: https://www.webmd.com/hiv/aids/news/20110803/50000newhiv_infectionseachyearinus .

[344] J. Prejean et al.: Incidencia estimada del VIH en los Estados Unidos, 20062009. PLoS One 6 (2011), e17502. medio: 21826193.

[345] Anónimo: un grupo de sarcoma de Kaposi y neumonía por *Pneumocystis carinii* entre los hombres homosexuales residentes de los condados de Los Ángeles y Orange, California.

MMWR 31 (1982), 305–7. medio: 6811844.

[346] I. Young: The Poppers Story: el ascenso y la caída y el ascenso de la ‘droga gay’. 1995. URL: <https://duesberg.co/articles/iypoppers.html>.

[347] J. Lauritsen: La guerra del SIDA: propaganda, especulación y genocidio desde el complejo médico industrial. Asklepios, Nueva York, 1993. URL: <http://www.paganpressbooks.com/jpl/TAW1.PDF>.

[348] M. Chappelle: Reseña del libro “The AIDS War; Propaganda, especulación y genocidio desde el complejo industrial médico” de John Lauritsen. Revisión de Bloomsbury (1994). URL: <https://www.libros.de.prensa.paganos.com/TAWREV1.HTM>.

[349] Anónimo: Informe de vigilancia del VIH/SIDA: Casos de VIH y SIDA en EE. UU. informados hasta diciembre de 1997. 1997. url: https://www.CDC.gov/vih/pdf/biblioteca/informes/vigilancia/cdcvih_vigilanciainforme1997vol92.pdf.

[350] D. Rasnick: ¿El SIDA o incluso el VIH se transmiten sexualmente? Debate en el BMJ & JAIDS 20012004. 2005. URL: <https://archive.org/details/rasnick2005>.

[351] M. Guliyev et al.: Cribado de inserción de retrovirusH endógeno humano. Lunar. Con. Soga. 7 (2013), 1305–9. medio: 23358623.

[352] NS Padian et al.: Transmisión heterosexual del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el norte de California: resultados de un estudio de diez años. Soy. J. Epidemiol. 146 (1997), 350–7. medio: 9270414.

[353] D. Gisselquist et al.: Infecciones por VIH en el África subsahariana no explicadas por transmisión sexual o vertical. En t. J. STD AIDS 13 (2002), 657–66. medio: 12396534.

[354] JA Jacquez et al. : Papel de la infección primaria en epidemias de infección por VIH en cohortes homosexuales. J. Adquirir. Inmunodeficiencia Sindr. 1988 7 (1994), 1169–84.

medio: 7932084.

[355]R. RootBernstein: Repensando el SIDA: el costo t̃igico del consenso prematuro . The Free Press/Macmillan, 1993. URL: <http://www.duesberg.com/subject/rbbrethink.html>.

[356]H. Miller et al.: SIDA: La Segunda Década. Prensa de las Academias Nacionales (EE. UU.), 1990. pmid: 25144007.

[357]S. Barton et al.: Anticuerpo HTLVIII en prostitutas. Lanceta 326 (1985), 1424. pmid: 2867414.

[358]S. Day et al.: Mujeres prostitutas y salud pública. BMJ 297 (1988), 1585. pmid: 3147086.

[359]KC Hyams et al.: Infección por VIH en una población de prostitutas que no abusan de las drogas. Scand J Infect Dis 21 (1989), 353–4. pmid: 2756346.

[360] W. Kopp y E. DangelErlach: [Monitoreo HTLVIII en prostitutas en Viena]. Viena. Semanal clínico 98:6958 (1986). medio: 3466478.

[361]R. Lüthy et al.: Prevalencia de anticuerpos contra el VIH entre prostitutas en Zúrich, Suiza. Semanal clínico 65:2878 (1987). medio: 3495694.

[362]E. Burkett: ¿Es culpable el VIH? 1990. URL: <https://archive.org/details/burkett1990> .

[363]N. Hodgkinson: SIDA: ¿podemos ser positivos? 1992. URL: <https://archivo.org/detalles/hodgkinson1992>.

[364]P. Pradhan et al. : Extraña similitud de insertos únicos en la proteína de pico 2019nCoV con HIV1 gp120 y Gag. bioRxiv (2020). doi: 10.1101/ 2020.01.30.927871.

[365]C. McGovern: ganador del Premio Nobel: la vacunación masiva contra el COVID es un ‘error inaceptable’. 2021. URL: [https://www . noticias del sitio de vida. com/ noticias/ nobel-premioganadormasacovidvacunaciónun errorinaceptablequeestá-creando lasvariantes/](https://www.noticiasdel sitio de vida.com/noticias/nobel-premioganadormasacovidvacunaciónun errorinaceptablequeestá-creando lasvariantes/).

[366]C. Kline: Departamento de Salud y Servicios Humanos/

Alerta a los medios. 1987. URL: <http://www.duesberg.com/about/hhsalert.html>.

[367] PH Duesberg: Retrovirus como carcinógenos y patógenos: expectativas y realidad. *Cáncer Res.* 47 (1987), 1199–220. medio: 3028606.

[368] Anónimo: Taller de la OMS sobre el SIDA en África Central; Bangui, República Centroafricana 22 al 25 de octubre de 1985. 1985. url: <https://archive.org/details/who1985>.

[369] D. Rasnick y C. Fiala: Pero, ¿qué pasa con África? 2003. URL: <https://www.altheal.org/statistics/african&f.htm>.

[370] D. Rasnick y C. Fiala: Pero, ¿qué pasa con África? Actualización (2006). 2006. URL: <https://archive.org/details/rasnick2006>.

[371] Anónimo: Uganda Population and Housing Census 2002. 2002. url: <https://www.parliament.go.ug/cmis/browser?id=73df60ae3c3b459ca315292c4f9d600b%3B1.0>.

[372] Anónimo: Situación mundial de la pandemia del VIH/SIDA, fines de 2001. Parte I. *Wkly Epidemiol Rec* 76 (2001), 381–6. pmid: 11775288.

[373] Anónimo: Informe del Panel Asesor Presidencial sobre el SIDA. 2001. URL: <https://archive.org/details/presidential2001>.

[374] PH Duesberg et al.: SIDA desde 1984: no hay evidencia de una nueva epidemia viral, ni siquiera en África. *italiano J. Anat. Embrión.* 116 (2011), 73–92. medio: 22303636.

[375] Anónimo: La Declaración de Durban. *Naturaleza* 406 (2000), 15–6. medio: 10894520.

[376] S. Mhlongo et al.: ¿El VIH es una enfermedad de transmisión sexual? Un análisis de la última prueba de detección prenatal para el VIH y la sífilis de Sudáfrica. En *t. j SIDA ETS* 14 (2003), 574–6. medio: 12935393.

[377] Anónimo: Informe / Encuesta Nacional de Prevalencia de VIH y Sífilis Sudáfrica 2006. 2006. url: <https://archivo.org/detalles/sudáfrica2006>.





