

# **Posible causa de la pandemia por coronavirus: Interferencia inmunológica entre el POLISORBATO 80 de la vacuna antigripal adyuvada y el SARS-CoV-2**

Juan F. Gastón Añaños (1), Ana Martínez Giménez (2), Elisa M<sup>a</sup> Sahún García (1).  
(1) Servicio de Farmacia. (2) Servicio de Medicina Preventiva. Hospital de Barbastro.

## RESUMEN

El objetivo de este estudio es analizar la pandemia por coronavirus desde el doble punto de vista de la Farmacoepidemiología y la Farmacovigilancia.

Partiendo de un análisis epidemiológico de las defunciones por COVID-19 en el Sector Sanitario atendido por el Hospital de Barbastro, y del estudio de la historia farmacoterapéutica de los pacientes afectados, se encontró que el fármaco más común a todos los fallecidos era **Chiromas®**. Esto llevó a plantear la hipótesis de que la vacunación antigripal de la campaña 2019-2020 pudiera estar asociada a un mayor riesgo de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años, es decir, a la sospecha de una posible yatrogenia, sospecha que se confirmó al acceder a datos de otro sector.

Se revisa la situación actual de la Farmacovigilancia de las vacunas en España, buscando una vía de comunicación de la citada sospecha que resulte ágil y dinámica. Se aprecia un aparente exceso de confianza en la seguridad de las vacunas, muy alejado del principio de prudencia.

Se plantea un posible mecanismo de acción para la hipótesis de la interferencia inmunológica con el **POLISORBATO 80** parenteral, y se confronta el grado de concordancia de los datos esperados frente a los observados, llegando a la conclusión de que la hipótesis podría resultar válida, por lo que se decide publicarla.

**Palabras clave:** COVID-19, vacuna gripe adyuvada, POLISORBATO 80, interferencia inmunológica, tormenta de citoquinas.

## **Possible cause of coronavirus pandemic: Immune interference between POLYSORBATO 80 of the adjuvanted influenza vaccine and SARS-CoV-2**

### ABSTRACT

The aim of this study is to analyze the coronavirus pandemic from the double point of view of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance.

Based on an epidemiological analysis of COVID-19 deaths in the Health Sector attended by the Hospital of Barbastro, and the study of the pharmacotherapeutic history of affected patients, it was found that the most common drug to all the deceased was Chiromas®. This led to the hypothesis that the influenza vaccination of the 2019-2020 campaign could be associated with an increased risk of deaths by COVID-19 in people over 65 years of age, that is to say, to the suspicion of a possible iatrogenesis, suspicion that was confirmed when accessing data from another sector.

The current situation of Vaccine Pharmacovigilance in Spain is reviewed, seeking a way of communication of the aforementioned suspicion that is agile and dynamic. There is an apparent overconfidence in vaccine safety far from the principle of prudence.

A possible mechanism of action is proposed for the hypothesis of immunological interference with parenteral POLYSORBATE 80, and the degree of concordance of the expected data is compared to those observed, concluding that the hypothesis could be valid, and that is why it is decided to publish it.

**Key words:** COVID-19, adjuvanted influenza vaccine, POLYSORBATE 80, immunological interference, cytokine storm.

## Introducción

El Sector Sanitario atendido por el Hospital de Barbastro ocupa geográficamente la mitad oriental de la provincia de Huesca, con una población eminentemente rural muy dispersa de 100.000 habitantes.

La Farmacovigilancia forma parte de la labor cotidiana del farmacéutico de hospital, que debe estar atento para prevenir y, en su caso, detectar y resolver posibles casos de yatrogenia en los pacientes a los que atiende.

Dentro de esa labor de Farmacovigilancia, se llevó a cabo el registro de los casos confirmados de fallecimiento por COVID-19 en el propio hospital a 30/04/2020, y el análisis de sus tratamientos previos. Posteriormente, el 05/05/2020, el estudio se amplió a todo el Sector Sanitario, con el fin de ampliar la muestra, utilizándose como fuente de datos la Historia Clínica Electrónica (HCE).

## Resultados

El primer dato relevante encontrado es el hecho de que los 20 fallecidos en el Sector eran todos mayores de 65 años. De ellos, 18 tenían registrada la administración de la vacuna y su lote por parte de Atención Primaria, y de los otros 2 no consta. Los vacunados contra la gripe representarían por tanto como mínimo el 90% del total de fallecidos.

Ese dato era superior al esperado según la tasa de vacunación en el Sector Sanitario de Barbastro, que, según el Boletín Epidemiológico Semanal de Aragón (1), había sido del 63,1% en ese segmento de edad. Según estos resultados, la vacunación antigripal no sólo no habría mejorado el pronóstico de los mayores vacunados con respecto al COVID-19, sino que lo habría empeorado.

La inconsistencia de los datos de efectividad de la vacunación antigripal en la prevención de complicaciones como la neumonía, la hospitalización y la mortalidad general en ancianos institucionalizados y con comorbilidades ya ha sido puesta de manifiesto por estudios anteriores con un número de casos mucho más elevado (2).

El dato encontrado llevó a plantear la hipótesis de que la vacunación antigripal de la campaña 2019-2020 pudiera estar asociada a un mayor riesgo de fallecimiento por COVID-19 en mayores de 65 años.

Para contrastar la hipótesis, se buscó la comparación de esos 20 fallecimientos/100.000 habitantes con otros datos del entorno, en un intento de ampliar la muestra. Se pasó a analizar los fallecidos en

el otro Sector de la provincia de Huesca, encontrando ciertas dificultades en el acceso al registro de vacunaciones en la HCE. Se accede a los datos de una residencia de ancianos que contaba a fecha 08/11/2019 con 94 internos, de los que 25 han fallecido por COVID-19, lo que revela el hallazgo de que han fallecido más personas en esa residencia de ancianos con 94 internos (25 fallecidos) que en nuestro sector sanitario de 100.000 (20 fallecidos), en una proporción 1000 veces superior.

Solventada la falta de registro en HCE, debida a un problema informático, se consigue acceso al registro manual de Atención Primaria de la vacunación en la residencia, con los siguientes resultados:

- De los 80 vacunados, han fallecido 24, el 30%.
- De los 14 no vacunados, 13 continúan con vida en la actualidad, y ha fallecido 1. Es decir, ha fallecido el 7%.
- Por tanto, la tasa de fallecimiento en los vacunados registrados cuadruplica la de los no vacunados, para una muestra ya importante de 94 individuos.

Se obtiene pues confirmación de la sospecha inicial, y se observa un componente geográfico-social-sanitario susceptible de ser investigado en más profundidad.

## Discusión

Como paso inicial para descartar una posible contaminación de la propia vacuna con el SARS-CoV-2, se solicitó al Servicio de Microbiología de nuestro centro la realización de la prueba PCR al contenido de una jeringa sobrante de la campaña, del lote administrado a más fallecidos. El resultado de la prueba fue negativo.

Posteriormente, se pasó a estudiar la composición de la vacuna adyuvada administrada a los mayores de 65 años dentro de la campaña de Salud Pública en la Comunidad de Aragón, Chiromas®, cuya ficha técnica (3) informa de los siguientes componentes:

Antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos y con adyuvante MF59C.1, de las cepas:

- Cepa similar a A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 (A/Brisbane/02/2018, IVR-190) 15 microgramos HA (hemaglutinina).
- Cepa similar a A/Kansas/14/2017 (H3N2) (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327) 15 microgramos HA (hemaglutinina).
- Cepa similar a B/Colorado/06/2017 (B/Maryland/15/2016, wild type) 15 microgramos HA (hemaglutinina).

Adyuvante: MF59C.1 es un adyuvante exclusivo: 9,75 mg de escualeno; 1,175 mg de POLISORBATO 80; 1,175 mg de sorbitol trioleato; 0,66 de citrato de sodio; 0,04 mg de ácido cítrico y agua para inyección.

El componente adyuvante es lo que diferencia a la vacuna Chiromas® de la vacuna Chiroflu® (4), que es la que se nos ha administrado a los sanitarios.

Los adyuvantes son sustancias usadas en combinación con un antígeno específico que producen una respuesta inmunitaria más robusta que el antígeno sólo (5).

El escualeno es un hidrocarburo natural hidrofóbico obtenido originalmente con propósitos comerciales a partir del aceite de hígado de tiburón, pero que es producido por todos los organismos complejos, incluidos los seres humanos, puesto que es un precursor del colesterol. No es pues un producto extraño para nuestro organismo.

Del resto de componentes del adyuvante se realizó una búsqueda bibliográfica inicial que llevó a centrar el estudio en el POLISORBATO 80, un ingrediente cosmético conocido también como TWEEN-80, Polioxietileno 20 sorbitano monooleato, Sorbimacrogol oleato 300, y con las siglas E-433. En la lista INCI (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos) se denomina POLYSORBATE – 80, según indica la ficha de información técnica de Acofarma (6).

Químicamente, el POLISORBATO 80 tiene una parte hidrofílica y otra lipofílica, lo que le permite mejorar la solubilidad en agua de moléculas hidrofóbicas como el escualeno, estabilizando las emulsiones.

La efectividad del POLISORBATO 80 como agente tensioactivo queda confirmada por la importancia de los medicamentos que lo incluyen para posibilitar la administración parenteral de macromoléculas del tamaño y complejidad de los anticuerpos monoclonales (adalimumab, infliximab, tocilizumab, secukinumab...), epoetina alfa, anakinra, amiodarona... en solución inyectable, o el acetónido de triamcinolona en suspensión.

El POLISORBATO 80 es muy bien tolerado y no es irritante para la piel y mucosas por vía tópica, pero la misma ficha de información técnica de Acofarma avisa de que "los polisorbatos se han asociado con graves efectos adversos, incluyendo la muerte, en neonatos de bajo peso a los que se administró preparados parenterales con polisorbatos".

Las advertencias respecto del POLISORBATO 80 se repiten en varias fichas técnicas, prospectos e información de prescripción de varios medicamentos que lo incluyen:

- Temsirolimus (Torisel®): La ficha técnica alerta de que no deben utilizarse bolsas y dispositivos médicos de cloruro de polivinilo (PVC) para la administración de preparados que contengan POLISORBATO 80, ya que el POLISORBATO 80 lixivia el di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del PVC (7).
- Amiodarona (Trangorex®): La ficha técnica alerta de que se han comunicado casos de hepatotoxicidad con amiodarona tras su administración intravenosa que pudieran deberse al disolvente (POLISORBATO 80) que la vehiculiza, en lugar del propio medicamento (8).
- Docetaxel (varios medicamentos): El prospecto en Estados Unidos advierte de que las reacciones infusionales a la quimioterapia sistémica con docetaxel se han atribuido al vehículo, POLISORBATO 80, y enumera las reacciones a otros medicamentos que contienen POLISORBATO 80 como contraindicación para su administración (9).
- Etopósido (Vepesid®): En modelos animales, se ha demostrado que el POLISORBATO 80 incluido como vehículo de la formulación intravenosa induce la liberación de histamina y provoca reacciones de hipersensibilidad (10).

Se estudió la ficha técnica de Chiromas®, que informa de "Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas, incluido el choque anafiláctico (en raras ocasiones), anafilaxis y angioedema".

Se buscó bibliografía sobre efectos adversos inmunológicos descritos para otras vacunas de administración parenteral que también contengan POLISORBATO 80. Se encontraron las siguientes:

- Pandemrix®: Tras la campaña de vacunación antigripal de Suecia de 2009-2010, se demostró asociación del uso de la vacuna Pandemrix® con un incremento de casos de narcolepsia, en especial en menores de 20 años portadores del alelo HLA-DQB1\*06:02, al multiplicarse en ellos por doce el riesgo de sufrir ese trastorno (11).
- Gardasil®: Entre los efectos adversos detectados para esta vacuna frente al Virus del Papiloma Humano en post-comercialización, se encuentran “Trastornos del sistema inmunológico (frecuencia no conocida): Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides” (12).
- Prevenar®: Entre los efectos adversos detectados para esta vacuna antineumocócica en post-comercialización, se encuentran: “Trastornos del sistema inmunológico: Raras: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo” (13).

Se pasó a analizar el estado actual de la Farmacovigilancia de vacunas en España, con los siguientes hallazgos relevantes:

- Las vacunas de la gripe son medicamentos cuya composición cambia cada año, pero extrañamente no llevan triángulo negro de seguimiento adicional.
- La vacuna antigripal tiene consideración de medicamento de receta, pero en la campaña de vacunación ni hay prescripción médica, ni se emiten recetas individualizadas por paciente, ni las vacunas son dispensadas en farmacia. **La vacuna se administra “por protocolo”.**
- Con frecuencia, las vacunas se sirven en palets desde el laboratorio farmacéutico a los centros de administración, sin controles farmacéuticos básicos ni de albaranes ni de lotes distribuidos.
- El documento sobre el Plan de Farmacovigilancia de las Vacunas Pandémicas de la AEMPS es de fecha 14 de octubre de 2009 (14), es decir nada menos que anterior a la fecha en que se demostró la asociación del uso de la vacuna antigripal Pandemrix® con un incremento de riesgo de narcolepsia de 4 a 9 veces superior en niños y adolescentes vacunados con respecto a los no vacunados (15).

Esto parece indicar que hay en nuestro entorno sanitario una confianza generalizada sobre la seguridad de las vacunas, y en concreto de la antigripal. Ante esta situación, se opta por notificar directamente cada uno de los citados fallecimientos acaecidos dentro del Hospital como sospecha de posible ALVa (acontecimiento adverso ligado a la vacunación) al Centro de Farmacovigilancia de Aragón.

## **Conclusiones**

Si bien la notificación de sospecha de posible efecto adverso de un medicamento no obliga al declarante a plantear un mecanismo de acción para la misma, la experiencia hospitalaria y la

documentación consultada nos permiten proponer un hipotético mecanismo para la posible interferencia inmunológica, que requiere de la concurrencia de 3 elementos:

- Exposición previa del sujeto a la administración de POLISORBATO 80 por vía parenteral, ya sea a través de la vacuna adyuvada o de otros fármacos parenterales que lo contengan.
- Estado inmunológico del sujeto no óptimo: avanzada edad, patologías autoinmunes concomitantes, tratamientos inmunosupresores...
- Contagio posterior con una cepa del coronavirus SARS-CoV-2.

Es decir, por sí mismos, ni el polisorbato ni el coronavirus serían capaces de desencadenar la reacción de hipersensibilidad. La posible interferencia entre la inmunidad adquirida contra el POLISORBATO 80 y la infección por coronavirus se produciría en el momento de la replicación viral en el interior de las células infectadas, y en sujetos con estado inmunológico no 100% eficiente.

Pero debe entrar en juego otra variable: Los resultados contradictorios de las pruebas PCR obtenidos para pacientes de nuestro centro, con resultados alternativos (+) y (-), parecen sugerir la idea de que podrían coexistir al menos dos cepas del SARS-CoV-2, una daría la PCR positiva y la otra la daría negativa. Durante el proceso de replicación en la célula infectada, podría producirse una mutación que daría lugar a coronavirus de la otra cepa.

La cepa (+) del coronavirus, al replicarse en una célula de la mucosa pulmonar o del epitelio vascular, haría que ésta expresase en su superficie algún antígeno similar al polisorbato, y sería la responsable de la interferencia inmunológica, al confundir a un sistema inmunitario no 100% eficiente, haciéndole utilizar la inmunidad adquirida contra el polisorbato contra las células en las que se está replicando esa cepa (+), atacándolas y destruyéndolas considerándolas células extrañas.

La doble cepa explicaría el hecho de que haya ciertos individuos con un sistema inmunitario no 100% eficiente y a los que en noviembre-diciembre de 2019 se les administró POLISORBATO 80 por vía parenteral como parte de la vacuna adyuvada, que sólo sufran el síndrome infeccioso inicial de carácter leve debido al SARS-CoV-2, y serían aquellos infectados por la cepa (-) que generarían anticuerpos contra ella y la vencerían.

En cambio, en aquellos otros infectados por la cepa (+), o bien en aquellos en que la cepa (-) mutase en el proceso de replicación a la cepa (+), podría tener lugar la interferencia inmunológica descrita, desencadenándose una reacción de hipersensibilidad grave, el proceso inflamatorio conocido como “tormenta de citoquinas” (16), que es la que en definitiva provocaría el fallecimiento.

Las complicaciones clínicas de este proceso pueden manifestarse como un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), coagulación vascular diseminada, pancreatitis aguda (17)..., según las células en las que se hallen replicándose los coronavirus, que son atacadas por la reacción autoinmune del paciente, con las gravísimas consecuencias conocidas.

La hipótesis explicaría hechos observados en la pandemia, tales como los siguientes:

- Diferencias geográficas en cuanto a casos de COVID-19 a nivel mundial, focalizándose en el hemisferio norte (Europa, Estados Unidos, Méjico...), donde se llevó a cabo la vacunación antigripal previa al invierno, mientras en el hemisferio sur era otoño (18).

- Aparición tardía del COVID-19 en Brasil, donde la campaña de vacunación antigripal se inició el 23 de marzo de 2020 (19), y ha venido seguida de un incremento exponencial del número de afectados (20).
- Diferencias geográficas en cuanto a casos de COVID-19 a nivel europeo, donde existen tasas de vacunación antigripal en mayores de 65 años muy bajas en países de Europa del Este, tales como Estonia, que no alcanza ni el 5%, frente a España, Reino Unido, Francia o Italia, con tasas del 50-60% (21). También existen diferencias en cuanto al acceso a las vacunas. Así, en Estonia, la vacuna antigripal es de pago (22).
- Diferencias geográficas y sociales a nivel nacional, con mayores tasas en residencias y zonas rurales envejecidas, donde la tasa de vacunación es más elevada que en residentes en el domicilio propio y zonas urbanas. Aragón sería un caso emblemático de afectación rural y de residencias, con una casuística superior a la que por su escasa densidad de población le correspondería (23), (24).

Consideramos que ante la gravedad de la pandemia, que ya se ha cobrado más de 400.000 vidas a nivel mundial, la publicación de nuestro estudio podría abrir la puerta a estudios más profundos sobre la hipótesis de la interferencia inmunológica que, en caso de no rebatirla sino confirmarla, pudieran servir como base teórica para **cambiar radicalmente la estrategia** seguida hasta ahora por las distintas administraciones sanitarias.

## Bibliografía

1. Boletín Epidemiológico Semanal de Aragón. Información de Salud Pública para profesionales sanitarios. ISSN 1988-8406. Semana 05/2020 (27/01/2020 al 02/02/2020). Disponible en: [https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/BEsA\\_202005.pdf](https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/BEsA_202005.pdf)
2. Barbara Michiels, Frans Govaerts, Roy Remmen, Etienne Vermeire, Samuel Coenen. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. (2011). Vaccine. 29. 9159-70. 10.1016/j.vaccine.2011.08.008.
3. Ficha Técnica Chiromas®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63566/FT\\_63566.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63566/FT_63566.pdf)
4. Ficha Técnica Chiroflu®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62792/FT\\_62792.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62792/FT_62792.pdf)
5. Rebecca Helson. Adyuvantes: introducción. Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI). Disponible en: <http://inmunologia.eu/vacunas-y-terapias/adyuvantes-introduccion>
6. Fichas de Información Técnica Acofarma: TWEEN. Disponible en: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/TWEEN80.pdf>
7. Ficha Técnica Torisel®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07424001/FT\\_07424001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07424001/FT_07424001.pdf)
8. Ficha Técnica Trangorex®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54723/54723\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54723/54723_ft.pdf)
9. [https://www.uptodate.com/contents/docetaxel-drug-information?search=polysorbate+80&topicRef=2835&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/docetaxel-drug-information?search=polysorbate+80&topicRef=2835&source=see_link)
10. <https://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy/abstract/94>
11. Ficha Técnica de Pandemrix® (medicamento anulado) con su composición, que incluía el Polisorbato 80. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pandemrix-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pandemrix-epar-product-information_es.pdf)

12. Ficha Técnica de Gardasil®. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/FT\\_1151007002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/FT_1151007002.pdf)
13. Ficha Técnica de Prevenar®. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/09590002/FT\\_09590002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/09590002/FT_09590002.pdf)
14. Plan de Farmacovigilancia de Vacunas Pandémicas de la AEMPS. Disponible en:  
[https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/planVacunasPandemicas\\_gripeA\\_H1N1.pdf](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.pdf)
15. Nota Informativa de la AEMPS sobre la vacuna antigripal Pandemrix® y narcolepsia. Disponible en:  
[https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_05-2011.pdf](https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_05-2011.pdf)
16. Información sobre COVID-19. Sociedad Española de Inmunología. Disponible en:  
<https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1521.pdf>
17. Aloysius MM, Thatti A, Gupta A, Sharma N, Bansal P, Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis [published online ahead of print, 2020 May 8]. Pancreatology. 2020;S1424-3903(20)30154-X. doi:10.1016/j.pan.2020.05.003. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207100/pdf/main.pdf>
18. RTVE. Mapa mundial del coronavirus. Disponible en:  
<https://www.rtve.es/noticias/20200614/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
19. Infobae: <https://www.infobae.com/america/america-latina/2020/02/28/brasil-adelanto-su-campana-de-vacunacion-contra-la-gripe-por-el-coronavirus/>
20. Infobae: <https://www.infobae.com/america/america-latina/2020/06/10/brasil-reporto-1300-nuevas-muertes-por-coronavirus-y-el-total-roza-las-40000/>
21. <https://elordenmundial.com/mapas/vacunacion-gripe-en-europa/>
22. <https://www.vaktsineeri.ee/et/taiskasvanutele-vaktsineermine>
23. <https://www.heraldo.es/noticias/aragon/2020/06/11/aragon-coronavirus-un-total-de-19-residencias-mantienen-casos-de-la-covid-19-en-aragon-1379967.html>
24. Boletín Epidemiológico Semanal de Aragón. Información de Salud Pública para profesionales sanitarios. ISSN 1988-8406. Semana 23/2020 (01/06/2020 al 07/06/2020). Disponible en:  
<https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/BOLETIN+ARAGON+232020.pdf/dd19a8fb-e356-036c-9783-086957d6d3bf?t=1591876677118>