

## Salud, dinero y atención primaria

Juan Simó. Médico de familia. Centro de salud Rochapea. Pamplona. Navarra. España.  
ju.simom@gmail.com

**domingo, 28 de enero de 2024**

### **Elevación de los anticuerpos IgG4 tras la administración de Vacunas de ARNm: un fenómeno preocupante, por José Ramón Loayssa**

Las terapias génicas con ARNm en el caso de la Covid-19 se pueden llamar vacunas en la medida que contienen un código genético que estimula a las células del organismo a sintetizar una proteína viral que actúa como sustancia extraña y desencadena la reacción del sistema inmunitario dirigida a neutralizarla y destruirla. La elevación de IgG4 tras la vacunación frente a la Covid-19 con ARNm ha sido un hallazgo inesperado que no debemos pasar por alto por sus potenciales consecuencias. La elevación de IgG4 no es algo intrascendente ya que su presencia, salvo pequeñas cantidades, se asocia a cáncer y enfermedades autoinmunes, entre otros riesgos. Es una cuestión que debería interesar no sólo a los inmunólogos y otros especialistas, sino que todos los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los posibles riesgos de su incremento tras esta vacunación. Especialmente, los médicos de familia deben familiarizarse con los IgG4 para poder cumplir con su tarea de informar y ayudar a los pacientes en la toma de decisiones.

Nadie debería refugiarse, como se ha hecho a menudo durante la pandemia, tras los argumentos de autoridad, sino analizar críticamente la información recibida y la disponible. Convertirse en transmisores acríticos de las decisiones de otros no es profesional, ni ético y, posiblemente, ni siquiera legal. Ante la elevación de los IgG4 las autoridades sanitarias no aplican el principio precautorio que se usó al tomar medidas drásticas sin evidencia en la Pandemia. A pesar de que existen datos comprobados e hipótesis fundadas, estos se ignoran como intento de evitar cualquier cuestionamiento de las vacunas Covid, especialmente las de ARNm, una tecnología vista por la "Big Pharma" ve como una fuente potencial de ingentes beneficios que, de hecho, ya se han comenzado a producir. Pero negar los efectos indeseables de los fármacos no es nuevo, no es un producto más de la Pandemia, se trata de una tendencia que se viene observando desde hace años como síntoma de la influencia de la "Big Pharma" en gobiernos, agencias reguladoras oficiales y organizaciones profesionales.

### **Desarrollo de niveles elevados de IgG4 tras la vacunación Covid**

Se ha demostrado que un porcentaje indeterminado pero considerable de personas que han recibido al menos dos inyecciones de ARNm Covid-19 de Pfizer o Moderna pueden desarrollar niveles inusuales de unos anticuerpos llamados IgG4 [1].

Se trata de una consecuencia inesperada de las inyecciones de ARNm cuya extensión e intensidad no se ha establecido con estudios apropiados. En todo caso, no se trata de una pequeña variación del perfil de anticuerpos, ya que las IgG4 se elevan desde un 0,04% del total de anticuerpos que se producen frente a la Proteína S, a un 19,27 % después de la segunda dosis.

Estamos ante otra muestra de la falta de datos sobre las vacunas de ARNm y sus efectos no deseados a largo plazo. Una falta de información que es, al menos en parte, consecuencia de una cierta actitud negativa ante cualquier sugerencia sobre las causas y consecuencias de este hecho que pudieran cuestionar estos productos frente a la Covid-19. El incremento de los IgG4 se produce sobre todo a partir de la tercera dosis pero también ocurre cuando, sin infección natural previa, después de dos o tres dosis de la vacuna se produce una infección por SARS-CoV2.

### **Diferencias entre la infección natural y la vacunación en los niveles de IgG4**

Este inesperado aumento de los IgG4 solo se observa después de las vacunas de ARNm, y no ocurre tras la enfermedad [2]. Tampoco tras las vacunas basadas en plataformas de adenovirus [3]. También hay que recordar que no es un efecto habitual de la exposición repetida a antígenos a través de infecciones naturales o vacunaciones.

Ya hemos visto que la elevación de las IgG4 no se produce tras la enfermedad. Curiosamente, este aumento de IgG4 es menor en aquellos sujetos se habían infectado por SARS-CoV2 previamente a la vacunación, o habían recibido una dosis de vacunas de plataforma de adenovirus, que los que no lo habían hecho [4]. Aunque los datos son limitados, invita a la reflexión el hecho de que aquellos individuos que fueron infectados naturalmente antes de las inyecciones de ARNm no parecen producir niveles tan elevados de anticuerpos IgG4.

Por el contrario, aquellos individuos no infectados antes de recibir las inyecciones de ARNm parecen producir más anticuerpos IgG4 tras recibir dosis de refuerzo adicionales. También parecen producir más anticuerpos IgG4 los sujetos que se infectan por SARS-CoV-2 después de la pauta inicial de vacunación (dos dosis estándar de vacunas de ARNm), lo que se conoce como infección disruptiva. En otras palabras, las personas no infectadas y que recibieron las inyecciones de ARNm, si posteriormente recibieron más inyecciones de ARNm o se infectaron, parece que tienden a desarrollar niveles más elevados de anticuerpos IgG4 .

### **IgG4, un recordatorio**

Previamente a entrar de lleno en la razones por las que la elevación de los anticuerpos IgG4 constituye un dato preocupante, es conveniente repasar qué son las IgG4 y qué papel desempeñan. Como sabemos, existen inmunoglobulinas IgG, que constituyen en condiciones normales una alta proporción del total de inmunoglobulinas, pero también IgA, IgE, IgD e IgM. Entre las IgG hay cuatro tipos principales de anticuerpos que se numeran del 1 al 4 porque es el orden en el que aparecen en la reacción inmunitaria normal. Los anticuerpos IgG4 son un tipo especial de anticuerpos que habitualmente sólo representan un pequeño porcentaje del total de las inmunoglobulinas IgG producidas. Unos anticuerpos que juegan un papel crucial en la regulación de la respuesta de nuestro sistema inmunológico a ciertas enfermedades. De hecho, las IgG4 se producen sobre todo en casos de infección parasitaria y cuando un antígeno ha sido presentado al sistema inmunitario en múltiples ocasiones, y su producción es una forma de desarrollar tolerancia frente a ese antígeno concreto. Los IgG4 parecen tener un efecto protector en casos de contactos repetidos con un inmunógeno, evitando la repetición de reacciones inflamatorias ante sustancias que pueden ser inofensivas. Frente a ellas, nuestro sistema inmunitario posee esa clase particular de anticuerpos (IgG4) que hacen lo contrario que lo que habitualmente llevan a cabo estas proteínas, se unen a los alérgenos y les dicen a nuestras células inmunitarias que los ignoren en lugar de desencadenar una reacción inflamatoria frente ellos.

### **La elevación del porcentaje de IgG4. ¿Una causa de tolerancia inmunitaria indeseable?**

En primer lugar la propia naturaleza y función de las IgG4 obliga a plantearse unas cuestiones iniciales. En el caso de la Covid-19 esta modulación de la respuesta inmune podría ser favorable dado que el daño que ésta entidad clínica produce está mediatizado en gran medida por una excesiva reacción inflamatoria. Sin embargo hay algo importante: los alérgenos ambientales no se replican como los virus. Es una buena idea tener una respuesta moderada ante alérgenos ambientales pero es dudoso que frente a patógenos que se replican se pueda aplicar la misma táctica, y que permitir que se repliquen sea positivo.

De hecho, se sospecha que tras la vacunación con ARNm los anticuerpos IgG4 contribuyen a desarrollar tolerancia hacia la proteína de pico del virus SARS-CoV-2. Este es exactamente el efecto opuesto que se busca lograr con las vacunas para la Covid-19. La elevación de IgG4 favorecería que nuestro organismo no reconociera a las proteínas de pico. Es decir, que nuestro sistema inmunológico no viera a estas proteínas como una amenaza, sino más bien como una presencia normal que debe aceptar y tolerar. Esto es un error ya que la proteína S es peligrosa (por consiguiente también lo es vacunar con ella) ya que, entre otros efectos, puede dañar las paredes de los vasos sanguíneos, puede promover la formación de coágulos directamente o a través de la hiperactivación de las plaquetas y, asimismo, contribuir a un estado de inflamación elevado.

En principio, la tolerancia inmunitaria mediada por IgG4 se lograría cuando los IgG4 cubrieran los lugares de la proteína S donde se fijan otros anticuerpos con capacidad neutralizante. Una cobertura que también impide que las proteínas de pico hagan su trabajo correctamente para el virus infectante. Ese posible efecto positivo queda cuestionado porque bloquean el acceso a ésta de los otros anticuerpos que deberían indicarle al sistema inmunológico que destruya al SARS-CoV2. De esta forma, una persona con esta elevación de IgG4 tras la vacunación para la Covid-19, podría infectarse por SARS-CoV2 y mantenerse infectada por períodos de tiempo más largos de lo normal lo que, a su vez, prolongaría la exposición del organismo a una proteína potencialmente dañina para algunos órganos o tejidos [5]. Los IgG4 podrían favorecer la persistencia del virus y podríamos asistir a un proceso patológico con síntomas leves pero con tendencia a prolongarse, con la posibilidad de que el virus dañe directa e intensamente las células de los órganos y del sistema cardiovascular, resultando en aumento de la morbimortalidad diferida, sin diagnóstico de infección Covid-19, pero consecuencia real de ésta. Tal tolerancia podría explicar por qué vemos datos de que las personas vacunadas potenciadas son las más lentas para eliminar el SARS-CoV2 [6] y que el nivel de IgG4 se asocia a la mortalidad por la propia Covid 19 [7], como se asocia la resistencia a la Malaria (*plasmodium falciparum*) con niveles bajos de IgG4 [8].

### **Tolerancia y disfunción inmunitaria**

Pero la tolerancia inmunitaria frente al propio antígeno en torno al que se originan no es la única consecuencia negativa sobre el funcionamiento del sistema inmunitario. La elevación de los IgG4 se acompaña de una alteración en los fragmentos FC de las IgG [9]. Son los fragmentos constantes en todos los anticuerpos frente a cualquier antígeno ya que se fijan a los receptores celulares y permiten la acción del sistema inmune. Incluso las IgA de las mucosas podrían perder capacidad de neutralizar los antígenos virales [10]. No hay que olvidar que las inmunoglobulinas no solo están presentes en el plasma, también en la saliva, lágrimas y en las exudaciones de las mucosas. En el estudio citado se observa que después de recibir dos dosis de vacuna, los anticuerpos en la saliva (que son muy útiles para una respuesta ante diferentes variantes del virus) se elevan pero declinan pronto y rápidamente. Esto es una mala noticia aunque parece preferible a recibir tres dosis sin haberse infectado previamente.

Las IgG4 podrían competir con las IgG1 y bloquear sus mecanismos de acción que, entre otras, desempeñan tareas de control de tumores, (supresión) por medio de procesos de citotoxicidad celular y fagocitosis dependiente de anticuerpos así como citotoxicidad dependiente de la activación del complemento [11]. Un estudio señala que la actividad efectora ligada a anticuerpos séricos vía fagocitosis dependiente de estos, o por la vía del complemento, era menos de un tercio tras la tercera dosis en comparación con la segunda [1].

Todo ello conduciría a una disminución de la eliminación de los virus. Pero también los IgG4 podrían contribuir a enmascarar los antígenos tumorales que no serían eficazmente reconocidos lo cual interferiría con el mecanismo inmunológico. Antes de la Pandemia ya se había señalado la existencia de una relación entre la progresión de tumores y la presencia de IgG4 [11]. Por lo tanto, la mayor presencia de IgG4 podría potencialmente favorecer la aparición y progresión de tumores al interferir con las defensas inmunológicas que mantienen las células y el material indeseado bajo control.

### **IgG4 e inmunidad innata**

Pero además de favorecer la tolerancia a la proteína de pico, los niveles elevados de anticuerpos IgG4 podrían interferir con la creación y el fortalecimiento del sistema inmunológico innato. Al bloquear el reconocimiento adecuado de la proteína de pico por parte del sistema inmunológico, los IgG4 evitarían que las células inmunitarias destruyeran adecuadamente los virus y “presentaran” los fragmentos de éstos al sistema inmunológico de modo que el mismo estuviera preparado para reconocer no sólo ese patógeno concreto sino también otros. Porque en las infecciones virales, no es sólo una proteína concreta la desencadenante de la reacción del sistema inmunológico, de su “decisión” sobre si el microorganismo es inocuo (o incluso favorable) o por el contrario es un invasor extraño y potencialmente peligroso que hay que destruir. Esta descomposición en fragmentos y su presentación a las células inmunitarias permite entrenar al sistema inmunológico de forma múltiple y diferenciada desde muchos ángulos diferentes (eso explica por qué la inmunidad natural tras la primoinfección es tan poderosa).

La presentación de estos fragmentos de virus también contribuye al entrenamiento del sistema inmunológico innato inespecífico, el brazo de nuestras defensas inmunes que está “siempre activo” y que realmente elimina la mayor parte de las infecciones antes de recurrir a los anticuerpos específicos. El hecho de que los anticuerpos IgG4 puedan reducir la presentación de fragmentos de virus al sistema inmunológico y, por tanto, reducir el entrenamiento del sistema inmunológico innato, podría estar debilitando un elemento vital de nuestras defensas inmunológicas. El sistema inmunitario inespecífico es una barrera de defensa importante. Si lo debilitas, abres la puerta a muchas enfermedades, no sólo infecciones, pues también se debilita la eliminación de otros elementos como células neoplásicas.

Por lo tanto, los anticuerpos IgG4 podrían estar aminorando el “entrenamiento” adecuado de la inmunidad innata y su mantenimiento en condiciones de respuesta óptima. La razón por la que esta forma de entrenamiento es tan importante se debe a que dicha inmunidad es inespecífica, lo que significa que puede ayudar a proteger contra múltiples patógenos no directamente relacionados entre sí. La inmunidad innata está entrenada para reconocer la disposición de las moléculas de glúcidos en la superficie de los patógenos. Y estos patrones pueden ser compartidos entre diferentes patógenos. Como consecuencia, el entrenamiento de la inmunidad innata con un patógeno podría proporcionar también protección contra otros patógenos.

### **Repercusiones en el control comunitario de las infecciones epidémicas**

Pero no sólo la elevación de los IgG4 pueden afectar negativamente a la salud de los individuos sino que puede incidir negativamente en la evolución de la infección en la comunidad al favorecer la evolución del virus hacia variantes que sorteen la inmunidad específica poblacional. Algo más probable si se acompaña de un desplazamiento del lugar de fijación de los anticuerpos de zonas más decisivas (la que se fija al AC2) a otras menos dominantes, lo que podría potenciar la aparición de nuevas variantes [12]. La presencia de IgG4 recubriendo a la proteína S impide su reconocimiento adecuado pero no la “esconden” totalmente y se genera un respuesta inmunitaria deficiente hacia ciertas partes de la proteína S. Al proteger la proteína de pico del reconocimiento inmunológico adecuado, los anticuerpos IgG4 podrían dirigir inadvertidamente la evolución del virus. Ciertas partes de la proteína de pico aún podrían estar activando la respuesta del sistema inmunológico, pero esa respuesta ya no estaría dirigida contra elementos centrales de la proteína S, que es más probable que estén bloqueados por las IgG4. Sería una respuesta inmunológica deficiente. Cuando la respuesta inmune no es adecuada se crean las condiciones apropiadas para seleccionar, entre las mutaciones que espontáneamente se producen, aquellas con más posibilidades de prosperar en el entorno inmunológico existente. En consecuencia, si este fenómeno de IgG4 ocurre en una escala poblacional lo suficientemente amplia, las vacunas de ARNm podrían estar contribuyendo a una evolución viral con consecuencias futuras desconocidas. Podrían incluso, en teoría, favorecer la mutación hacia una variante viral más agresiva y mortal, frente a la que los individuos con anticuerpos IgG4 también correrían un mayor riesgo debido a su reducida protección inmunológica.

### **La IgG4 y la autoinmunidad**

Existen otros motivos que aconsejan otorgar importancia a la elevación los anticuerpos IgG4 pues éstos aumentan en los pacientes con problemas autoinmunes [13]. De hecho, se ha observado recientemente que los pacientes que tomaban inmunosupresores no producían, tras la vacunación para la Covid-19 con ARNm, esa anormal elevación de IgG4 [10]. A esto hay que añadir que en las últimas décadas se ha descrito una entidad clínica que cursa frecuentemente con aumento de IgG4 séricos [14]. Se trata de una enfermedad multiorgánica que cursa a brotes y que se asocia a los niveles altos de este tipo de anticuerpos y en la que se produce un proceso de infiltración de los órganos por linfocitos B y células plasmáticas secretoras de IgG4 [15]. Los tejidos afectados muestran la formación de masas y lesiones destructivas características, con formación de tejido conectivo que puede llevar a la disfunción de los órganos afectados y su fallo acabar con la muerte del paciente.

### **La autoinmunidad una preocupación ya señalada**

La preocupación por la autoinmunidad no es una novedad en relación con la Covid-19 y las vacunas basadas en estimular la producción de proteína S en grandes cantidades. Hace meses se ha señalado que en la proteína S podemos encontrar fragmentos que mimetizan los de diversas proteínas humanas

[16]. Eso podría explicar las complicaciones de la Covid-19 pero también efectos secundarios de las vacunas que incitan la producción masiva de la proteína S. Podrían inducirse reacciones inmunitarias cruzadas que “atacarían” a proteínas de nuestro organismo tan importantes como la trombopoyetina. Este mismo fenómeno ocurre con el receptor TLR8 que se activa ante virus RNA monocatenarios e interviene en la respuesta antiviral. La elevada activación de ese receptor se asocia a la Covid-19 grave. Los autores listan en total 16 proteínas humanas que comparten fragmentos que tienen similares propiedades de enlazarse a anticuerpos que otros de la proteína S.

Otro estudio descubrió que la glicoproteína S del SARS-CoV-2 comparte 41 determinantes inmunológicos mínimos, es decir, pentapéptidos, con 27 proteínas humanas que se relacionan con la ovogénesis, la receptividad uterina, la decidualización y la placentación. Todos los pentapéptidos compartidos que se identificaron, con excepción de cuatro, también están presentes en epítomos derivados de la glicoproteína de pico del SARS-CoV-2 que han sido validados experimentalmente como inmunorreactivos [17].

### Conclusión

La subclase de anticuerpos IgG4 presentan diferencias estructurales y funcionales con las demás inmunoglobulinas. Aparecen habitualmente tras la exposición repetida a antígenos y compiten con las demás clases de IgG bloqueando su mecanismo efector. La elevación de los IgG4 es una indicación, no la única, de que las vacunas de ARNm para la Covid-19 pueden interferir de forma negativa en la respuesta normal del sistema inmune. La tolerancia inmunitaria y la autoinmunidad son en realidad caras de la misma moneda pues no es descartable que los propios procesos de reactividad cruzada puedan contribuir a la propia elevación de IgG4. Se trataría, precisamente, de un intento de disminuir esa autoinmunoreactividad. En conclusión, los niveles crecientes de IgG4 tras la vacunación para la Covid-19 con vacunas ARNm podría ser una mala noticia y, por lo tanto, esta situación debe ser exhaustivamente estudiada en vez de ignorada aunque sólo fuera por el mismo principio precautorio que se empleó y se emplea para justificar los excesos de la gestión pandémica.

**José R. Loayssa**

**Médico de familia jubilado**

**Nota: He escrito este texto consciente de que no es un ámbito propio de mi especialidad. La razón de hacerlo es el silencio que en nuestro país se mantiene sobre la cuestión por parte de inmunólogos y virólogos entre otros. Su negativa a abordar la cuestión me llevo a “atreverme” a poner mis ideas por escrito.**

### Referencias bibliográficas

1. Pascal Irrgang et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci. Immunol.* 8, eade2798(2023). DOI: [10.1126/sciimmunol.ade2798](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ade2798)
2. Emmenegger, Marc et al. Both COVID-19 infection and vaccination induce high-affinity cross-clade responses to SARS-CoV-2 variants. *iScience*, Volume 25, Issue 8, 104766. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104766>
3. Jana Sophia Buhre et al. mRNA vaccines against SARS-CoV-2 induce comparably low long-term IgG Fc galactosylation and sialylation levels but increasing long-term IgG4 responses compared to an adenovirus-based vaccine. *Front. Immunol.*, 12 January 2023. Sec. Vaccines and Molecular Therapeutics. Volume 13 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1020844>
4. Petra Kizsel et al. Class switch towards spike protein-specific IgG4 antibodies after SARS-CoV-2 mRNA vaccination depends on prior infection history. *Sci Rep* 13, 13166 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40103-x>
5. Vladimir N. Uversky et al. IgG4 Antibodies Induced by mRNA Vaccines Generate Immune Tolerance

- to SARS-CoV-2'spike Protein by Suppressing the Immune System. *Vaccines (Basel)*. 2023 May; 11(5): 991. Doi: [10.3390/vaccines11050991](https://doi.org/10.3390/vaccines11050991)
6. Julie Boucau et al. Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection. *N Engl J Med* 2022; 387:275-277. DOI: [10.1056/NEJMc2202092](https://doi.org/10.1056/NEJMc2202092)
7. Emanuel Della-Torre et al. Serum IgG4 level predicts COVID-19 related mortality. *European Journal of Internal Medicine*, Volume 93, 107 - 109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.09.012>
8. Christophe Aucan et al. High Immunoglobulin G2 (IgG2) and Low IgG4 Levels Are Associated with Human Resistance to *Plasmodium falciparum* Malaria. *Infect Immun*. 2000 Mar; 68(3): 1252–1258. doi: [10.1128/iai.68.3.1252-1258.2000](https://doi.org/10.1128/iai.68.3.1252-1258.2000)
9. Jared Sheehan et al. Dynamics of Serum-Neutralizing Antibody Responses in Vaccinees through Multiple Doses of the BNT162b2 Vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2023 Nov; 11(11): 1720. Published online 2023 Nov 15 doi: [10.3390/vaccines11111720](https://doi.org/10.3390/vaccines11111720)
10. Kevin J. Selva et al. Preexisting immunity restricts mucosal antibody recognition of SARS-CoV-2 and Fc profiles during breakthrough infections. *JCI Insight*. 2023;8(18):e172470. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.172470>
11. Silvia Crescioli et al. IgG4 Characteristics and Functions in Cancer Immunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16: doi: [10.1007/s11882-015-0580-7](https://doi.org/10.1007/s11882-015-0580-7)
12. Dicle Yalcin et al. Longitudinal Variations in Antibody Responses against SARS-CoV-2 Spike Epitopes upon Serial Vaccinations. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr; 24(8): 7292. doi: [10.3390/ijms24087292](https://doi.org/10.3390/ijms24087292)
13. Inga Koneczny et al. IgG4 Autoantibodies in Organ-Specific Autoimmunopathies: Reviewing Class Switching, Antibody-Producing Cells, and Specific Immunotherapies. *Front. Immunol.*, 24 March 2022. Sec. B Cell Biology. Volume 13. 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.834342>
14. Wen-long Xu et al. Diagnostic performance of serum IgG4 level for IgG4-related disease: a meta-analysis. *Sci Rep* 6, 32035 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep32035>
15. Pilar Brito-Zerón et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmunity Reviews*. Volume 13, Issue 12, December 2014, Pages 1203-1210. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.013>
16. Janelle Nuñez-Castilla et al. Potential Autoimmunity Resulting from Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Spike and Human Proteins. *Viruses* 2022, 14(7), 1415; <https://doi.org/10.3390/v14071415>
17. Dotan A et al. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and the female reproductive system. *Am J Reprod Immunol*. 2021; 86:e13494. <https://doi.org/10.1111/aji.13494>