



I-CARESM

TRATAMIENTO GRIPE Y VSR

**Una guía para el diagnóstico
y manejo de la infección por
influenza y del Virus Sincitial
Respiratorio (VSR) en adultos**

Febrero 2023

Actualización:

- Se agregó Minociclina

FLCCC[®]
A L L I A N C E

Tabla de Contenido

Resumen de las terapias sugeridas.....	3
Descargo de responsabilidad	4
Resumen de I-CARE: tratamiento contra la gripe y el VSR	4
Acerca de la influenza	4
Acerca del Virus Sincitial Respiratorio (VSR).....	5
Tratamiento de COVID-19, Gripe (Influenza) y VSR.....	5
• Irrigación/Aerosol Nasal;	5
• Enjuague bucal;.....	6
• Baya del saúco (Elderberry);	6
• Vitamina C;.....	8
• Nitazoxanida;	8
• Minociclina;	9
• Ivermectina;	9
• Zinc.....	9
• N-acetilcisteina (NAC)	9
• Luz solar y fotobiomodulación (PBM);.....	9
• Melatonina.....	10
• Tratamientos sintomáticos	10
• Infección por COVID-19 documentada	10
No recomendado	12
• Tamiflu	12
• Antibioticos	13
Referencias.....	14

Resumen de las terapias sugeridas

(En orden de prioridad, no se requieren todos)
Spray nasal; 2-3 veces al día
Enjuague bucal; 2-3 veces al día
Baya del saúco (Elderberry); 4 veces al día, según las pautas de dosificación del fabricante
Vitamina C; 500-1000 mg, 4 veces al día
Nitazoxanida; 500 mg, 2 veces al día
Minociclina; Dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg dos veces al día durante 1 semana
Ivermectina; 0,4 mg/kg por día durante 5 días
Zinc; 50-90 mg por día
N-acetilcisteína (NAC); 600-1200 mg por vía oral, 2 veces al día
Luz solar y fotobiomodulación (PBM); 30 minutos al día
Melatonina; 5-10 mg por noche
Tratamientos sintomáticos

Descargo de responsabilidad

La información de este documento es nuestro enfoque recomendado para el tratamiento de las infecciones por gripe (influenza) y virus sincitial respiratorio (VSR) en adultos. Los pacientes siempre deben consultar con su proveedor antes de comenzar cualquier tratamiento médico, ya que es posible que este protocolo deba personalizarse según la edad, la demografía y las comorbilidades del paciente. Como este es un tema muy dinámico, actualizaremos estas pautas a medida que surja nueva información. Asegúrese de estar utilizando la última versión de este protocolo..

Resumen de I-CARE: tratamiento contra la gripe y el VSR

En pacientes adultos, COVID-19 (variante Omicron), influenza y RSV se presentan con síntomas y hallazgos físicos similares. Por lo tanto, puede ser difícil distinguir entre estas infecciones (particularmente COVID-19 e influenza) basándose únicamente en la presentación clínica.

Sugeriríamos este protocolo de tratamiento en aquellos con diagnóstico de Virus Sincitial Respiratorio (VSR); sin embargo, en pacientes de bajo riesgo con VSR leve, sugerimos omitir la nitazoxanida/ivermectina. Este protocolo también debe usarse en pacientes con una enfermedad similar a la gripe no diagnosticada, es decir, aquellos que no se han hecho la prueba o aquellos cuyas pruebas son negativas.

Acerca de la influenza

La influenza característicamente comienza con la aparición abrupta de fiebre, tos no productiva y mialgia. [1] Otros síntomas incluyen malestar general, dolor de garganta, náuseas, congestión nasal y dolor de cabeza. Los síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea generalmente no son parte de la influenza en adultos.

Los adultos mayores (≥ 65 años) y los pacientes inmunodeprimidos tienen más probabilidades de presentar signos y síntomas sutiles; pueden presentarse sin fiebre y con síntomas sistémicos más leves que otros pacientes; sin embargo, los adultos mayores presentan una mayor frecuencia de alteración del estado mental. [1]

Para evaluar la influenza, se prefieren los ensayos convencionales de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), si están disponibles; estas son las pruebas más sensibles y específicas para el diagnóstico de la infección por el virus de la influenza. Una prueba de diagnóstico alternativa para la influenza es un ensayo de detección de antígenos. Estos ensayos tienen una sensibilidad de baja a moderada pero una alta especificidad.

Acerca del Virus Sincitial Respiratorio (VSR)

RSV es un virus de ARN de sentido negativo que es altamente infeccioso, con un R0 de 8-15. Aunque prácticamente todos los individuos han sido infectados con VSR a los dos años de edad, la infección previa con VSR no parece proteger contra la reinfección, incluso en pacientes con títulos altos de anticuerpos específicos. La inmunidad mediada por células (CMI) puede desempeñar un papel importante en la eliminación del virus. [2]

La patogénesis del RSV está asociada con la polarización Th2 de la respuesta inmune en los pulmones. [3] Una vacuna RSV inactivada con formaldehído administrada a niños pequeños en 1996 se asoció con una tasa de hospitalización del 80 % después de la infección por VSR, en comparación con el 5 % en los controles. [3-6] Se postuló que una respuesta inmunitaria aberrante mediada por Th2 después de la vacunación explica este resultado. [3;4] Además, los anticuerpos no neutralizantes contra el VSR en personas seronegativas pueden haber preparado a los pacientes para desarrollar esta respuesta inmunitaria aberrante. [3]

Durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), las medidas de mitigación (cuarentenas, distanciamiento físico, cierre de escuelas) se asociaron con reducciones marcadas en las infecciones respiratorias no relacionadas con COVID-19 en niños, incluido el VSR. [7] 2022 ha visto un aumento dramático en el número de pacientes hospitalizados con VSR. Esto puede estar relacionado con una mayor tasa de ataque después de las cuarentenas, así como con una respuesta Th2 más sólida. La exposición previa al SARS-CoV-2 puede estar asociada con una respuesta Th2 predominante. [8;9]

Las manifestaciones clínicas del VSR varían según la edad del paciente, el estado de salud y si la infección es primaria o secundaria. [2] El VSR es una causa importante de muerte en bebés y niños pequeños. Los adultos sanos se infectan repetidamente con VSR a lo largo de su vida y, por lo general, tienen síntomas restringidos al tracto respiratorio superior. Los signos incluyen tos, coriza, rinorrea y conjuntivitis. En comparación con otros virus respiratorios, es más probable que el RSV cause afectación de los senos nasales y los oídos con fiebre menos prominente. [2] El VSR es una causa importante y a menudo no reconocida de infección de las vías respiratorias bajas en adultos mayores y adultos inmunocomprometidos.

El diagnóstico de RSV se basa en una prueba de PCR, así como en pruebas rápidas de antígenos. En adultos, las pruebas de antígeno tienen una alta especificidad, sin embargo, son menos sensibles que los ensayos basados en PCR.

Tratamiento de COVID-19, Gripe (Influenza) y VSR

(En orden de prioridad, no se requieren todos)

- **Irrigación/Aerosol Nasal;** 2-3 veces al día.

La influenza, el SARS-CoV-2 y casi todos los virus respiratorios se replican principalmente en la nasofaringe. Un aerosol nasal de povidona yodada al 1 % y un aerosol nasal con

carragenina lota son inhibidores potentes del SARS-CoV-2 y el virus de la influenza, y alteran drásticamente el curso de las infecciones con estos virus. [10-16] El spray debe administrarse 2-3 veces al día. Las irrigaciones nasales con agua salina y electrolizada neutra también pueden ser beneficiosas. [17;18]

- **Enjuague bucal;** 2-3 veces al día.

Se ha demostrado en múltiples estudios de investigación que los enjuagues bucales antisépticos-antimicrobianos inhiben la replicación de múltiples virus respiratorios, incluidos el SARS-COV-2, la influenza, el virus respiratorio sincitial, etc. Sugerimos usar un enjuague bucal/hacer gárgaras además de un aerosol nasal. Recomendamos productos que contengan clorhexidina, povidona yodada, cloruro de cetilpiridinio o la combinación de eucalipto, mentol y timol (Listerine™). Haga gárgaras con estas soluciones 2-3 veces al día.

- **Baya del saúco (Elderberry);** 4 veces al día, según las pautas de dosificación de los fabricantes.

La baya del saúco negro (*Sambucus nigra*) se ha utilizado tradicionalmente para tratar los síntomas del resfriado y la gripe. Las bayas de saúco contienen una gran variedad de flavonas, isoflavonas, flavanoles, antocianinas, ácidos fenólicos, lectinas y muchas vitaminas. Los productos químicos activos incluyen antocianinas, principalmente cianidina 3-glucósido (C3G) y cianidina 3-sambubiosido, que han demostrado tener propiedades antivirales, antibacterianas, antidiabéticas, antitumorales, antioxidantes, antidepresivas y estimulantes del sistema inmunológico. [19;20] La ingestión oral de saúco produce niveles detectables de estas antocianinas en el plasma sanguíneo. Las propiedades antivirales incluyen actividad contra coronavirus y virus de influenza. [19;20] Se ha demostrado que los compuestos activos se unen a los viriones H1N1, bloqueando la entrada o el reconocimiento de la célula huésped. [21;22]

Además, la cianidina 3-sambubiosido de la baya del saúco se une a la neuraminidasa de la influenza bloqueando el sitio activo de la enzima. [23] Torabian et al demostraron que el jugo de bayas de saúco tenía efectos directos al bloquear las glicoproteínas virales de influenza, así como efectos indirectos al aumentar la expresión de IL-6, IL-8 y TNF. [24]

Se ha demostrado que las bayas de saúco son altamente efectivas y seguras en el tratamiento de la influenza. [22;25] Un metanálisis reciente demostró que se encontró que la suplementación con bayas de saúco reduce sustancialmente los síntomas de las vías respiratorias superiores en pacientes con influenza. [26] Además, se ha demostrado que la suplementación con bayas de saúco reduce la duración y la gravedad de los síntomas en pacientes con “resfriado común”. [27] Por lo tanto, recomendamos el uso de jarabes o suplementos de saúco en pacientes con infecciones virales del tracto respiratorio superior. Una combinación triple que contiene bayas de saúco, vitamina C y zinc puede ser un enfoque conveniente.

Algunos autores han sugerido que las bayas de saúco deben usarse con precaución en pacientes con enfermedades autoinmunes, así como en pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores, ya que se cree que este nutraceutico “activa el sistema inmunológico”. [28] Sin embargo, los efectos de la cianidina-3-glucósido (el compuesto bioactivo de las bayas de saúco) en el sistema inmunológico son complejos con propiedades antiinflamatorias, antialérgicas e inmunomoduladoras. En un modelo de línea celular intestinal humana, Serra et al demostraron que la cianidina-3-glucósido (C3G) fue eficaz para inhibir la liberación de mediadores proinflamatorios inducidos por citoquinas. [29] En un modelo de artritis reumatoide murina, C3G redujo las concentraciones de la citoquina inflamatoria IL-6 e IFN- γ y aumentó los niveles de la citoquina antiinflamatoria IL-10 en la sangre periférica y el líquido sinovial. [30] Pyo et al demostraron que C3G suprimió la IL-4 y la IL-13 producidas por las células Th2 activadas. [31]

Como se discutió anteriormente, el cambio preferencial a una respuesta Th1 puede ser particularmente importante para limitar la gravedad de la infección por VSR y las bayas de saúco pueden ser una modalidad de tratamiento valiosa en pacientes con diátesis alérgica.

Si bien los datos son algo contradictorios, la preponderancia de la evidencia sugiere que las bayas de saúco tienen propiedades antiinflamatorias; esto sugiere que este nutraceutico probablemente sea seguro en pacientes con enfermedades autoinmunes cuando se usa durante 2 semanas o menos. Sin embargo, tales pacientes necesitan monitorear sus síntomas de cerca.

Cabe señalar que C3G interactúa con el microbioma intestinal y el sistema inmunitario de la mucosa intestinal para mantener la salud intestinal. [32]

No se ha informado que las bayas de saúco tengan interacciones entre medicamentos y alimentos. [33] Las bayas de saúco no contienen fitoquímicos que aumenten el riesgo de aborto espontáneo, causen defectos de nacimiento, cambien la función hormonal o reduzcan el suministro de leche materna. Sin embargo, faltan estudios en animales y humanos y, por lo tanto, no hay datos suficientes para recomendar este nutraceutico durante el embarazo o la lactancia. [28]

Los adultos han utilizado con mayor frecuencia extractos de frutos de saúco en dosis de hasta 1200 mg al día por vía oral durante 2 semanas. La baya del saúco está disponible en muchos tipos diferentes de productos, incluidos jarabes, tabletas, gomitas y enjuagues bucales. Los suplementos, las gomitas y el jarabe de saúco se pueden obtener en su farmacia local (p. ej., NatureMade Elderberry with Vitamin C and Zinc) o de los siguientes proveedores/fabricantes (<https://thepowerofelderberries.com/>, <https://www.NorthernElderberry.com>, <https://www.puritan.com/>, <https://www.amazon.com/>, <https://gobblemountain.com/>).

Recomendamos que las bayas de saúco se tomen cuatro veces al día según las pautas de dosificación del fabricante.

No consuma bayas de saúco verdes, inmaduras y sin cocer. Contienen toxinas y pueden ser venenosas.

- **Vitamina C;** 500-1000 mg, 4 veces al día.

La vitamina C tiene importantes propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y potenciadoras del sistema inmunitario, incluida una mayor síntesis de interferones de tipo I. [34-39] La vitamina C aumenta los interferones y la respuesta antiviral innata mediada por las vías de transducción de señales mediadas por RIG-I. [40] Hace tiempo que se reconocen los efectos de la vitamina C en el curso de las infecciones de las vías respiratorias superiores. [41]

Recomendamos una dosis de 500-1000 mg cuatro veces al día. La lesión por oxidantes juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad pulmonar por VSR; [42] por lo tanto, una combinación de antioxidantes que incluyen vitamina C, NAC y melatonina puede desempeñar un papel importante en la mejora de esta enfermedad.

- **Nitazoxanida;** 500 mg, 2 veces al día.

La nitazoxanida (NTZ) es un fármaco antiparasitario oral que tiene actividad contra muchos protozoos y helmintos y, al igual que la ivermectina, ha demostrado tener efectos antivirales, antiinflamatorios e inmunomoduladores. [14;15] La NTZ tiene una actividad antiviral de amplio espectro que incluye el virus de la influenza, el virus respiratorio sincitial (VSR) y el SARS-CoV-2 [15-18] La nitazoxanida parece ser muy eficaz contra la influenza. NTZ inhibe la replicación de una amplia gama de virus de la influenza, incluidas las cepas resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa, bloqueando la maduración de la hemaglutinina viral en el nivel postraduccional. [19]

El Grupo de Estudio Clínico de Influenza de Nitazoxanida de EE. UU. asignó al azar a 622 pacientes por al menos un síntoma respiratorio y un síntoma constitucional de influenza dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas para recibir nitazoxanida 600 mg, nitazoxanida 300 mg o placebo dos veces al día durante 5 días. [20] La mediana de duración de los síntomas para los participantes que recibieron placebo fue de 116.7 h (95 % IC 108.1–122.1) en comparación con 95.5 h (84.0–108.0; $p=0.0084$) para los que recibieron 600 mg de nitazoxanida y 109.1 h (96.1–129.5, $p = 0.52$) para los que recibieron 300 mg de nitazoxanida (diferencia media de 21,2 h para el grupo de 600 mg). Los eventos adversos fueron similares entre los tres grupos. Es interesante notar que la duración de los síntomas fue significativamente más corta en el grupo de NTZ que tuvo un cultivo viral negativo.

Cabe señalar que mientras NTZ es relativamente barato en la mayoría de los países (aprox. \$0.31 por tableta), el principal distribuidor en los Estados Unidos (Alinia™) cobra precios

exorbitantes (> \$500 por 6 tabletas). Por lo tanto, sugerimos que las tabletas se soliciten en una farmacia de compuestos en los EE. UU. o en una farmacia confiable en el extranjero.

- **Minociclina;** Dosis de carga de 200 mg, luego 100 mg dos veces al día durante 1 semana; La minociclina tiene propiedades anticancerígenas, antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas (previene un tipo de muerte celular). Además, los estudios *in vitro* han demostrado que la minociclina tiene actividad antiviral contra el virus de la influenza y la infección por RSV. [43;44]
- **Ivermectina;** 0,4 mg/kg por día durante 5 días; Los estudios *in vitro* (tubo de ensayo) sugieren que la ivermectina tiene una amplia actividad antiviral contra los virus de ARN, incluido el virus de la influenza. [45-47] Es probable que la ivermectina tenga eficacia clínica en pacientes con influenza. Sin embargo, no hay datos clínicos (publicados) sobre el uso de ivermectina en el tratamiento de la gripe. Por lo tanto, recomendamos la ivermectina como parte de un régimen de múltiples medicamentos cuando no se dispone de nitazoxanida. Sugerimos una dosis de 0,4 mg kg por día durante 5 días. La ivermectina se toma mejor con una comida. Este medicamento debe evitarse durante el embarazo y en pacientes que toman inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y Prograf).
- **Zinc;** 50-90 mg por día. El zinc es esencial para la inmunidad innata y adaptativa, y la deficiencia de zinc es un factor de riesgo importante para la influenza. [48-50] Debido a la unión competitiva con el mismo transportador intestinal, se deben evitar las dosis altas prolongadas de zinc (> 50 mg por día), ya que esto se asocia con la deficiencia de cobre. [51]

Los suplementos comerciales de zinc contienen de 7 a 80 mg de zinc elemental y comúnmente se formulan como óxido de zinc o sales con acetato, gluconato y sulfato. [48-50]

- **N-acetilcisteína (NAC);** 600-1200 mg por vía oral, 2 veces al día NAC es el precursor del glutatión reducido. NAC penetra en las células donde se desacetila para producir L-cisteína, lo que promueve la síntesis de glutatión (GSH). [52] La NAC tiene una amplia variedad de mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores, y ha demostrado beneficios tanto en modelos experimentales como en pacientes con infecciones por COVID-19, influenza y RSV. [52-61] Se sugiere una dosis de 600-1200 mg por vía oral dos veces al día.
- **Luz solar y fotobiomodulación (PBM);** 30 minutos al día. PBM se conoce en la literatura como terapia de luz de bajo nivel, terapia de luz roja y terapia de luz infrarroja cercana (NIR). Nuestros antepasados vagaron por la tierra y estuvieron expuestos a la luz del sol todos los días, probablemente con beneficios para la salud profundamente importantes. [62] El resplandor espectral de la radiación solar se

extiende desde 10 nm hasta aproximadamente 3000 nm, es decir, el espectro de ultravioleta (10 -400 nm), visible (400-700 nm con luz roja 600-700 nm), radiación infrarroja cercana (750-1500 nm (NIR-A)) y radiación infrarroja media (1500-3000 nm (NIR-B)).

La luz del sol tiene grandes poderes terapéuticos. De hecho, durante la pandemia de influenza de 1918, el “tratamiento de la influenza al aire libre” pareció ser el tratamiento más efectivo para pacientes gravemente enfermos, reduciendo la mortalidad hospitalaria del 40 % a alrededor del 10 %. [63] El Cirujano General de Massachusetts informó que “mucho aire y luz solar” era muy eficaz para el tratamiento de la neumonía por influenza. Informó que “se administró muy poca medicina después de que se demostró el valor de mucho aire y sol”. Además, comentó: “del desánimo, el personal médico se entusiasmó y los pacientes fueron tratados con la confianza de que por fin se había encontrado algo que daría buenos resultados”.

Además de la radiación UV que estimula la síntesis de vitamina D, la radiación roja y NIR-A tienen un efecto profundo en la fisiología humana, actuando notablemente como estimulante mitocondrial y aumentando la producción de ATP. [64] Además, la luz IR modula profundamente las vías inflamatorias y los genes inflamatorios. [64;65]

Con base en estos datos, sugerimos que los pacientes se expongan a unos 30 minutos de luz solar al mediodía. Cuando esto no es factible ni práctico, los pacientes pueden exponerse a la radiación roja y NIR emitida por paneles LED o lámparas incandescentes.

- **Melatonina;** 5-10 mg todas las noches
La melatonina es un potente antioxidante con importantes efectos antiinflamatorios. Sugerimos una dosis de 5-10 mg por la noche. [66-72] Se prefieren las preparaciones de liberación lenta o prolongada, ya que esto minimiza el riesgo de pesadillas. Si 10 mg no se tolera bien, reduzca la dosis a 5 mg y aumente lentamente según lo tolere.
- **Tratamientos sintomáticos.**
En pacientes muy sintomáticos, se sugieren preparaciones para la “gripe” de venta libre con paracetamol, antihistamínicos y un descongestionante.
- **Infección por COVID-19 documentada** [Consulte I-CARE: Protocolo de tratamiento temprano de COVID para obtener más información](#)
En pacientes con infección comprobada por COVID-19 (PCR o prueba de antígeno positiva), sugerimos la combinación de ivermectina e hidroxiclороquina en lugar de nitazoxanida. Sin embargo, dado que la nitazoxanida ha demostrado eficacia clínica en pacientes con COVID-19, este fármaco es una alternativa razonable a la combinación de ivermectina e hidroxiclороquina. [73;74]

- a. **Ivermectina:** 0,4 a 0,6 mg/kg: una dosis al día durante al menos 5 días o hasta que desaparezcan los síntomas. Si los síntomas persisten por más de 7 días, consulte a un proveedor de atención médica.
- b. **Hidroxicloroquina (HCQ):** 200 mg dos veces al día durante 5 a 10 días. Mejor tomado con zinc. HCQ puede tomarse en lugar de, o junto con, ivermectina. Si bien la ivermectina debe evitarse durante el embarazo, la FDA considera que la HCQ es segura durante el embarazo.
- c. **Oxímetro de pulso casero.** Se recomienda la monitorización de la saturación de oxígeno en pacientes sintomáticos, debido a la hipoxia asintomática. Tome varias lecturas a lo largo del día y considere cualquier tendencia a la baja como siniestra. Una desaturación inicial o ambulatoria por debajo del 94 % debe impulsar la consulta con un proveedor primario o de telesalud, o una evaluación en una sala de emergencias.

Tabla 1. Cómo calcular la dosis de Ivermectina

Tenga en cuenta que la ivermectina está disponible en diferentes concentraciones (p. ej., 3, 6 o 12 mg) y formas de administración (tabletas, cápsulas, gotas, etc.) según el país (consulte la información del paquete). Las tabletas se pueden dividir a la mitad para una dosificación más precisa

¿Cuánto peso?		¿Qué dosis dice el protocolo?			
En libras	En kilos	0,2 mg/kg	0,3 mg/kg	0,4 mg/kg	0,6 mg/kg
70–90	32–41	6-8 mg	10-12 mg	13-16 mg	19-25 mg
91–110	41–50	8-10 mg	12-15 mg	17-20 mg	25-30 mg
111–130	50–59	10-12 mg	15-18 mg	20-24 mg	30-35 mg
131–150	60–68	12-14 mg	18-20 mg	24-27 mg	36-41 mg
151–170	69–77	14-15 mg	21-23 mg	27-31 mg	41-46 mg
171–190	78–86	16-17 mg	23-26 mg	31-34 mg	47-52 mg
191–210	87–95	17-19 mg	26-29 mg	35-38 mg	52-57 mg
211–230	96–105	19-21 mg	29-31 mg	38-42 mg	58-63 mg
231–250	105–114	21-23 mg	32-34 mg	42-46 mg	63-68 mg
251–270	114–123	23-25 mg	34-37 mg	46-49 mg	68-74 mg
271–290	123–132	25-26 mg	37-40 mg	49-53 mg	74-79 mg
291–310	132–141	26-28 mg	40-42 mg	53-56 mg	79-85 mg

No recomendado

- **Tamiflu**

La saga de Tamiflu resumida a continuación destaca el fraude, el engaño y el abuso perpetrados por Big Pharma y las agencias federales (por ejemplo, FDA) con las que conspiran.

Desde el primer susto pandémico de este siglo (influenza aviar H5N1 en 2004), los gobiernos han estado almacenando los inhibidores de la neuraminidasa zanamivir (Relenza) y especialmente oseltamivir (Tamiflu) en grandes cantidades. [75] El Reino Unido, los Estados Unidos y muchos otros países tienen suficientes existencias de estos antivirales para ofrecer cursos de tratamiento a una cuarta parte de su población. La mayoría de los estados europeos tienen oseltamivir como una característica central de su respuesta, según sus planes de respuesta pandémica publicados.

La recomendación de usar oseltamivir se basó en un análisis combinado realizado en 2003 por Laurent Kaiser y colegas, que a su vez se basó en 10 ensayos controlados aleatorios, de los cuales solo dos se habían publicado. [76] La mayoría de los datos que respaldan la afirmación del oseltamivir de reducir las complicaciones del tracto respiratorio inferior nunca habían visto la luz del día (otro ejemplo de Big Pharma jugando el libro de desinformación fraudulento). [77] El British Medical Journal y los revisores de Cochrane se pusieron en contacto con los autores del artículo de 2003, pero les dijeron que no tenían los datos de los ocho estudios que faltaban. [75] El equipo Cochrane luego fue a la fuente, el fabricante, Roche. La empresa se negó a divulgar los datos a menos que los revisores firmaran un acuerdo de confidencialidad con una cláusula de secreto. [75] Los revisores no estaban preparados para hacerlo, ya que podría impedirles informar sobre sus hallazgos. Así comenzó una campaña de presión pública que duró cuatro años.

Una solicitud de libertad de información liberó 20.000 páginas de datos incompletos de oseltamivir de la Agencia Europea de Medicamentos en 2011. Más tarde, en 2011, Roche finalmente cedió y publicó 77 informes de estudios clínicos completos de ensayos de oseltamivir. Es importante destacar que ninguno de los ensayos fue independiente del fabricante del fármaco; además, todos estaban en contra del placebo en lugar de en contra de los medicamentos estándar para aliviar los síntomas, como el paracetamol. [78] Además, muchos de los estudios publicados fueron escritos por fantasmas y, en muchos casos, fue imposible determinar quién llevó a cabo la investigación. [78;79]

Una revisión de Cochrane en 2014 que utilizó los datos recién publicados no encontró evidencia suficiente para respaldar las afirmaciones de que el oseltamivir redujo las complicaciones del tracto respiratorio inferior o impidió la transmisión viral. [80;81] No hubo reducción significativa en el riesgo de neumonía, bronquitis, otitis media, sinusitis o

cualquier complicación clasificada como grave y no hubo reducción en el riesgo de hospitalización. Los revisores también plantearon nuevas preguntas sobre el perfil de daños del medicamento, afirmando que *"el uso de oseltamivir aumenta el riesgo de efectos adversos, como náuseas, vómitos, efectos psiquiátricos y eventos renales en adultos y vómitos en niños"*

Un análisis adicional demostró que Oseltamivir no tuvo un efecto protector sobre la mortalidad entre los pacientes con influenza 2009A/H1N1. [82] Además, los datos sugieren que Tamiflu no tiene propiedades antivirales, sino que actúa como antipirético (reductor de la fiebre). [75] Como el tratamiento con Tamiflu solo suprime los síntomas, *"entonces las personas infectadas podrían ir al trabajo y a la escuela sintiéndose bien, mientras transmiten el virus de la gripe"*. [75] A pesar de estos datos, las reservas pandémicas aún se están reponiendo escrupulosamente y los planes de respuesta a la "pandemia de influenza" del Reino Unido y los EE. UU. no han cambiado en más de una década (otro ejemplo de la colaboración fraudulenta Pharma-Gobierno). [75]

- **Antibióticos**

Los pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior NO deben ser tratados empíricamente con antibióticos a menos que desarrollen una complicación bacteriana documentada.

Referencias

1. Dolin R. Seasonal influenza in adults: Clinical manifestations and diagnosis. <https://www.uptodate.com> [2022 [cited 2022 Nov. 15];
2. Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. <https://www.uptodate.com> [2022 [cited 2022 Nov. 15];
3. Acosta PL, Cabellero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clinical and Vaccine Immunology* 2016; 23:189-195.
4. Boelen A, Andeweg A, Kwakkel J, Lokhorst W, Dormans J. Both immunisation with formalin-inactivated respiratory syncytial virus (RSV) vaccine and a mock antigen vaccine induce severe lung pathology and a Th2 cytokine profile in RSV-challenged mice. *Vaccine* 2000; 19:982-991.
5. Thomas S, Smatti MK, Ouhtit A, Cyprian FS, Thani AA. Antibody-dependnet enhancement and the role of complement system in disease pathogenesis. *Molecular Immunology* 2022; 152:172-182.
6. Gimenez HB, Chrisholm S, Dornan J, Cash P. Neutralizing and enhancing activities of human respiratory syncytial virus-specific antibodies. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1996;(3):-280.
7. Van Brusselen D, De Troeyer K, ter Haar E, Vander Auwera A, Poschet K, Van Nuijs S et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr* 2021; 180:1969-1973.
8. Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendano LF, Simon V, Escobar AM et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2-like response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:190-195.
9. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and Type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:633-639.
10. Choudhury IM, Shabnam N, Ahsan T, Kabir S, Ahsan SM. Effect of 1% povidone iodine mouthwash/gargle, nasal and eye drop in COVID-19 patient. *Bioresearch Communications* 2021; 7.
11. Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmullner R, Grassauer A. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respiratory Research* 2010; 11:108.
12. Koenighofer M, Lion T, Bodenteich A, Grassauer A, Unger H, Mueller CA. Carrageenan nasal spray in virus conformed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. *Mutlidisciplinary Respiratory Medicine* 2014; 9:57.
13. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, Trampisch M, Koelsch S. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respiratory Research* 2022; 16:121.
14. Leibbrandt A, Meier C, Konig-Schuster M, Weinmullner R, Kalthoff D, Graf P et al. Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of Influenza A virus infection. *PloS ONE* 2010; 5:e14320.
15. Hemila H, Chalker E. Carrageenan nasal spray may double the rate of recovery from coronavirus and influenza virus infections: Re-analysis of randomized trial data. *Pharmacol Res Perspect* 2021; 9:e00810.
16. Meister TL, Briggemann Y, Todt D, Muller JA, Grob R. Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Infect Dis* 2020; 222:1289-1292.
17. Baxter AL, Schwartz KR, Johnson RW, Swartout KM. Rapid initiation of nasal saline irrigation to reduce severity in high-risk COVID+ outpatients. *Ear, Nose & Throat Journal* 2022.

18. Gutierrez-Garcia R, De La Cerda-Angeles JC, Cabrera-Licon A, Delgado-Encisco I. Nasopharyngeal and oropharyngeal rinses with neutral electrolyzed water prevents COVID-19 in front-line health professionals: A randomized, open-label, controlled trial in a general hospital in Mexico City. *Biomedical Reports* 2022; 16:11.
19. Mocanu ML, Amariei S. Elderberries - A source of bioactive compounds with antiviral action. *Plants* 2022; 11:740.
20. Boroduske A, Jekabsons K, Riekstina U, Muceniece R, Rostoks N, Nakurte I. Wild *Sambucus nigra* L. from north-east edge of the species range: A valuable germplasm with inhibitory capacity against SARS-CoV2 S-protein RBD and hACE2 binding in vitro. *Industrial Crops & Products* 2021; 165:113438.
21. Roschek B, Fink RC, McMichael MD, Li D, Alberte RS. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection in vitro. *Phytochemistry* 2009; 70:1255-1261.
22. Zakay-Rones Z, Varsano N, Zlotnik M. Inhibition of several strains on influenza virus in vitro and reduction of symptoms by an elderberry extract (*Sambucus nigra* L) during an outbreak of influenza B Panama. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 1995; 1:361-369.
23. Swaminathan K, Dyason JC, Maggioni A, von Itzstein M, Downard KM. Binding of a natural anthocyanin inhibitor to influenza neuraminidase by mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2013; 405:6563-6572.
24. Torabian G, Valtchev P, Adil Q, Dehghani F. Anti-influenza activity of elderberry (*Sambucus nigra*). *Journal of Functional Foods* 2019; 54:353-360.
25. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of Influenza A and B virus infections. *The Journal of International Medical Research* 2004; 32:132-140.
26. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats respiratory symptoms: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine* 2019; 42:361-365.
27. Tiralongo E, Wee SS, Lea RA. Elderberry supplementation reduces cold duration and symptoms in air-travellers: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nutrients* 2016; 8:182.
28. Martini N. Elderberry. *J Prim Health Care* 2021; 13:91-92.
29. Serra D, Paixao J, Nunes C, Dinis TC, Almeida LM. Cyanidin-3-Glucoside suppresses cytokine-induced inflammatory response in human intestinal cells: Comparison with 5-aminosalicylic acid. *PLoS ONE* 2013; 8:e73001.
30. Wang H, Li S, Zhang G, Wu H, Chang X. Potential therapeutic effects of cyanidin-3-O-glucoside on rheumatoid arthritis by relieving inhibition of CD38+ NK cells on Treg cell differentiation. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21:220.
31. Pyo MY, Yoon SJ, Yu Y, Park S, Jin M. Cyanidin-3-glucoside suppresses Th2 cytokines and GATA-3 transcription factor in EL-4 T cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 2014; 78:1037-1043.
32. Cheng Z, Tan H, Zang Z, Tian J, Shu C, Sun X et al. Cyanidin-3-O-glucoside and its phenolic metabolites ameliorate intestinal diseases via modulating intestinal mucosal immune system: potential mechanisms and therapeutic strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2021.
33. Spruce AA, van Breemen RB. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. *Drug Metab Dispos* 2016; 44:162-171.
34. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients* 2018; 10:1762.

35. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol Therapeut* 2018; 189:63-70.
36. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18:99-101.
37. Miranda-Massari JR, Toro AP, Loh D, Rodriguez JR, Borges RM. The effects of vitamin C on the multiple pathological stages of COVID-19. *Life* 2021; 11:1341.
38. Holford P, Carr AC, Zawari M, Vizcaychipi MP. Vitamin C intervention for Critical COVID-19: A pragmatic review of the current level of evidence. *Life* 2021; 11:1166.
39. Kim Y, Kim H, Bae S, Choi J, Lim SY, Lee N. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune response through the production of interferon-alpha/beta at the initial stage of Influenza A virus (H3N2) infection. *Immune Network* 2013; 13:70-74.
40. Cai Y, Li YF, Tang LP, Tsoi B, Chen M, Chen H et al. A new mechanism of vitamin C effects on A/FM/1/47(H1N1) virus-induced pneumonia in restraint-stressed mice. *BioMed Research International* 2015; 2015:675149.
41. Ely JT. Ascorbic acid role in containment of the world avian flu pandemic. *Experimental Biology & Medicine* 2007; 232(7):847-851.
42. Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, Spratt H, Kurosky A. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1550-1560.
43. Bawage SS, Tiwari PM, Pillai S, Dennis VA, Singh SR. Antibiotic minocycline prevents respiratory syncytial virus infection. *Viruses* 2019; 11:739.
44. Josset L, Zeng H, Kelly SM, Tumpey TM, Katze MG. Transcriptomic characterization of the Novel avian-origin influenza a (H7N9) virus: Specific host response and responses intermediate between Avian (H5N1 and H7N7) and human 9H3N2) viruses and implications for treatment options. *mBio* 2014; 5:e01102-e01113.
45. Caly L, Wagstaff KM, Jans DA. Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: Potential target for antivirals? *Antiviral Res* 2012; 95:202-206.
46. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a broad-spectrum host directed anti-viral: The real deal. *Cells* 2020; 9:2100.
47. Gotz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Hoper D, Jans DA et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Scientific Reports* 2016; 6:23138.
48. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients* 2017; 9(6).
49. Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *J Royal Soc Med Open* 2017; 8:1-7.
50. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020; 3(e000085).
51. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW. Zinc-induced copper deficiency. A report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:125-131.
52. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J* 2020.
53. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020; 16:1047-1055.
54. Assimakopoulos SF, Aretha D, Kominos D, Dimitropoulou D, Lagadinou M. N-acetyl-cysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study. *Infectious Diseases* 2021; 53(11):847-854.

55. Kumar P, Osahon O, Vides DB, Hanania N, Minard CG. Severe glutathione deficiency, oxidative stress and oxidant damage in adults hospitalized with COVID-19: implications for GlyNac (Glycine and N-acetylcysteine) supplementaion. *Antioxidants* 2022; 11(50).
56. Altay O, Arif M, Li X, Yang H, Aydin M, Alkurt G. Combined metabolic activators accelerates recovery in mild-to-moderate COVID-19. *Adv Sci* 2021;202101222.
57. Izquierdo JL, Soriano JB, Gonzalez Y, Lumbreras S. Use of N-Acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients with COVID-19. *Science Progress* 2022; 105.
58. Mata M, Sarrion I, Armengot M, Carda C, Martinez I, Melero JA et al. Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: Effectiveness of N-Acetylcysteine. *PLoS ONE* 2012; 7:e48037.
59. Chi L, Shan Y, Cui Z. N-acetyl-L-cysteine protects airway epithelial cells during respiratory syncytial virus infection against mucin synthesis, oxidative stress, and inflammatory response and inhibits HSPA6 expression. *Analytical Cellular Pathology* 2022; 2022:4846336.
60. Mata M, Morcillo E, Gimeno C, Cortijo J. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with respiratory syncytial virus (RSV). *Biocemical Pharmacology* 2011; 82:548-555.
61. Zhang RH, Li CH, Wang CL, Xu MJ, Xu T, Wei D et al. N-acetyl-L-cystine (NAC) protects against H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury. *International Immunopharmacology* 2014; 22:1-8.
62. Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T. Sunlight and health; shifting the focus from vitamin D3 to photobiomodulation by red and near-infrared light. *Ageing Research Reviews* 2022; 61:101089.
63. Hobday RA, Cason JW. The open-air treatment of pandemic influenza. *Am J Public Health* 2022; 99 Suppl.2:S236-S242.
64. Hamblin MR. Mechanisms and application of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys* 2017; 4:337-361.
65. Aguida B, Pooam M, Ahmad M, Jourdan N. Infrared light therapy relieves TLR-4 dependent hyper-inflammation of the type induced by COVID-19. *Communicative & Integrative Biology* 2021; 14(1):-200.
66. Gandolfi JV, Di Bernardo AP, Chanes DA, Martin DF, Joles VB, Amendola CP et al. The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in ICU patients: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2020.
67. Castillo RR, Quizon GR, Juco MJ, Roman AD, de Leon DG, Punzalan FE et al. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): a case series. *Melatonin Res* 2021; 3:297-310.
68. Ramiall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv* 2021.
69. Farnoosh G, Akbaariqomi M, Badri T, Bagheri M, Izadi M. Efficacy of a low dose of melatonin as an adjunctive therapy in hospitalized patients with COVID-19: A randomized, double-blind clinical trial. *medRxiv* 2021.
70. Hasan ZT, AlAtrakji MQ, Mehuaiden AK. The effect of melatonin on thrombosis, sepsis and mortality rate in COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2022; 114:79-84.
71. Farnoosh G, Akbaariqomi M, Badri T, Bagheri M, Izadi M, rezaie E. Efficacy of a low dose of melatonin as an adjunctive therapy in hospitalized patietns with COVID-19: A randomized, double-blind clinical trial. *Archives of Medical Research* 2021.

72. Darban M, Malek F, Memarian M, Gohari A, Kiani A, Emadi A. Efficacy of high dose vitamin C, melatonin and zinc in Iranian patients with acute respiratory syndrome due to Coronavirus infection: A pilot randomized trial. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia* 2021; 6:164-167.
73. Blum VF, Cimerman S, Huneter JR, Tierno P, Lacerda A, Soeiro A. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 - A pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *EclinicalMedicine* 2021; 37:100981.
74. Rossignol JF, Bardin MC, Oaks JB, Bostick BG, Vora KN. Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization. *medRxiv* 2021.
75. Dyer O. What did we learn from Tamiflu? *BMJ* 2020; 368:m626.
76. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of Oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2002; 163:1667-1672.
77. The Disinformation Playbook. <https://www.ucsusa.org/resources/disinformation-playbook> [2018 [cited 2022 Nov. 15];
78. Loder E, Tovey D, Godlee F. The Tamiflu trials. Progress towards data sharing but many battles still to fight. *BMJ* 2014; 348:g2630.
79. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 2009; 339:b5387.
80. Jones JT, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2014; 4:CD008965.
81. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348:g2545.
82. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Hama R, Spencer EA et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technology Assessment* 2016; 42.