



I-RECOVERSM

TRATAMIENTO POST-VACUNA

**Un enfoque para el manejo del
síndrome post-vacuna**

Febrero 2023

Actualizaciones:

- Adición de nattoquinasa como terapia de primera línea
- Reordenamiento de terapias de primera y segunda línea
- Uso de fluvoxamina limitado al tratamiento de enfermedad específica
- Nota de precaución sobre la anestesia

FLCCC[®]
A L L I A N C E

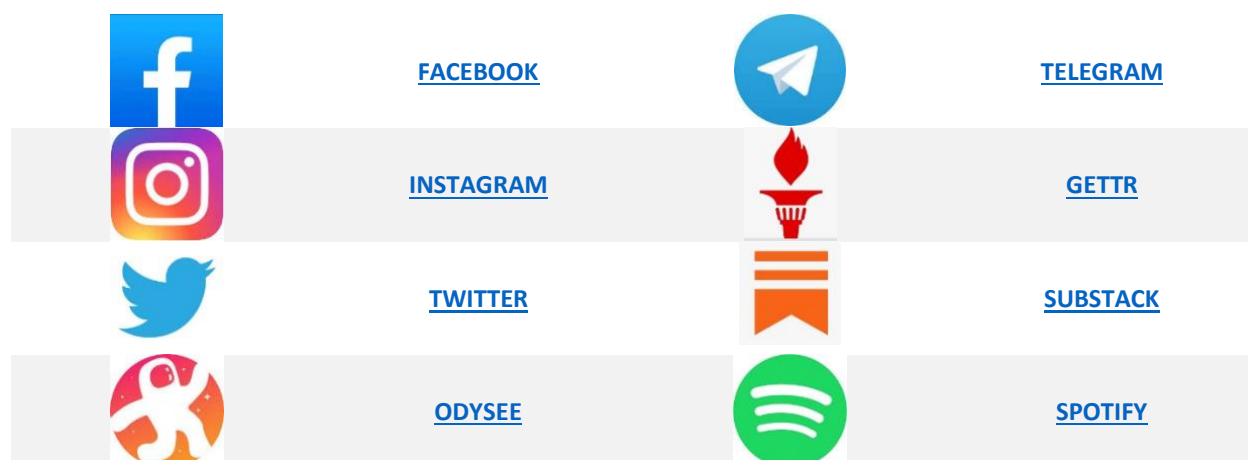
NOTA:

Esta es la traducción al español del protocolo **I-RECOVER Tratamiento Post-Vacuna** de la FLCCC. Los protocolos se actualizan con frecuencia dada la nueva información derivada de las últimas publicaciones de estudios científicos y la experiencia clínica de los médicos tratantes. La creación de traducciones de estos protocolos puede llevar tiempo, así que por favor asegúrese de consultar las versiones en inglés en [Treatment Protocols](#) para asegurarse de que está accediendo a la información más actualizada. Encontrará la fecha en que se actualizó el protocolo en la parte inferior del documento. Después de que se publique la versión en inglés días después encontrará la versión actualizada en español en [Traducciones de Nuestros Protocolos en Español](#), con la misma fecha al pie del documento.

Tenga en cuenta nuestro descargo de responsabilidad completo en: www.flccc.net/disclaimer

Síguenos

Por nuestras redes sociales



Y regístrese para recibir actualizaciones (en inglés) por correo electrónico www.flccc.net/contact

Apoya a la FLCCC

La Alianza FLCCC es una organización sin fines de lucro 501c3. Estamos 100% financiados por donantes. Sus donaciones apoyan directamente los esfuerzos de investigación, educación, traducción, defensa y divulgación de la Alianza FLCCC. Por favor visita www.flccc.net/donate

Tabla de Contenido

<i>Resumen de las terapias sugeridas</i>	4
<i>Descargo de responsabilidad</i>	5
<i>Colaboradores</i>	5
<i>Definición</i>	5
<i>Epidemiología</i>	5
<i>Patogénesis</i>	6
<i>Complicaciones/lesiones causadas por las inyecciones de COVID</i>	9
<i>Enfoque de tratamiento</i>	11
<i>Pruebas de referencia</i>	12
<i>Anticoagulación post-vacuna y los tres fenotipos clínicos de los lesionados por vacuna</i>	14
<i>Terapias de Primera Línea</i>	18
<i>Terapias Complementarias/de Segunda Línea</i>	30
<i>Terapias de Tercera Línea</i>	34
<i>Pacientes con niveles elevados de homocisteína</i>	36
<i>Otros tratamientos potenciales</i>	36
<i>Complementos terapéuticos para enfermedades específicas</i>	39
<i>Neuropatía de fibras pequeñas (SFN)/neuropatía autonómica</i>	39
<i>Síntomas neurológicos generalizados/"niebla cerebral"/fatiga/síntomas visuales</i>	40
<i>Depresión</i>	41
<i>Pacientes con Coagulación intravascular diseminada (DIC) elevada y aquellos con evidencia de trombosis</i>	42
<i>Miocarditis/pericarditis inducida por vacunas</i>	43
<i>Síndrome de reactivación del virus del herpes</i>	43
<i>Tinnitus</i>	43
<i>Ageusia y anosmia (pérdida del gusto y el olfato)</i>	44
<i>Parálisis de Bell/parestesia facial/problemas visuales</i>	45
<i>Pacientes con predisposición / características alérgicas de aparición reciente del Síndrome de Activación de Mastocitos (MCAS)</i>	45
<i>Alopecia (pérdida de cabello)</i>	46
<i>Referencias</i>	47

Resumen de las terapias sugeridas

Terapias de primera línea (No específica de los síntomas; enumerados en orden de importancia)	Terapias complementarias/de segunda línea (enumerados en orden de importancia)	Terapias de tercera línea
Ayuno diario intermitente o ayuno diario periódico	Vitamina D3 (4000-5000 unidades/ día) y Vitamina K2 (100 mcg/ día)	Terapia de oxígeno hiperbárico
Ivermectina; 0,2-0,3 mg/kg diarios	N-acetilcisteína (NAC); 600-1500 mg/día	Estimulación mecánica de baja magnitud (LMMS o vibración de cuerpo entero)
Actividad física moderada	Cardio Miracle™ y Suplementos de L-arginina/L-citrulina	“Mitochondrial energy optimizer” (Optimizador de energía mitocondrial)
Naltrexona en dosis bajas (LDN); 1 - 4,5 mg al día	ácidos grasos omega-3; sugerimos una combinación de EPA/DHA con una dosis inicial de 1 g/día (EPA y DHA combinados) y aumentando hasta 4 g/día (de los ácidos grasos omega-3 activos)	Hidroxiclороquina (HCQ); 200 mg dos veces al día durante 1-2 semanas, luego reducir según tolerancia a 200 mg/día
Nattokinase 100-200 mg (2000-4000 unidades fibrinolíticas) dos veces al día. Dosis baja de AAS 81 mg diarios?	Sildenafil con o sin L-arginina-L-Citrulina	Corticosteroides en dosis bajas; 10-15 mg/día de prednisona durante 3 semanas. Disminuir a 10 mg/día y luego 5 mg/día, según se tolere
Melatonina; 2-6 mg de liberación lenta/prolongada antes de acostarse	<i>Nigella sativa</i> (Semillas De Comino Negro); 200-500 mg aceite encapsulado dos veces al día	
Magnesio; 100-400 mg al día	Vitamina C; 1000 mg por vía oral dos o tres veces al día	
Azul de metileno; 10-30 mg diarios	Espermidina; 1000-2000 mg (extracto de germen de trigo) al día	
Luz solar y fotobiomodulación (PBM)	Estimulación cerebral no invasiva (NIBS)	
Resveratrol; 400-500 mg al día	Vitamina C intravenosa; 25 g semanales, junto con vitamina C oral 1000 mg (1 gramo) 2-3 veces al día	
Probióticos/prebióticos	Modificación del comportamiento, terapia de relajación, terapia de atención plena y apoyo psicológico	

Descargo de responsabilidad

Este documento está destinado principalmente a ayudar a los profesionales de la salud a brindar la atención médica adecuada a los pacientes lesionados por vacunas. Los pacientes siempre deben consultar con un proveedor de atención médica de confianza antes de embarcarse en cualquier tratamiento nuevo.

Definición

Aunque no existe una definición oficial para el "síndrome posterior a la vacuna COVID-19", una correlación temporal entre recibir una vacuna COVID-19 y el comienzo o el empeoramiento de las manifestaciones clínicas de un paciente es suficiente para diagnosticar una lesión inducida por la vacuna COVID-19, cuando los síntomas no se explican por otras causas concurrentes.

Dado que los ensayos clínicos de Fase 3 y Fase 4 aún están en curso, no se puede determinar completamente el perfil completo de seguridad y toxicidad de las vacunas contra el COVID-19.

Desde una perspectiva bioética, los casos de cualquier nuevo inicio o el empeoramiento de los signos, síntomas o anomalías después de cualquier dosis de la vacuna COVID-19 debe considerarse como una lesión causada por la vacuna, hasta que se demuestre lo contrario.

Tenga en cuenta que existen superposiciones significativas entre los síntomas y las características del síndrome de COVID prolongado/síndrome de larga duración y el síndrome posterior a la vacuna. Sin embargo, una serie de características clínicas parecen ser características del síndrome post-vacuna; en particular, los síntomas neurológicos graves parecen ser más comunes después de la vacunación. Para complicar aún más las cosas, los pacientes con COVID prolongado a menudo también se vacunan, lo que dificulta el tema de la definición.

Epidemiología

Los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), los Institutos Nacionales de Salud (NIH), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) no reconocen las lesiones posteriores a la vacuna [1] aunque hay un código ICD-10 específico. Curiosamente, el código U12.9 es reconocido en Europa pero no en Estados Unidos. No se han realizado estudios prospectivos que hayan clasificado y registrado de forma precisa la incidencia de esta complicación; por lo tanto, se desconoce la verdadera magnitud del síndrome post-vacuna.

Sin embargo, a diciembre de 2022 se han notificado 1.476.227 eventos adversos. Esto incluye 32.621 muertes, 185.412 hospitalizaciones, 15.721 infartos, 35.718 casos de miocarditis y 60.758 casos de incapacidad permanente según [OPEN VAERS](#), que rastrea los datos registrados en los EE. UU. ([Vaccine](#)

Colaboradores

Este protocolo fue un esfuerzo colaborativo basado en la experiencia de una docena de médicos de renombre mundial. El Dr. Pierre Kory y el Dr. Paul Marik agradecen las contribuciones de: Dr. Keith Berkowitz; Dr. Flavio Cadegiani; Dra. Suzanne Gazda; Dra. Meryl Nass; la Dra. Tina Peers; la Dra. Robin Rose; Dr. Yusuf (JP) Saleeby; Dr. Eugene Shippen; Dr. Mobeen Syed; y el Dr. Fred Wagshul.

También estamos muy agradecidos por los comentarios de las muchas personas lesionadas por las vacunas que compartieron sus experiencias con nosotros.

[Adverse Event Reporting System](#) (VAERS) de EE. UU. Tenga en cuenta que los datos de VAERS están limitados por el sub-registro, por un factor de al menos 30 veces. [2]

Se desconoce la verdadera incidencia de eventos adversos después de las inyecciones de COVID-19, incluidas muertes y lesiones graves por vacunas; esto se complica por la manipulación deliberada y deliberada de datos (subregistro) por parte de agencias gubernamentales en los Estados Unidos, el Reino Unido, Israel y muchos otros países. [2;3].

Sin embargo, los datos disponibles demuestran de manera consistente y reproducible una tasa de eventos adversos graves (SAE) de alrededor del 8%. [2;3] Lo que es más importante, la base de datos V-SAFE administrada por los CDC demuestra una tasa de SAE del 8 % (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html> y <https://icandecide.org/v-safe-data> . Traducido a la población vacunada de EE. UU., esto significaría aproximadamente 18 millones de lesiones por vacunas. Una encuesta de Pollfish publicada el 4 de julio de 2022 informó que el 8,64 % de los adultos encuestados que habían recibido una La vacuna COVID-19 en los EE. UU. desarrolló una lesión por vacuna. Un informe de Rasmussen publicado en diciembre de 2022 informó una tasa del 7 % de SAE en quienes recibieron la inyección. En una cohorte nacional de veteranos de los EE. UU., se informó una reacción adversa en el 8,5 % de los receptores de la vacuna de Pfizer vacuna y el 7,9% de los que recibieron la vacuna Moderna.[4]

Como la comunidad médica no reconoce este grave desastre humanitario, lamentablemente estos pacientes han sido rechazados y se les ha negado el acceso a la atención médica que necesitan y merecen. Además, hay datos clínicos, moleculares y patológicos limitados sobre estos pacientes para informar un enfoque para tratar la afección. En consecuencia, nuestro enfoque para el manejo de pacientes lesionados por vacunas se basa en el presunto mecanismo patogénico, así como en las observaciones clínicas de los médicos y los propios pacientes.

Patogénesis

La proteína espiga, en particular el segmento S1, es probablemente el principal factor patogénico que conduce al síndrome post-vacuna (Ver Figura 1). [4-6] La proteína S1 es profundamente tóxica. Múltiples procesos fisiopatológicos que se entrecruzan y se superponen probablemente contribuyan al amplio espectro de lesiones por vacunas [1;7]

- La reacción aguda e inmediata (entre minutos y horas) es probablemente el resultado de una reacción de hipersensibilidad aguda tipo I mediada por el IgE. La respuesta de tipo I puede deberse a anticuerpos preformados contra ARNm, polietilenglicol (PEG)[8;9] u otros componentes de la partícula nanolipídica. Además, PEG activa múltiples "componentes del complemento", cuya activación puede ser responsable tanto de la anafilaxia como del colapso cardiovascular. [9-11] Un estudio prospectivo de 64.900 empleados médicos, en el que se monitorearon cuidadosamente las reacciones a su primera vacuna de ARNm, encontró que el 2.1 % de los sujetos reportaron reacciones alérgicas agudas. [12]
- La miocarditis aguda/el síndrome de muerte cardíaca súbita que ocurre después de la vacunación (dentro de horas a 48 horas), observada particularmente en atletas jóvenes, puede ser causada por una "**miocardiopatía por estrés**" debido al exceso de catecolaminas producidas

por la médula suprarrenal en respuesta a las aberraciones metabólicas inducidas por la proteína espiga. [13]

- Es probable que la miocarditis subaguda y crónica sea el resultado de una respuesta inflamatoria inducida por la proteína espiga mediada por pericitos y macrófagos. [14,15]
- Las lesiones subagudas (días) y crónicas (semanas a años) relacionadas con la vacuna probablemente resultan de los efectos superpuestos de una respuesta inflamatoria inducida por S1, la producción de auto-anticuerpos, la activación de la cascada de coagulación y la reactivación viral secundaria.
- La respuesta inflamatoria está mediada por la activación de células mononucleares inducida por la proteína espiga en casi todos los órganos del cuerpo, pero en particular en el cerebro, el corazón y los órganos endocrinos.
- Los pacientes con COVID prolongado y aquellos después de la vacunación pueden tener proteína de espiga circulando en la sangre hasta por 15 meses. [16-18] La proteína de espiga inhibe la actividad de las células asesinas naturales (NK), [19-22] las células citotóxicas T e inhibe la autofagia; [23] esto puede explicar la persistencia de la proteína espiga.
- Las nanopartículas lipídicas (LNP) en sí mismas son altamente pro-inflamatorias, como lo demuestra la infiltración excesiva de neutrófilos, la activación de diversas vías inflamatorias y la producción de varias citocinas y quimiocinas inflamatorias. [24-26]
- Neuro-COVID, las manifestaciones neurológicas relacionadas con la proteína espiga, están relacionadas con la compleja interacción de la neuroinflamación, [27] la producción de amiloides y proteína priónica, [28-34] autoanticuerpos, trombosis microvascular y disfunción mitocondrial. [35]

La proteína espiga del SARS-CoV-2 tiene una amplia homología de secuencia con múltiples proteínas humanas endógenas y podría preparar al sistema inmunológico para el desarrollo de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes.[11] Como consecuencia del mimetismo molecular con la proteína espiga, se ha informado de un espectro diverso de autoanticuerpos. [36-46] Estos autoanticuerpos son la causa probable del síndrome de Guillain-Barré (GBS), la mielitis transversa, la trombocitopenia inmune y la neuropatía de fibras pequeñas (SFN)/neuropatía autonómica. [47-54]

Muchos de estos anticuerpos están dirigidos contra los receptores de la membrana celular acoplados a la proteína G. [43,45] Es probable que los anticuerpos anti-neuronales contribuyan a la miríada de hallazgos neurológicos. Neuropatía de fibra pequeña (SFN) /neuropatía autonómica parece ser un trastorno característico después de la vacunación y está fuertemente asociado con una amplia gama de auto-anticuerpos. Además, los auto-anticuerpos pueden provocar una serie

Figura 1. Fisiopatología compleja de la enfermedad inducida por vacunas relacionada con la proteína espiga



de síndromes específicos, incluido el síndrome anti-fosfolípido, el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, etc.

La proteína espiga es altamente trombogénica y activa directamente la cascada de la coagulación; además, la vía de la coagulación se inicia a través de mediadores inflamatorios producidos por células mononucleares y plaquetas. [6] La activación de la cascada de la coagulación da lugar tanto a coágulos grandes (que provocan accidentes cerebrovasculares y embolias pulmonares) como a microcoágulos (que provocan microinfartos en muchos órganos, pero sobre todo en el cerebro). Los datos emergentes sugieren que las vacunas pueden inducir una diátesis alérgica (eccema, erupciones cutáneas, asma, picazón en la piel y los ojos, alergias alimentarias, etc.). Esto parece deberse a una desregulación inmunitaria única con cambio de clase de anticuerpos (por las células B) y la producción de anticuerpos IgE. Existe una superposición con el síndrome de activación de mastocitos (MCAS) y la distinción entre los dos trastornos no está clara. [55,56] Sin embargo, por definición, MCAS no tiene causas identificables, no es causado por la IgE de un alérgeno específico y no tiene una expansión clonal detectable de mastocitos. [55]

Y finalmente, debido a la función inmunológica alterada, puede ocurrir la activación de virus latentes y patógenos bacterianos, lo que resulta en la reactivación de la infección por Herpes Simple, Herpes Zoster, Epstein Barr Virus (EBV) y citomegalovirus (CMV), así como la reactivación de la enfermedad de Lyme y micoplasma. [57-60]

El factor común que subyace al mecanismo patogénico en el paciente lesionado por la vacuna es la "desregulación inmunitaria". El desarrollo de la disfunción inmunitaria y la gravedad de la disfunción probablemente sean el resultado de una serie de factores que se entrecruzan, entre ellos:

- **Genética:** Los familiares de primer grado de pacientes que han sufrido una lesión por vacuna parecen tener un riesgo muy alto de lesión por vacuna. Aquellos pacientes con una mutación del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) [61] y aquellos con síndromes de tipo Ehlers-Danlos pueden tener un mayor riesgo de lesiones. El polimorfismo MTHFR C677T es el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) MTHFR más común y la causa genética más común de hiperhomocisteinemia.[62] El aumento de los niveles de homocisteína se ha relacionado con peores resultados en pacientes con COVID-19. [63;64] Los niveles elevados de homocisteína pueden potenciar la lesión microvascular y las complicaciones trombóticas asociadas con la "espigapatía". [62;65]
- **Carga de ARNm y cantidad de proteína espiga producida:** Esto puede estar relacionado con lotes de vacunas específicos que contienen una mayor concentración de ARNm. [1] Se informa que la vacuna Moderna contiene 100 ug de ARNm en comparación con 30 ug de ARNm de la vacuna Pfizer (10 ug en niños de 5 a 11 años); sin embargo, es probable que la concentración real varíe ampliamente.
- **Sexo:** Parece que alrededor del 80 por ciento de los pacientes lesionados por vacunas son mujeres. Además, se ha informado que el tratamiento con estrógenos empeora o precipita un evento/recaída. Se sabe que las mujeres tienen un riesgo mucho mayor de enfermedades autoinmunes (especialmente el lupus eritematoso sistémico LES) y esto probablemente explica este hallazgo. Los estrógenos interfieren con la señalización del receptor de glucocorticoides. [66] Además, los estrógenos modulan la función de las células B y T.

- **Estado nutricional subyacente y comorbilidades:** Es probable que ciertas condiciones preexistentes hayan preparado al sistema inmunitario para que sea más reactivo después de la vacunación. Esto incluye a aquellos con trastornos autoinmunes preexistentes y enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad de Lyme. Los pacientes con un estado nutricional deficiente, incluidos aquellos con deficiencias de nutrientes como la vitamina D, la vitamina B12, el folato y el magnesio, pueden tener un mayor riesgo de lesión.

Complicaciones/lesiones causadas por las inyecciones de COVID

Los síntomas más comunes registrados en el síndrome post-vacuna se presentan en la Figura 2.

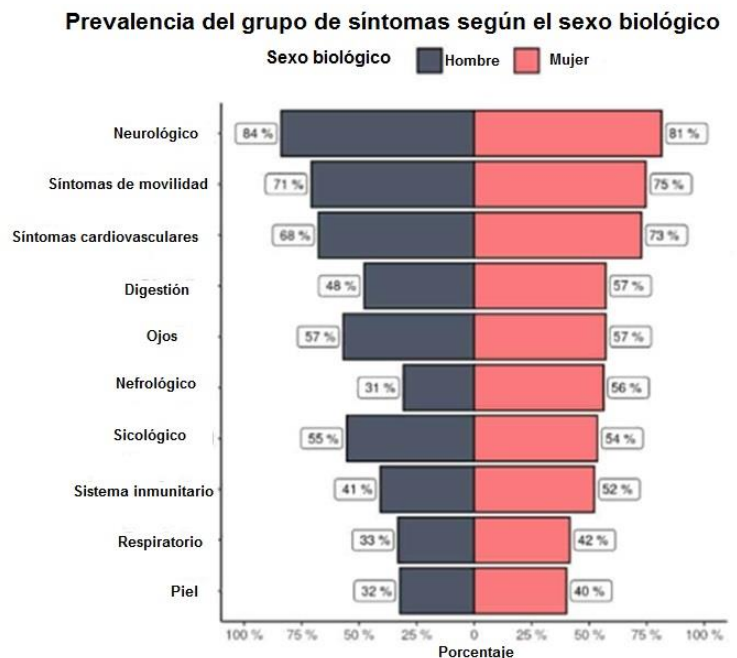
En promedio, los pacientes reportaron 23 síntomas distintos.

(Resultados de la encuesta de PVS Alemania; reproducidos con permiso de React19/PVS Alemania <https://react19.org/post-vaccine-syndrome-survey-results/>)

Se han publicado más de 2000 artículos revisados por pares sobre lesiones por vacunas contra el COVID. Encuentre enlaces a estos estudios en [COVID Vaccine Injuries](#), [REACT19](#), y [Substack](#). A continuación se enumera una selección de síntomas:

- Miocarditis, pericarditis, cardiomiopatía por estrés (necrosis de la banda de contracción)
- Miocardiopatía de Takotsubo
- El síndrome coronario agudo
- Hipertensión
- MIS-V, síndrome inflamatorio multisistémico
- Trombosis, incluidos émbolos pulmonares y accidentes cerebrovasculares (estado protrombótico)

Figura 2. El síndrome post-vacuna es una enfermedad multi-sintomática



- Trombosis venosa cerebral
- Trombocitopenia
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Púrpura de Henoch Schönlein
- Hemólisis inmunomediada
- Reactivación y exacerbación de enfermedades/trastornos subyacentes crónicos
- Desregulación inmune
- Desregulación metabólica (diabetes)
- Irregularidades menstruales

- Menorragia
- Amenorrea
- Aborto espontáneo
- Úlceras vulvares y vaginales
- Vasculitis, incluida vasculitis leucocitoclástica, vasculitis granulomatosa, poliangeítis microscópica
- Síndrome de Guillain-Barré
- Mielitis aguda
- Lupus eritematoso sistémico

- Parálisis de Bell
- Enfermedad de Still
- Síndrome de Sweet, o dermatosis neutrofilica febril aguda
- Parálisis del nervio facial
- Esclerosis múltiple
- Poliartralgia/poliartritis
- Crioglobulinemia
- Linfadenopatía, local y generalizada
- Anafilaxia
- Reacciones alérgicas
- Hemorragia intracerebral
- Accidentes cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos)
- Síntomas neurológicos generalizados que incluyen “niebla cerebral”, deterioro cognitivo, pérdida de memoria
- Síndrome similar a la enfermedad de Alzheimer
- Encefalopatía hiperactiva aguda
- Encefalomiелitis diseminada aguda
- Neuromielitis óptica
- Ageusia y anosmia
- Afasia
- Depresión
- Trastornos de pánico de nueva aparición
- Psicosis y delirio de nueva aparición
- Neuropatía de fibras pequeñas
- Neuropatía autonómica
- Síndrome POTS (síndrome de taquicardia ortostática postural)

- Mononeuritis múltiple, polineuropatía
- Neuropatías inflamatorias agudas
- Tinnitus (grave y persistente)
- Pérdida auditiva neurosensorial
- Vestibulitis
- Fuertes dolores de cabeza y migrañas
- Convulsiones y estado epiléptico
- Enfermedad priónica, es decir, enfermedad de las vacas locas
- Retinopatía macular aguda
- Uveítis
- Neuropatía óptica aguda
- Rbdomiólisis
- Queratólisis
- Queratitis herpética
- Miositis inflamatoria
- Hepatitis inmunomediada
- Pancreatitis
- Lesión renal aguda
- Síndrome nefrótico
- Glomerulonefritis ANCA
- Reacciones cutáneas que incluyen erupciones, urticaria, Pitiriasis rosada
- Pénfigo vulgar
- Pioderma gangrenoso ampoloso hemorrágico
- Dermatitis eosinofílica
- Alopecia, incluida la alopecia areata
- Psoriasis
- Necrosis epidérmica toxica
- Eritema multiforme
- Histiocitosis hemofagocítica
- Infección por varicela zoster
- Reactivación viral de Epstein-Barr
- Reactivación de Citomegalovirus (CMV)
- Reactivación del herpes simple
- Meningitis por zóster
- Síndrome de Ramsay Hunt
- Tiroiditis
- Síndrome de Tolosa-Hunt
- Neumonía eosinofílica aguda
- Recurrencias del cáncer
- Neoplasias malignas nuevas e inusuales, incluido el linfoma de células T angioinmunoblástico

Enfoque de tratamiento

Una serie de principios son esenciales para el manejo óptimo del síndrome post-vacuna:

- Es importante recalcar que no existen reportes publicados que detallen el manejo de pacientes lesionados por las vacunas. Nuestro enfoque de tratamiento, por lo tanto, se basa en el mecanismo patogénico postulado, los principios farmacológicos, la observación clínica y la retroalimentación de los pacientes lesionados por vacunas.
- El problema central en el síndrome post-vacuna es la “desregulación inmunitaria” crónica. El objetivo principal del tratamiento es ayudar al cuerpo a restaurar y normalizar el sistema inmunitario; en otras palabras, dejar que el cuerpo se cure por sí mismo. Recomendamos el uso de agentes inmuno-moduladores e intervenciones para amortiguar y normalizar el sistema inmunológico en lugar del uso de medicamentos inmunosupresores, que pueden empeorar la condición. Sin embargo, el uso concomitante de un curso controlado de un fármaco inmunosupresor puede ser apropiado en pacientes con enfermedades autoinmunes específicas.
- La estrategia de tratamiento implica dos enfoques principales i) promover la autofagia para ayudar a eliminar la proteína espiga de la célula y ii) intervenciones que limitan la toxicidad/patogenicidad de la proteína espiga.
- El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con los síntomas de presentación y los síndromes de enfermedad de cada paciente. Es probable que no todos los pacientes respondan por igual a la misma intervención; esto sugiere que el tratamiento debe individualizarse de acuerdo con la respuesta específica de cada paciente. Un hallazgo peculiar es que una intervención en particular (p. ej., la oxigenoterapia hiperbárica) puede salvar la vida de un paciente y ser totalmente ineficaz para otros.
- Los pacientes deben servir como sus propios controles y la respuesta al tratamiento debe dictar la modificación del plan de tratamiento. Se debe agregar una (o como máximo dos) intervenciones nuevas a la vez para evaluar qué ayuda al paciente y aquellas intervenciones que no son útiles.
- El tratamiento temprano es esencial; es probable que la respuesta al tratamiento se atenúe cuando se retrase el tratamiento.
- Los pacientes deben comenzar con el protocolo de tratamiento primario; sin embargo, esto debe individualizarse de acuerdo con las características clínicas particulares del paciente. La respuesta al protocolo de tratamiento primario debe dictar la adición o sustracción de

Una nota sobre la anestesia y la cirugía:

Los pacientes deben informar a su equipo de anestesia si usan los siguientes medicamentos y/o nutracéuticos, ya que pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico (SS) con la administración de opioides::

- Azul de metileno
- Curcumina
- Nigella Sativa
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

intervenciones terapéuticas adicionales. Las terapias de segunda línea deben iniciarse en aquellos que han respondido mal a las terapias centrales y en pacientes con enfermedad severa incapacitante.

- Los pacientes con **síndrome post-vacuna** no deben recibir más vacunas contra el COVID-19 de ningún tipo. Asimismo, los pacientes con **COVID prolongado** deben evitar todas las vacunas contra el COVID.
- Los pacientes con síndrome post-vacuna deben hacer todo lo posible para evitar contraer COVID-19. Esto puede incluir un protocolo preventivo (ver protocolos FLCCC). En caso de que contraigan el virus o sospechen infección, el tratamiento temprano es esencial ([consulte los protocolos de FLCCC](#)). Es probable que el COVID-19 exacerbe los síntomas de la lesión por vacuna.
- Los pacientes lesionados por las vacunas con frecuencia están desesperados por probar cualquier medicamento o intervención que crean que pueda ayudarlos. Desafortunadamente, los proveedores sin escrúpulos se aprovecharán de estos pacientes muy vulnerables y les venderán remedios costosos y no probados.
- Los pacientes deben evitar los programas de "*desintoxicación de proteína espiga*" no científicos y pobremente validados.
- Se debe considerar la **terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB)** en casos de lesión neurológica grave y en pacientes que muestren un curso descendente rápido (ver más abajo).
- Una vez que un paciente ha mostrado una mejoría clínica, las diversas intervenciones deben reducirse o suspenderse una a la vez. Entonces se sugiere un enfoque de mantenimiento menos intensivo.

Pruebas de referencia

Los pacientes post-vacuna a menudo se someten a una extensa batería de pruebas de diagnóstico. Estas pruebas rara vez son útiles, por lo general confunden la situación y conducen a intervenciones terapéuticas inapropiadas. Los pacientes se someten con frecuencia a pruebas de diagnóstico que son "experimentales", no validadas y clínicamente sin sentido; los pacientes deben evitar hacerse tales pruebas. **Recuerde el dicho: sólo haga una prueba si el resultado cambiará su plan de tratamiento.** Recomendamos una serie de pruebas de detección simples y básicas que deben repetirse, según esté clínicamente indicado, cada 4 a 6 meses.

- Hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas
- Química sanguínea estándar, incluidas las pruebas de función hepática
- Dímero-D como marcador de la activación de la coagulación. Aquellos con un dímero D marcadamente elevado probablemente deberían someterse a una prueba de detección de trombofilia hereditaria.

- Proteína C Reactiva (PCR) - como marcador de inflamación en curso (un panel completo y extenso de citoquinas/ quimioquinas es innecesario y muy costoso, y los resultados no cambiarán el enfoque del tratamiento)
- Cortisol temprano en la mañana - algunos pacientes desarrollan insuficiencia suprarrenal autoinmune)
- TSH - para descartar enfermedad tiroidea
- Nivel de homocisteína (normal 5-15 $\mu\text{mol/l}$)
- Hemoglobina glicada (HbA1C) - los pacientes lesionados por vacunas tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes
- Troponina y NT-proBNP para descartar enfermedad cardíaca.
- Serología/PCR para CMV, EBV (antígeno temprano-D IgG o antígeno nuclear IgG), herpes simple, HHV6 y micoplasma - para excluir la reactivación viral/bacteriana (en pacientes que responden mal a la terapia, puede ser útil verificar si hay enfermedades transmitidas por garrapatas- como Lyme (Bb), Bartonella y Babesia) p.ej. <https://igenex.com/> y <https://www.mdlab.com/>) [60]
- Nivel de vitamina D (25OH vitamina D)
- En pacientes con características alérgicas y aquellos que experimentaron una reacción aguda a la vacuna, las siguientes pruebas pueden ser útiles: recuento de eosinófilos; Niveles de IgE, pruebas RAST y/o pruebas cutáneas. La triptasa sérica, la histamina sérica y/o la N-metilhistamina en orina de 24 h deben considerarse en el Síndrome de activación de mastocitos (MCAS). [55]
- En pacientes que presentan trombosis venosa profunda (TVP y/o embolia pulmonar poco después de la vacunación, se sugiere la detección de una trombofilia hereditaria. [67]
- Evaluación limitada de autoanticuerpos. Anticoagulante lúpico (si la microglobulina B2 es positiva, etc.) y ANA. Los pacientes lesionados por vacunas, particularmente aquellos con disfunción autonómica/ neuropatía de fibra pequeña (SFN), con frecuencia tienen una amplia gama de autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de superficie celular acoplados a la proteína G, [43;45] a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), [68] neuronas, mielina y otros autoepítomos. La presencia o ausencia de estos anticuerpos tiene poco impacto en el manejo de estos pacientes.

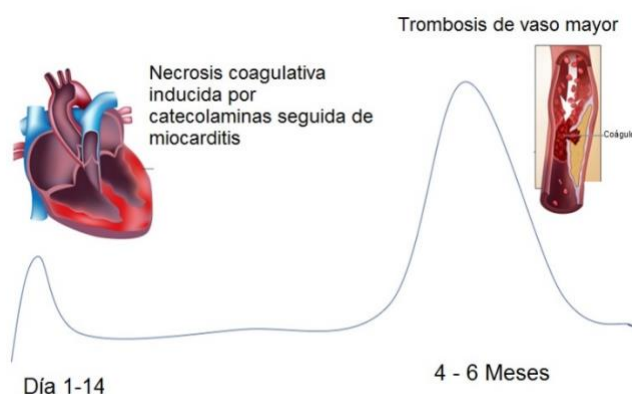
Anticoagulación post-vacuna y los tres fenotipos clínicos de los lesionados por vacuna

La necesidad de anticoagulación en pacientes post- vacuna es un tema muy complejo y controvertido. Existen tres fenotipos clínicos distintos con diferentes presentaciones fisiopatológicas y clínicas (ver Figura 3).

- El primero es el síndrome multisintomático “típico” post-vacuna caracterizado típicamente por fatiga, confusión mental y otros síntomas múltiples complejos (ver Figura 2). Este síndrome se caracteriza por inflamación y trombosis microvascular como parte de la fisiopatología compleja de la enfermedad relacionada con la proteína espiga posterior a la vacuna (consulte la Figura 1).
- El segundo es el de muerte cardíaca súbita dentro de las primeras 2 semanas (generalmente los primeros 7 días) después de la última dosis de vacunación. Las muertes súbitas tempranas son probablemente muertes arritmogénicas relacionadas con necrosis de la banda de contracción inducida por catecolaminas y miocarditis inflamatoria inducida por la proteína espiga (a menudo miocarditis focal).
- El tercer fenotipo incluye a aquellos pacientes por lo demás sanos que “mueren repentinamente” de 4 a 6 meses después de la última dosis de la vacuna contra el COVID. Los pacientes con este fenotipo normalmente carecen de los síntomas típicos característicos del síndrome post-vacuna. Si bien la patología de este síndrome no ha sido estudiada (ya que ha sido descartada por las agencias gubernamentales), es probable que sea el resultado de una endotelialitis progresiva inducida por la proteína espiga complicada con trombosis.

El Dr. Steven R. Gundry, cirujano cardíaco, realizó una puntuación de evaluación de riesgo cardíaco basada en biomarcadores (la prueba cardíaca PULS ahora disponible como SMARTVascular Dx proporcionada por SmartHealth Dx <https://www.smarthealthdx.com>) en 566 pacientes de 2 a 10 semanas después de la segunda inyección de mRNA COVID y comparó esta puntuación con la puntuación PULS obtenida de 3 a 5 meses antes de la inyección. [69] La puntuación PULS es un marcador de inflamación endotelial. En este estudio, la puntuación de riesgo coronario agudo (RCA) a los 5 años aumentó desde un valor inicial del 11 % al 25 % después de la inyección. Este estudio demuestra claramente que las "inyecciones" de ARNm conducen a una inflamación endotelial progresiva.

Figura 3. Evolución temporal de las muertes cardíacas súbitas tras la vacunación contra COVID-19



Para complicar aún más las cosas, los coágulos (microcoágulos y macrocoágulos) que se desarrollan en pacientes con enfermedad relacionada con la proteína espiga son claramente diferentes de los "coágulos habituales" y tienen varias características únicas. Estos coágulos son ricos en fibrina con fibrillas de tipo amiloide y son más resistentes a la fibrinólisis. La tinción inmuno-histoquímica demuestra una alta concentración de proteína espiga dentro de los coágulos; esto es importante ya que la proteína espiga a través de múltiples mecanismos activa la coagulación y altera la estructura de la fibrina, lo que da como resultado fibrillas de tipo amiloide.

Con base en esta información, parecería intuitivo que el uso de anticoagulantes y el enfoque del tratamiento serían diferentes para estos tres fenotipos; sin embargo, aún no se ha determinado el enfoque ideal. A continuación se proporciona un enfoque provisional para la anticoagulación. Se proporciona una revisión de las propiedades farmacológicas de los diversos anticoagulantes disponibles para el proveedor de atención médica. Luego se revisa el enfoque general para el manejo del síndrome post-vacuna multi-síntoma.

El mayor riesgo con el uso de medicamentos anticoagulantes es el sangrado clínicamente significativo. Varios factores aumentan el riesgo de hemorragia; [70-72] estos incluyen edad > 65 años (la edad avanzada es un factor de riesgo importante de hemorragia), hipertensión, insuficiencia renal, diabetes, accidente cerebrovascular previo, hemorragia previa y sexo masculino. Además, el riesgo de hemorragia aumenta exponencialmente a medida que aumenta el número de fármacos anticoagulantes/antiplaquetarios. [71;73]

Fármacos antiplaquetarios:

Aspirina (ASA): ASA produce un efecto antiplaquetario clínicamente relevante al acetilar irreversiblemente el sitio activo de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), que se requiere para la producción de tromboxano A2, un poderoso promotor de la agregación plaquetaria. Estos efectos se logran con dosis diarias de 75 mg (y superiores). El principal efecto adverso es el sangrado. El sangrado ocurre más comúnmente en el tracto gastrointestinal y rara vez es fatal. El sangrado también ocurre en otros sitios, siendo el sangrado intracraneal el más raro (aproximadamente 4 por 10,000) pero el más grave (con una tasa de letalidad del 50%).

Clopidogrel (Plavix): Clopidogrel requiere biotransformación in vivo a un metabolito tiol activo. El metabolito activo bloquea irreversiblemente los receptores de ADP en la superficie de las plaquetas, lo que evita la activación del complejo receptor GPIIb/IIIa, lo que reduce la agregación plaquetaria. Al igual que el AAS, las plaquetas bloqueadas por clopidogrel se ven afectadas por el resto de su vida útil (de 7 a 10 días). La dosis habitual es de 75 mg al día.

Anticoagulantes orales directos (DOAC):

Apixaban (Eliquis): inhibe la activación plaquetaria y la formación de coágulos de fibrina a través de la inhibición directa, selectiva y reversible del factor Xa (FXa) libre y unido a coágulos. FXa, como parte del complejo de protrombinasa que también consta de factor Va, iones de calcio y fosfolípidos, cataliza la

conversión de protrombina en trombina. La trombina activa las plaquetas y cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina. La dosis típica es de 2,5 a 5 mg dos veces al día.

Rivaroxabán (Xarelto): Mecanismo de acción similar al apixabán. La dosis típica es de 10 a 20 mg una vez al día con la cena.

Agentes fibrinolíticos orales:

Nattokinase: Nattokinase (NK) es una serina proteasa purificada y extraída del natto, un alimento tradicional japonés (similar al queso) producido a partir de la fermentación de la soja con la bacteria *Bacillus subtilis*. [74-76] Estudios recientes demostraron que un alto consumo de natto se relacionó con un menor riesgo de mortalidad total por enfermedad cardiovascular y, en particular, con un menor riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica. [77]

La nattoquinasa tiene una potente actividad fibrinolítica, antitrombótica y antiplaquetaria. [74; 75; 78-81] NK degrada la fibrina directamente y también aumenta la liberación de tPA con un aumento posterior en la formación de plasmina. [82] Además, NK mejora la fibrinólisis a través de la escisión y la inactivación de PAI-1. [76; 81] En un estudio que comparó los efectos antiplaquetarios de la NK y la aspirina, se demostró que la NK presenta excelentes actividades antitrombóticas y de agregación plaquetaria in vitro e in vivo, al inhibir la formación de tromboxano B2 a partir de plaquetas activadas con colágeno. [83] Además, en estudios con animales y humanos, la NK también tiene acciones antihipertensivas, antiateroscleróticas, reductoras de lípidos y neuroprotectoras. [75; 81; 84] De particular relevancia para los pacientes con coagulación relacionada con la proteína espiga, la nattoquinasa causa la escisión proteolítica tanto de la proteína espiga como de las proteínas amiloides. [85] En un estudio aleatorizado, la NK demostró ser más eficaz que las estatinas (simvastatina) para reducir la aterosclerosis de la arteria carótida. [86]

Chen et. al. demostraron que dosis altas de NK (10 800 Unidades Fibrinolíticas [FU]/día; ~ 500 mg/día) redujeron el grosor de la íntima-media de la arteria carótida y el tamaño de la placa carotídea. [87] Los autores informaron un efecto sinérgico entre NK y aspirina/ASA.

Los estudios indican que una administración oral de NK puede ser absorbida por el tracto intestinal. [84; 88] La NK, a diferencia de la mayoría de las proteínas, es más resistente a los fluidos gástricos altamente ácidos del estómago y puede absorberse en las últimas secciones del tubo digestivo.

La dosis óptima de nattoquinasa no está clara, sin embargo, se ha sugerido una dosis de 100-200 mg (2000-4000 FU/día) dos veces al día.

Si bien la NK parece tener un perfil de seguridad excelente, [87; 89] rara vez se ha notificado hemorragia en pacientes con factores de riesgo de hemorragia (edad avanzada, insuficiencia renal, hipertensión, AAS concomitante, etc.). [90; 91] Las altas concentraciones de vitamina K2 en el natto pueden reducir el INR (International Normalized Ratio) cuando se administran junto con warfarina; esto también puede ocurrir con suplementos de nattoquinasa si la vitamina K2 no se elimina durante el proceso de producción. Falta información sobre la seguridad y la eficacia en el embarazo y la lactancia.

Lumbroquinasa: La lumbroquinasa se deriva de un grupo de enzimas extraídas de las lombrices de tierra. Las enzimas provienen principalmente de la lombriz de tierra *Lumbricus rubellus*. La lumbroquinasa tiene propiedades farmacodinámicas muy similares a las de la nattoquinasa, es decir, descompone directamente los coágulos de fibrina, inhibe la actividad de PAI-1, mejora la actividad de t-PA, tiene actividad antiplaquetaria y escinde proteolíticamente el amiloide. [92-94] La dosis recomendada es de 300 000 a 600 000 UI/día (20-40 mg). La lumbroquinasa se ha utilizado ampliamente en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo en China; sin embargo, debido a la falta de estudios rigurosamente diseñados, la seguridad y la eficacia de la lumbroquinasa aún se desconocen en gran medida. [95] Dado que la farmacología, la eficacia clínica y la seguridad de la nattoquinasa se evaluaron en varios estudios experimentales y clínicos, se prefiere este agente a la lumbroquinasa.

Abordaje provisional de la anticoagulación en los fenotipos post-vacuna

- **Síndrome post-vacuna “típico”.** Se recomienda Nattokinase 100-200 mg (2000 - 4000 FU) dos veces al día. Se puede agregar aspirina en dosis bajas (AAS) (81 mg diarios) en pacientes con bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas (consulte los factores de riesgo). Pretorius et. al. informaron sobre el uso de "terapia triple" en 24 pacientes con COVID prolongado y la presencia de microcoágulos de fibrina amiloide en análisis de sangre viva. [96] Los pacientes fueron tratados con un mes de terapia antiplaquetaria dual (75 mg de clopidogrel/75 mg de aspirina) una vez al día, así como 5 mg de apixabán dos veces al día. Esto fue seguido por ASA y nattokinase solos. Estos autores informaron que “cada uno de los 24 casos tratados informó que sus síntomas principales se resolvieron, y esto también se reflejó en una disminución tanto de los microcoágulos de fibrina amiloide como de los puntajes de patología plaquetaria”. La terapia triple se puede considerar en pacientes con bajo riesgo de sangrado (ver factores de riesgo) que han respondido mal a la combinación de AAS y nattoquinasa sola; sin embargo, la terapia triple solo debe instituirse bajo la supervisión y el control directos de un médico con experiencia en el manejo de la anticoagulación.
- **Muerte súbita temprana.** La muerte cardíaca súbita temprana post-vacuna es una condición de pacientes jóvenes, especialmente hombres. Este es el fenotipo más problemático sin una guía clara sobre la prevención de esta condición fatal (excepto para suspender la vacunación en este grupo de alto riesgo). Muchas de las muertes ocurren durante la actividad física (muerte súbita en futbolistas); en consecuencia, se debe evitar la actividad física vigorosa durante al menos 3 semanas después de la vacunación. La suplementación con magnesio (ver la sección sobre magnesio) puede reducir el riesgo de muertes arrítmicas. El papel de los agentes antiinflamatorios (p. ej., curcumina, resveratrol, *Nigella sativa*, ácidos grasos Omega-3) no está claro.
- **Muertes cardíacas tardías (4-6 meses después de la “vacuna”).** Idealmente, estos pacientes asintomáticos deben ser estratificados por riesgo con el inicio de medidas profilácticas en los grupos de riesgo moderado a alto. Desafortunadamente, como este trastorno catastrófico

generalmente no se reconoce y, por lo tanto, no se ha estudiado, no hay datos que permitan la estratificación del riesgo. El análisis seriado de biomarcadores de riesgo cardíaco puede ser útil; [69] sin embargo, esta prueba es costosa y no está ampliamente disponible. En ausencia de un enfoque estratificado del riesgo, las siguientes intervenciones pueden reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio y muerte súbita: [97]

- Notoquinasa 100-200 mg dos veces al día
- AAS 81 mg diarios (en aquellos con bajo riesgo de sangrado)
- Ácidos grasos omega-3 2-4 gr diarios
- Suplemento combinado de resveratrol o flavonoides
- “Dieta basada en lo verde”: dieta baja en carbohidratos y alta en grasas (baja en aceites vegetales omega-6)

Terapias de Primera Línea

(Sin síntomas específicos; enumerados en orden de importancia)

Ayuno diario intermitente.

El ayuno tiene un efecto profundo en la promoción de la homeostasis del sistema inmunitario, en parte al estimular la autofagia y eliminar las proteínas extrañas y mal plegadas, promover la mitofagia y mejorar la salud mitocondrial, además de aumentar la producción de células madre. [98-104]

“Un poco de inanición realmente puede hacer más por el hombre enfermo promedio que las mejores medicinas y los mejores médicos.”

—Mark Twain
(1835-1910)

El ayuno estimula la limpieza de mitocondrias dañadas (mitofagia), proteínas mal plegadas y extrañas y células dañadas (autofagia).

▪ Dosificación y administración

Se pueden adaptar y modificar varios planes de ayuno intermitente para adaptarse mejor al estilo de vida del paciente. [98] Para el ayuno cronometrado, comience lentamente: comience con una ventana de alimentación de 12 horas 5 días a la semana y reduzca semanalmente a una ventana de alimentación de 8 horas los 7 días de la semana. Esta ventana para comer se puede acortar a 4 horas o menos con el tiempo. El ayuno cronometrado se puede intercalar con ayunos de 36 a 48 horas. Para el ayuno calórico, coma normalmente durante 5 días y ayune durante 2 días restringiendo la ingesta calórica en esos días a 500-1000 calorías por día. El ayuno intermitente/la alimentación restringida en el tiempo debe combinarse con una dieta que consista en “alimentos reales”, minimizando la ingesta de alimentos procesados, azúcar, fructosa y ácidos grasos poliinsaturados omega-6. [119]

Es importante mantenerse bien hidratado durante los períodos de ayuno; beba mucha agua y/o una solución de electrolitos. En su libro, la "Guía completa para el ayuno", Jason Fung, MD, recomienda beber café con aceite de coco agregado (triglicéridos de cadena media)/crema espesa (sin CHO ni proteínas) durante el ayuno. [98] Sorprendentemente, la cafeína estimula la autofagia, [120-122] mientras que el aceite de coco tiene numerosos beneficios para la salud. [123-125]

Es importante enfatizar que los pacientes deben comer alimentos reales (en lugar de alimentos procesados) y se prefiere una dieta baja en carbohidratos y alta en grasas (LCHF, por sus siglas en inglés) (p. ej., dieta cetogénica). Los días de ayuno deben ser no consecutivos y espaciados uniformemente a lo largo de la semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). Con el tiempo, la ventana de ayuno se puede aumentar lentamente a 16 horas y aumentar la cantidad de días de ayuno por semana. Se ha sugerido (sin datos publicados) que el ciclo de ayuno intermitente se vincule al ciclo menstrual; es decir, con un período de ayuno de 16 horas desde el día 1 hasta el día 10 (incluido Keto), un período de ayuno de 12 horas los días 11 a 16 (con Keto) y un patrón dietético "normal" los días 17 a 28 (incluidos más carbohidratos con una dieta Keto menos estricta). En las mujeres que siguen un régimen de ayuno intermitente más conservador, la adición de resveratrol y espermidina puede aumentar la autofagia (ver más abajo).

- **Mecanismos**

La autofagia juega un papel importante en la prevención de la enfermedad de Alzheimer al eliminar la proteína amiloide. Es probable que la autofagia elimine la proteína espiga y las proteínas mal plegadas inducidas por la proteína espiga. Por lo tanto, la autofagia puede desempeñar un papel fundamental en la reversión de la "espigapatía" inducida por las inyecciones de COVID. De hecho, la activación de la autofagia puede ser el único mecanismo para eliminar la proteína espiga intracelular.

- **Precauciones y contraindicaciones**

Tenga en cuenta que el ayuno está contraindicado en pacientes menores de 18 años (perjudica el crecimiento), pacientes desnutridos (IMC < 20 kg/m²) y durante el embarazo y la lactancia. Los pacientes con diabetes, gota y afecciones médicas subyacentes graves deben consultar a su médico de atención primaria antes de iniciar el ayuno, ya que es posible que se requieran cambios en sus medicamentos y estos pacientes requieren una estrecha vigilancia.

Deben evitarse los inhibidores de la bomba de protones (IBP), ya que previenen la acidificación de los lisosomas y bloquean la autofagia. [105] Los pacientes pueden desarrollar esofagitis de rebote si se interrumpe repentinamente un IBP. Los bloqueadores H₂ (famotidina, ranitidina, etc.) pueden ser una alternativa. Se ha sugerido que la fórmula estomacal de aloe vera (el aloe vera contiene más de 200 componentes biológicamente activos) y el vinagre de sidra de manzana diluido (sabe horrible) son una alternativa a un IBP; sin embargo, hay datos limitados para apoyar estas intervenciones. [106;107]

La cloroquina y la hidroxicloroquina (HCQ) actúan alcalinizando los lisosomas y, por lo tanto, interfieren con el proceso de autofagia. [108;109] Según estos datos, HCQ puede limitar el beneficio del ayuno intermitente.

Paradójicamente, mientras que la autofagia puede prevenir el cáncer, la autofagia puede promover el crecimiento de células que ya han sufrido una transformación maligna. Las células cancerosas, que tienen una mayor demanda metabólica de energía y componentes básicos macromoleculares para proliferar, muestran niveles elevados de autofagia para reciclar nutrientes. [110] Se ha demostrado que las dosis altas de HCQ (más de 800 mg/día) mejoran el resultado de los pacientes con ciertos tipos de cáncer al inhibir la autofagia. [111-115] Estos datos sugieren precaución al activar la autofagia (ayuno) en pacientes con cáncer. Sin embargo, se ha informado que las "dietas que imitan el ayuno" como complemento de la quimioterapia

mejoran los indicadores de calidad de vida. [116-118] Los pacientes deben analizar el ayuno y los protocolos de ayuno con su oncólogo tratante.

- **Mujeres y ayuno**

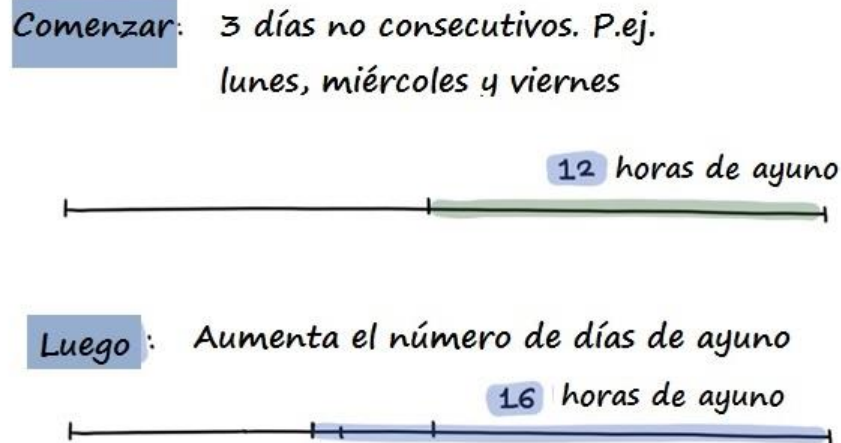
Varios estudios han sugerido que el ayuno intermitente puede no ser tan beneficioso para las mujeres pre-menopáusicas como lo es para los hombres. Esto probablemente se deba a que la restricción calórica en las mujeres está asociada con cambios en la liberación de hormonas hipotalámicas, lo que puede afectar el ciclo menstrual.

Aunque no hay estudios humanos comparables, los experimentos en ratas han demostrado que 3 a 6 meses de ayuno en días alternos causaron una reducción en el tamaño de los ovarios y produjo ciclos reproductivos irregulares en ratas hembra. [126] De manera similar, en un modelo murino, Kumar y Kaur demostraron que el ayuno intermitente influye negativamente en la reproducción en animales jóvenes debido a sus efectos adversos en todo el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. [127] Sin embargo, cabe señalar que, en este estudio, las ratas hembra eran muy jóvenes (3 meses), lo que corresponde a un ser humano de 9 años. [128] Heilbronn et al informaron que el ayuno en días alternos afectó negativamente la tolerancia a la glucosa en mujeres no obesas pero no en hombres no obesos. [129]

Los cambios en las gonadotropinas durante el ayuno solo se han evaluado en un ensayo clínico hasta la fecha. En este ensayo realizado por Li et al., mujeres jóvenes con obesidad y síndrome de ovario poliquístico (SOP) siguieron un régimen alimentario temprano de 8 horas con restricción de tiempo durante 5 semanas. [130] Al finalizar el estudio, LH y FSH permanecieron sin cambios. Es posible que el ayuno en días alternos resulte en una mayor interrupción del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal que la alimentación con restricción de tiempo de 8 horas. Además, el momento de la alimentación restringida en el tiempo puede ser importante. Jakubowicz et al demostraron que una comida copiosa al final del día (en la cena) aumentaba los niveles de estrógeno en mujeres con SOP en comparación con comer más temprano en el día. [131]

Hay muchas historias anecdóticas de mujeres que han experimentado cambios en sus ciclos menstruales después de comenzar el ayuno intermitente (probablemente en días alternos o en ayunas durante más de 24 horas). Por esta razón, es posible que las mujeres pre-menopáusicas deban seguir un enfoque modificado. Para reducir cualquier efecto adverso, las mujeres deben adoptar un enfoque moderado del ayuno: ayunos más cortos y menos días de ayuno. Sugerimos comenzar un programa de alimentación con restricción de tiempo que consiste en un ayuno de 12 horas durante dos o tres días a la semana y aumentar a partir de ahí (ver Figura 4). Además, la ventana de ayuno debe comenzar al menos 4 horas antes de irse a dormir.

Figura 4. Un plan de ayuno intermitente para mujeres premenopáusicas



Comentarios sobre el "enfoque productivo" de una paciente pre-menopáusica:

“Empecé con 14:10 todos los días durante un par de semanas (14 horas de ayuno, comiendo durante 10 horas); Luego 16:8 diariamente por otras dos semanas (16 horas de ayuno; comiendo por 8 horas); Finalmente, 18:6 durante 3-4 días de una semana con el resto de la semana 16:8.

Trato de detener cualquier ingesta oral que no sea agua tres horas antes de acostarme; descubrí que este es el factor más crítico en cómo me siento al día siguiente. No he notado ningún efecto secundario del ayuno intermitente aparte de unas pocas libras de pérdida de peso involuntaria. Sin embargo, he experimentado una mejoría en mi salud.”

Ivermectina (IVM)

Es probable que la ivermectina y el ayuno intermitente actúen de manera sinérgica para eliminar la proteína espiga del cuerpo. Se debe incluir una prueba de ivermectina en el enfoque de tratamiento de primera línea.

- **Dosificación y administración**

La ivermectina se toma mejor con una comida o justo después de ella para una mayor absorción.

Parece que los pacientes lesionados por la vacuna se pueden agrupar en dos categorías: i) los que responden a la ivermectina y ii) los que no responden a la ivermectina. Esta distinción es importante, ya que estos últimos son más difíciles de tratar y requieren una terapia más agresiva.

Sobre la base de las experiencias clínicas más actualizadas entre nuestra red de colaboración, proponemos el siguiente enfoque de tratamiento:

- Iniciar terapia con 0,3mg/kg diarios. Vuelva a evaluar las mejoras en 2-3 semanas.
 - Si no se nota mejoría, se debe iniciar una prueba de discontinuación. Tenga en cuenta que, en una minoría de casos, los pacientes que inicialmente no sintieron un beneficio con el uso reportarán un empeoramiento de los síntomas cuando se interrumpa la IVM. Estos pacientes deben reiniciarse con ivermectina diaria.
 - Si se observan mejoras o una reducción de los síntomas, se debe iniciar una prueba de 10 días con una dosis más alta, generalmente duplicando la dosis (0,6 mg/kg día), dado que una proporción significativa de pacientes que responden a la ivermectina informan mayores beneficios en dosis más altas.
 - Si el paciente informa un beneficio adicional al duplicar la dosis inicial, continúe con 0,6 mg/kg al día.
 - Si el paciente no reporta un beneficio adicional con la dosis más alta, reduzca la ivermectina a la dosis inicial de 0,3 mg/kg al día.
 - Para los que responden a la ivermectina, a menudo es necesario un tratamiento diario prolongado y crónico para apoyar su recuperación. En muchos, si se discontinúa la ivermectina diaria, a menudo a los pocos días los peores síntomas reaparecen.
 - Retiro/interrupción: una vez que los pacientes han mejorado clínicamente en la medida deseable con un régimen de tratamiento que incluye ivermectina diaria, mantenemos el régimen de tratamiento durante al menos 2 meses antes de intentar disminuir la dosis y/o reducir la frecuencia de ivermectina. El destete y/o la suspensión no es posible en muchos pacientes debido a la recurrencia de los síntomas.
- **Mecanismos**

La ivermectina tiene potentes propiedades antiinflamatorias. [110-112] La ivermectina se une a la proteína espiga y ayuda a que el huésped la elimine. [113-115]
 - **Precauciones y contraindicaciones**

Debido a la posible interacción farmacológica entre la quercetina y la ivermectina, estos medicamentos no deben tomarse simultáneamente (es decir, deben escalonarse por la mañana y la noche). La seguridad de la ivermectina en el embarazo es incierta y, por lo tanto, este medicamento debe evitarse en el primer trimestre del embarazo. [132]

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.). Tenga en cuenta que las tabletas se pueden dividir a la mitad para una dosificación más precisa, mientras que las cápsulas no se pueden.

¿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	31-35 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	42-45 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

Moderar la actividad física.

Los pacientes con síntomas prolongados de COVID y posteriores a la vacuna con frecuencia sufren fatiga severa posterior al esfuerzo y/o empeoramiento de los síntomas con el ejercicio. [133; 134] Se informa que el ejercicio aeróbico es una de las peores intervenciones terapéuticas para estos pacientes.

- **Dosificación y administración**

Recomendamos moderar la actividad a niveles tolerables que no empeoren los síntomas, manteniendo la frecuencia cardíaca del paciente por debajo de 110 BPM. Además, los pacientes deben identificar el nivel de actividad más allá del cual empeoran sus síntomas y luego tratar de permanecer por debajo de ese nivel de actividad. Los ejercicios de estiramiento y resistencia de bajo nivel son preferibles a los ejercicios aeróbicos

- **Mecanismos**

Al igual que los pacientes con síndrome de fatiga crónica, la fatiga posterior al esfuerzo puede estar relacionada con la disfunción mitocondrial y la incapacidad para aumentar la producción de ATP. [133;135;136] La prueba de esfuerzo cardiopulmonar aumentada por resonancia magnética sugiere que la falta de aumento del volumen sistólico es un mecanismo potencial de intolerancia al ejercicio en pacientes con COVID prolongado. [137]

Naltrexona en dosis baja (LDN)

- **Dosificación y administración**
1 - 4,5 mg al día. Comience con 1 mg/día y aumente a 4,5 mg/día, según sea necesario. Puede tomar de 2 a 3 meses para ver el efecto completo.
- **Mecanismos**
Se ha demostrado que la LDN tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y neuromoduladoras. [138,139]

Natoquinasa

- **Dosificación y administración**
100-200 mg (2000-4000 unidades fibrinolíticas) dos veces al día. Se puede agregar aspirina a una dosis de 81 mg diarios en pacientes de bajo riesgo.
- **Mecanismos**
La nattoquinasa es un agente fibrinolítico y antiplaquetario muy eficaz que se dirige a la coagulación anormal en el paciente lesionado por la proteína espiga. Además, se ha demostrado que la nattoquinasa provoca la disolución o destrucción de la proteína espiga extracelular. Esto puede mejorar aún más la acción anticoagulante de la nattoquinasa.

Melatonina

- **Dosificación y administración**
2-6 mg de liberación lenta/liberación prolongada antes de acostarse. La dosis debe iniciarse en 750 mcg (μg) a 1 mg por la noche y aumentarse según se tolere.
- **Mecanismos**
La melatonina tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y es un poderoso regulador de la función mitocondrial. [140-144]
- **Precauciones y contraindicaciones**
Los pacientes que son metabolizadores lentos pueden tener sueños muy desagradables y vívidos con dosis más altas.

Magnesio

- **Dosificación y administración**
Se sugiere una dosis inicial de 100 a 200 mg al día, aumentando la dosis según la tolerancia hasta 300 mg (mujeres) a 400 mg (hombres) al día. Los criterios de valoración del tratamiento incluyen un RBC-Mag en el extremo superior del rango normal (entre 4,2 y 6,8 mg/dl hasta aproximadamente 6,0 ng/dl).

- **Mecanismos**

Hay al menos 11 tipos diferentes de magnesio que se pueden tomar en forma de suplemento con biodisponibilidad variable. Generalmente, las sales orgánicas de Mg tienen una mayor solubilidad que las sales inorgánicas y presentan una mayor biodisponibilidad. [145] El citrato de magnesio es un tipo de magnesio ampliamente utilizado en forma de sal y, a menudo, se recomienda para tratar el estreñimiento; las dosis altas pueden causar diarrea y se debe evitar el uso prolongado. Los compuestos de óxido de magnesio y citrato de magnesio, comúnmente prescritos por los médicos, tienen poca biodisponibilidad. [146] El malato de magnesio, el taurato, el glicinato y el L-treonato tienen una buena biodisponibilidad y aumentarán fácilmente los niveles de magnesio en los glóbulos rojos. El taurato de magnesio y el L-treonato de magnesio aumentan significativamente los niveles de magnesio en las células cerebrales; por lo tanto, se utilizan en el tratamiento de la depresión y la enfermedad de Alzheimer. [146; 147]

- **Precauciones y contraindicaciones**

El alto consumo de magnesio de suplementos dietéticos y medicamentos puede causar diarrea, náuseas y calambres abdominales.

Azul de metileno

La dosis baja de azul de metileno (LDMB) es una opción terapéutica en pacientes con niebla cerebral y otros síntomas neurológicos; esto se puede combinar con la fotobiomodulación transcraneal.

- **Dosificación y administración**

10-30 mg al día. La dosis óptima es altamente individualizada y cada paciente necesita encontrar la dosis adecuada para ellos.

Es importante que los pacientes y/o sus proveedores de atención médica compren azul de metileno de grado farmacéutico, libre de impurezas y de alta calidad. Los pacientes pueden comprar una solución de azul de metileno al 1% premezclada (p. ej., <https://www.bphchem.com/product/metileno-blue-1-usp-grade-50-ml-1-drop-contains-0-5-mg-de-azul-de-metileno/>), MB en forma de polvo que requiere reconstitución en una solución al 1% (p. ej., de CZTL en <https://cztl.bz/?ref=Lwr85>), o MB Buccal Troughes (<https://trosccriptions.com/products/>) (estos causarán manchas azules en la boca y los dientes; los troughes se pueden tragar para evitar este efecto).

Una solución de azul de metileno al 1% contiene 10 mg de MB en 1 ml de solución (y 0,5 mg/gota). Se formula una solución de MB al 1% mezclando 1 gramo de azul de metileno con 100 ml de agua. Utilice un frasco cuentagotas para administrar).

Dosificación de LDMB:

- Comience con 5 mg (0,5 ml) dos veces al día durante la primera semana.
- Luego, aumente gradualmente la dosis cada 2-3 días (guiado por los síntomas, es decir, mejora en la fatiga y/o mejora cognitiva) hasta alcanzar un máximo de 30 mg (3 ml) por día.
- Tómese el séptimo día libre cada semana para permitir que el cuerpo se “reinicie”.

- **Mecanismos**

El azul de metileno (MB) tiene una serie de propiedades biológicas que pueden ser potencialmente beneficiosas en pacientes lesionados por vacunas. MB induce la mitofagia (autofagia mitocondrial) y tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, neuroprotectoras y antivirales. [148; 149]

Un estudio realizado en 2013 encontró que la neuroprotección inducida por azul de metileno está mediada, al menos en parte, por la macroautofagia a través de la activación de la señalización de AMPK. [150] MB cruza fácilmente la BHE y entra preferentemente en las mitocondrias neuronales. MB tiene una alta biodisponibilidad para el cerebro con niveles de tejido cerebral diez veces más altos que los niveles séricos. [151;152] El azul de metileno en dosis bajas (LDMB) estimula la respiración mitocondrial mediante la donación de electrones a la cadena de transporte de electrones. MB puede redirigir electrones directamente del complejo I al complejo III, evitando la fuga de electrones y la posterior producción de ROS.

El MB y la fotobiomodulación (PBM) tienen efectos beneficiosos similares sobre la función mitocondrial, el daño oxidativo y la inflamación. Por lo tanto, el tratamiento con MB se combina a menudo con la terapia PBM. [153; 154]. Sin embargo, debido a que PBM y MB ejercen efectos beneficiosos a través de distintos mecanismos, se espera que la combinación del uso de estas dos terapias mejore los resultados terapéuticos de manera sinérgica. Numerosos estudios indican una mejora en la función mitocondrial cerebral y la función neurológica después del tratamiento con MB y PBM para un espectro de enfermedades neurológicas. [152;153;155]

- **Precauciones y contraindicaciones**

LDMB hará que su orina sea azul o azul verdosa. Algunos pacientes pueden experimentar una reacción de Herx. Una reacción de Herx puede causar fatiga, náuseas, dolor de cabeza o dolor muscular. Si experimenta una reacción de Herx, detenga el protocolo durante 48 horas y luego reanúdelo lentamente.

NO tome MB si está embarazada o amamantando.

El MB es un potente inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) que, junto con un ISRS, puede potenciar el síndrome serotoninérgico, una emergencia médica potencialmente mortal. Esta combinación de medicamentos debe evitarse enérgicamente. No tome FLUVOXAMINA, FLUOXETINA o BUPROPION o cualquier otro ISRS -NDRI (inhibidor de la recaptación de norepinephina-dopamina) con MB.

MB aumenta la toxicidad del bitartrato de hidrocodona al aumentar los niveles de serotonina en la sangre. Esta combinación debe evitarse.

Las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenado (G6PD) no deben recibir tratamiento con MB, ya que puede causar anemia hemolítica.

Luz Solar y Fotobiomodulación (PBM).

La luz del sol tiene grandes poderes terapéuticos. Nuestros antepasados vagaron por la tierra y estuvieron expuestos a la luz solar diariamente, probablemente con beneficios de salud profundamente

importantes. [156] PBM también se conoce como terapia de luz de bajo nivel, terapia de luz roja y terapia de luz infrarroja cercana.

- **Dosificación y administración**

Sugerimos que los pacientes se expongan a unos 30 minutos de sol del mediodía siempre que sea posible (al menos 3 veces por semana). Una caminata rápida al mediodía es una alternativa viable. Cuando ninguna de estas intervenciones es factible o práctica, y en aquellos que desean evitar la exposición a la radiación ultravioleta, los pacientes pueden exponerse a la radiación roja y NIR emitida por los paneles LED. Se recomienda a los interesados en esta terapia leer el libro de Ari Whitten titulado "**La guía definitiva para la terapia con luz roja**". [168]

Hay varios paneles LED con múltiples luces rojas e IR disponibles comercialmente (por ejemplo, <https://mitoredlight.com/>, <https://hoogahealth.com/>, <https://platinumtherapylights.com/>). La desventaja de los paneles LED es que no imitan la radiación solar, ya que emiten picos de luz roja de 1 a 10 nm de ancho a 660 nm y NIR-A a 830 nm. Por el contrario, las bombillas ThermalLight® (SaunaSpace® Saunas™) tienen un espectro de radiación muy parecido al de radiación solar, pero sin radiación UV. Alrededor del 39% del espectro emitido por la bombilla ThermalLight® es NIR-A (el espectro solar tiene un 41% IR-A) y alrededor del 41% de la radiación está en el rango IR-B; parte de IR-A e IR-B (1000-3000 nm) contribuye a los efectos térmicos de la radiación emitida, lo que promueve la hipertermia inducida (terapia de sauna) y se analiza a continuación en "**Otras terapias potenciales**".

- **Mecanismos**

El resplandor espectral de la radiación solar se extiende desde 10 nm hasta aproximadamente 3000 nm, es decir, el espectro de radiación 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)).

De todas las longitudes de onda de la luz solar, la radiación NIR-A tiene la penetración más profunda en los tejidos, siendo de hasta 23 mm. NIR-A en el rango de 1000 a 1500 nm es óptimo para calentar tejidos. Durante la pandemia de gripe de 1918, el "**tratamiento al aire libre de la gripe**" pareció ser el tratamiento más eficaz para los pacientes gravemente enfermos. [157] El Cirujano General de Massachusetts informó que "**mucho aire y sol**" 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, comenta "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".

Un gran estudio prospectivo más reciente demostró que evitar la exposición al sol es un factor de riesgo de mortalidad por todas las causas. [158] En este estudio, la tasa de mortalidad entre los que evitaban la exposición al sol era aproximadamente el doble en comparación con el grupo de mayor exposición al sol. Aparte de la radiación UV que estimula la síntesis de vitamina D, la radiación roja y la del infrarrojo cercano (NIR) tienen un profundo efecto en la fisiología humana, actuando en particular como estimulante mitocondrial y aumentando la producción de ATP. [159]

El mecanismo de acción mejor estudiado de PBM se centra en mejorar la actividad del citocromo c oxidasa, que es la unidad cuatro de la cadena respiratoria mitocondrial, responsable de la reducción final de oxígeno a agua. Además, uno de los efectos más reproducibles de PBM es una reducción general de la inflamación. Se ha demostrado que PBM reduce los marcadores del fenotipo M1 en los macrófagos activados. [159] Muchos informes han mostrado reducciones en especies reactivas de nitrógeno y prostaglandinas en varios modelos animales. Además, PBM activa una amplia gama de factores de transcripción que conducen a una mejor supervivencia celular. También se ha sugerido que la luz NIR aumenta la producción de melatonina en las mitocondrias. [160]

En un destacado estudio in vitro, Aguida et al demostraron que la luz infrarroja provocó una marcada reducción en la vía de respuesta inflamatoria dependiente de TLR-4 en una línea de cultivo de células humanas. [161] En este estudio, la exposición a la luz infrarroja resultó en una disminución significativa en la actividad de NFκB y AP1, así como una disminución marcada en la expresión de genes pro-inflamatorios. El aumento de la temperatura corporal inducido por NIR-A y NIR-B activa la producción de proteínas de choque térmico (que aumentan la autofagia), así como las vías esenciales de supervivencia del estrés celular.

Los datos emergentes sugieren que el PBM transcraneal tiene efectos beneficiosos en una variedad de enfermedades neuropsiquiátricas que incluyen accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y depresión. [162-165] Se ha sugerido que PBM tiene un papel en la prevención y el tratamiento de COVID-19. [166] Un reciente estudio doble ciego controlado por simulación que utilizó un dispositivo LED demostró una mejora notable en el estado de los pacientes hospitalizados con infección aguda por COVID-19.

Resveratrol o una combinación de flavonoides

El resveratrol es un fitoquímico vegetal (flavonoide) que posee notables propiedades biológicas. [169-171] Lo más importante es que activa la autofagia. [172; 173]

- **Dosificación y administración**

400-500 mg diarios. Para pacientes con síntomas agudos, se sugiere resveratrol en una dosis de 500 mg dos veces al día. En pacientes recuperados y en tratamiento preventivo/de mantenimiento, debería ser suficiente una dosis de 400-500 mg/día.

El resveratrol puede aumentar el efecto de la alimentación restringida en el tiempo (ayuno intermitente) en la activación de la autofagia. Por lo tanto, el resveratrol debe tomarse en ayunas y no con una comida.

La quercetina, un flavonoide vegetal con muchas de las propiedades biológicas del resveratrol, actúa sinérgicamente con el resveratrol y aumenta la biodisponibilidad del resveratrol. [175-177] El pterostilbeno es otro flavonoide vegetal similar al resveratrol en estructura con propiedades biológicas similares. [178-180] Sin embargo, la estructura única del pterostilbeno lo hace más soluble en aceite que el resveratrol, lo que aumenta su absorción y captación celular al mismo tiempo que reduce la tasa de eliminación del cuerpo.

La investigación ha demostrado que el pterostilbeno tiene siete veces la vida media del resveratrol y tiene una mayor bioactividad para reducir los efectos del estrés oxidativo. Por lo tanto, sugerimos un suplemento combinado de "alta calidad" con resveratrol y quercetina e idealmente que también contenga pterostilbeno.

- **Mecanismos**

El resveratrol tiene propiedades antiinflamatorias, antivirales (SARS-CoV-2), antioxidantes y anticoagulantes y tiene efectos beneficiosos sobre el microbioma. El resveratrol también se une a la proteína espiga ayudando a promover la autofagia.

- **Precauciones y contraindicaciones**

Generalmente, la biodisponibilidad oral del resveratrol es baja. [174] Sin embargo, una formulación bio-mejorada que contiene trans-resveratrol de la raíz japonesa Knotweed parece tener una mejor biodisponibilidad.

No se ha determinado la seguridad de estos fitoquímicos durante el embarazo y, por lo tanto, deben evitarse.

Debido a la posible interacción farmacológica entre la quercetina y la ivermectina, estos fármacos no deben tomarse simultáneamente (es decir, deben escalonarse por la mañana y por la noche). El uso de quercetina rara vez se ha asociado con hipotiroidismo. [181] El impacto clínico de esta asociación puede estar limitado a aquellos individuos con enfermedad tiroidea preexistente o aquellos con tiroidismo subclínico. La quercetina debe usarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo y deben controlarse los niveles de TSH.

Probióticos/prebióticos

Los pacientes con síndrome post-vacuna presentan clásicamente una disbiosis severa con pérdida de Bifidobacterium. [182-184]

- **Dosificación y administración**

Se recomienda un yogur griego sin azúcar añadido con prebióticos y probióticos. Los probióticos sugeridos incluyen Megasporebiotic (Microbiome labs), TrueBifidoPro (US Enzymes) y yourgutplus+. [185] Además, el uso de Glucomanano (de raíz de Konjac) y/o semillas de Chía aportan fibra soluble e insoluble (prebiótico) requerida para la normalización del microbioma. [297-299]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Si los pacientes tienen disbiosis de moderada a grave y/o sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBIO, por sus siglas en inglés), entonces los prebióticos pueden tener el efecto no deseado de "alimentar a las bacterias dañinas" y contribuir al empeoramiento de la disbiosis. Los probióticos solos y/o los alimentos fermentados son menos probables en albergar y nutrir microbios intestinales comensales y anormales.

Dependiendo de la marca, algunos productos pro/prebióticos pueden tener un alto contenido de azúcar, lo que promueve la inflamación. Busca marcas sin azúcar añadido y trata de elegir productos que además sean sin gluten, sin caseína y sin soja.

Terapias Complementarias/de Segunda Línea

(Listados en orden de importancia)

Vitamina D (4000-5000 unidades/día) y Vitamina K2 (100 mcg/día)

- **Dosificación y administración**

La dosis de vitamina D debe ajustarse de acuerdo con el nivel inicial de vitamina D. Sin embargo, una dosis de 4000-5000 unidades/día de vitamina D, junto con 100 mcg/día de vitamina K2 es una dosis inicial razonable.

N-acetilcisteína (NAC)

- **Dosificación y administración**

600-1500 mg/día [186-188]

- **Mecanismos**

NAC es el precursor del glutatión reducido. NAC penetra en las células donde se desacetila para producir L-cisteína, promoviendo así la síntesis de GSH. [188] Con base en una amplia variedad de mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores, es probable que la administración oral de NAC desempeñe un papel adyuvante en el tratamiento de la lesión por vacuna. Varios estudios demostraron que la NAC se absorbe bien en el intestino y que la suplementación con NAC es eficaz para aumentar los niveles de GSH.

- **Precauciones y contraindicaciones**

El glutatión oral se absorbe mal y generalmente no se recomienda. [189; 190] Sin embargo, el acetil glutatión es más lipofílico que el glutatión, lo suficiente como para que las células lo absorban intacto, y se ha demostrado que aumenta rápidamente los niveles de GSH intracelular. Un suplemento combinado que contiene acetil glutatión, NAC y vitamina C puede mejorar la biodisponibilidad del glutatión. Además, se ha demostrado que el glutatión liposomal aumenta los niveles tisulares, la capacidad antioxidante y la función inmunitaria. [191]

Suplementos Cardio Miracle™ y L-arginina/L-citrulina

Cardio Miracle es un suplemento con más de 50 ingredientes formulados para aumentar la producción de óxido nítrico (NO). El suplemento contiene L-arginina, L-citrulina, Remolacha (alta en nitratos dietéticos), L-Ornitina, CoQ10, así como una mezcla de fitonutrientes de frutas y vegetales.

- **Mecanismos**

L-Arginina es el sustrato utilizado para la producción de NO por la óxido nítrico sintetasa (NOS). [257] Se ha demostrado que los pacientes con infección aguda por COVID-19 tienen niveles bajos de L-arginina en plasma. [258] Además, los síndromes de COVID-19 se caracterizan por la

supresión de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) que agrava la deficiencia de NO. [259; 260] La propia proteína espiga puede desempeñar un papel importante en la inhibición de la actividad de la eNOS. La deficiencia de NO es un factor importante que causa disfunción endotelial y eventos trombóticos. Además, la activación de la vía del NO-GMP cíclico tiene efectos antiinflamatorios que modulan las células T activadas, reducen la liberación de citoquinas y estimulan la reparación vascular. [261] Además, la L-arginina en sí misma es importante para la función normal de las células T y el cambio de macrófagos M1 a M2. [257] Es probable que un suplemento de L-arginina/L-citrulina tenga efectos aditivos o sinérgicos cuando se combina con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5. (vea abajo).

- **Precauciones y contraindicaciones**

Es probable que se deba evitar la L-arginina en pacientes con neoplasias malignas activas. [192; 193]

Ácidos grasos omega-3

- **Dosificación y administración**

Sugerimos una combinación de EPA/DHA con una dosis inicial de 1 g/día (EPA y DHA combinados) y aumentando hasta 4 gr/día (de los ácidos grasos Omega-3 activos).

- **Mecanismos**

Los ácidos grasos Omega-3 tienen efectos antiinflamatorios y cardioprotectores y juegan un papel importante en la resolución de la inflamación al inducir la producción de resolvina. [194; 195] Además, se cree que los ácidos grasos Omega-3 brindan potentes efectos vasculoprotectores al mejorar la función endotelial, limitar la inflamación vascular, reducir la trombosis y limitar la producción de especies reactivas de oxígeno. [196] El pescado, en particular el salmón salvaje del Atlántico (o Alaska), es una buena fuente de ácidos grasos omega-3. Los suplementos de omega-3 incluyen Vascepa™ (icosapent etílico; un éster etílico del ácido eicosapentaenoico [EPA]), Lovaza™ (una combinación de ésteres etílicos de EPA y ácido docosahexaenoico [DHA]), así como "suplementos regulares de aceite de pescado" que contienen una combinación de EPA/DHA. No está claro si los beneficios cardiovasculares y antiinflamatorios informados de los ácidos grasos Omega-3 se deben principalmente a EPA (es decir, marketing farmacéutico) o a la combinación de EPA y DHA. [197-204] Sin embargo, ahora se reconoce ampliamente que "EPA y DHA se metabolizan a diferentes mediadores y son igualmente importantes con respecto a la protección cardiovascular (y la inflamación)". [201] En base a estos datos sugerimos una combinación de EPA/DHA con una dosis inicial de 1 g/día (EPA y DHA combinados) y aumentando hasta 4 g/día (de los ácidos grasos omega-3 activos).

Sildenafil con o sin L-arginina-L-Citrulina [205-210]

- **Dosificación y administración**

Dosis de sildenafil aumentadas de 25 a 100 mg 2-3 veces al día con L-arginina/L-citrulina en polvo dos veces al día. Puede ser útil para la niebla mental, así como para la enfermedad microvascular con coagulación y perfusión deficiente. Cabe señalar que la curcumina, el

resveratrol, el galato de epigallocatequina (EGCG) y el ácido valproico potencian los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5).

Nigella sativa

Nigella sativa es un pequeño arbusto originario del sur de Europa, el norte de África y el sudeste asiático. Las semillas y el aceite de *Nigella sativa* se han utilizado como agente médico durante miles de años. El componente activo más importante es la timohidroquinona.

- **Dosificación y administración**
Se sugiere una dosis de 200-500 mg dos veces al día del aceite encapsulado. [211-214]
- **Mecanismos**
Nigella sativa tiene propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales (SARS-CoV-2), antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras. [211; 212]
- **Precauciones y contraindicaciones**
Cabe señalar que la timohidroquinona disminuye la absorción de ciclosporina y fenitoína. Por lo tanto, los pacientes que toman estos medicamentos deben evitar tomar *Nigella sativa*. [215]
Además, se informaron dos casos de síndrome serotoninérgico en pacientes que tomaban *Nigella sativa* y se sometieron a anestesia general (probable interacción con opiáceos). [216]

Vitamina C

- **Dosificación y administración**
1000 mg por vía oral dos o tres veces al día.
- **Mecanismos**
La vitamina C tiene importantes propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y potenciadoras del sistema inmunitario, incluida una mayor síntesis de interferones de tipo I. [217-221]
- **Precauciones y contraindicaciones**
Evitar en pacientes con antecedentes de cálculos renales. La vitamina C oral ayuda a promover el crecimiento de poblaciones bacterianas protectoras en el microbioma.

Espermidina

- **Dosificación y administración**
1000-2000 mg (extracto de germen de trigo) al día.
- **Mecanismos**
La espermidina es una poliamina natural que, como el resveratrol, tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Conserva la función mitocondrial y se ha demostrado que reduce las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas, y prolonga la vida útil. [222; 223] Además, al igual que el resveratrol, la espermidina promueve la autofagia. Sin embargo, el resveratrol y la espermidina activan la autofagia a través de diferentes vías

metabólicas y, por lo tanto, es probable que tengan efectos aditivos o sinérgicos. [224] El germen de trigo, los champiñones, la toronja, las manzanas y el mango son fuentes naturales ricas en espermidina. [225] Los suplementos de germen de trigo contienen altas cantidades de espermidina con buena biodisponibilidad.

- **Precauciones y contraindicaciones**

Se informa que las células cancerosas tienen un metabolismo de poliamina desregulado y, por lo tanto, es mejor evitar la espermidina en pacientes con una malignidad conocida. [226] Además, se debe evitar la espermidina en hombres mayores de 60 años que tienen un alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. [227]

Estimulación cerebral no invasiva (ECNI)

- **Dosificación y administración**

Usando la estimulación transcraneal de corriente continua o la estimulación magnética transcraneal, se ha demostrado que mejora la función cognitiva en pacientes con COVID prolongado y otras enfermedades neurológicas.[228-235]. La ECNI es indolora, extremadamente segura y fácil de administrar. ECNI es una terapia reconocida ofrecida por muchos centros de medicina física y rehabilitación (por ejemplo, consulte https://www.hopkinsmedicine.org/physical_medicine_rehabilitation/services/programs/brain-stimulation/treatment.html). Los pacientes también pueden comprar un dispositivo aprobado por la FDA para uso doméstico <https://www.fisherwallace.com/>

Vitamina C intravenosa

- **Dosificación y administración**

25 gr semanales, junto con vitamina C oral 1000 mg (1 gramo) 2-3 veces al día. La vitamina C intravenosa en dosis altas es "cáustica" para las venas y **debe administrarse lentamente durante 2 a 4 horas**. Además, para evaluar la tolerabilidad del paciente, la dosis inicial debe estar entre 7,5 y 15 g.

- **Precauciones y contraindicaciones**

Las dosis diarias totales de 8-12 g han sido bien toleradas, sin embargo, las dosis altas crónicas se han asociado con el desarrollo de cálculos renales, por lo que la duración de la terapia debe ser limitada. [103-108] Retirar la vitamina C intravenosa según se tolere.

Modificación del comportamiento, terapia de atención plena (mindfulness) [236] y el apoyo psicológico puede ayudar a mejorar el bienestar general y la salud mental de los pacientes. [237]

El suicidio es un problema real en el paciente lesionado por vacunas. Los grupos de apoyo y la consulta con profesionales de la salud mental son importantes. Se ha demostrado que el Tai Chi, una forma de arte marcial chino tradicional que promueve la salud, es beneficioso para prevenir y tratar enfermedades, incluido el COVID prolongado. [238; 239] El yoga tiene propiedades inmunomoduladoras que pueden ser beneficiosas en pacientes lesionados por vacunas. [240]

Terapias de Tercera Línea

Terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB) [241-249]

TOHB tiene potentes propiedades antiinflamatorias, disminuyendo las citoquinas pro-inflamatorias mientras aumenta la IL-10. Además, TOHB polariza los macrófagos hacia el fenotipo M2 y mejora la función mitocondrial. Sorprendentemente, es el aumento de la presión, más que el aumento de la concentración de oxígeno disuelto, lo que parece mediar estos efectos.

- **Dosificación y administración**

La TOHB se administra a presiones variables, con y sin oxígeno. La adición de oxígeno aumenta la respuesta clínica. La respuesta clínica máxima se logra mediante el uso de cámaras de alta presión (que normalmente alcanzan los 2,4 ATM) con oxígeno al 100 % durante 60 minutos. Si TOHB se administra usando cámaras de presión más baja (menos de 1,5 ATM) sin oxígeno suplementario, la respuesta clínica, aunque presente, es significativamente menor, por lo que se necesitará una mayor cantidad de sesiones para alcanzar una meseta clínica.

En general, la duración del tratamiento de TOHB debe basarse en la respuesta clínica y continuarse durante al menos 40 sesiones y hasta que el beneficio se haya estancado. Si ningún beneficio es evidente clínicamente después de 10 sesiones, la TOHB debe considerarse un fracaso terapéutico.

- **Mecanismos**

Zilberman-Itskovich et al realizaron un ensayo aleatorizado, controlado con simulación y doble ciego que evaluó el efecto de TOHB en 73 pacientes con COVID prolongado. [250] Tanto los pacientes con TOHB como los simulados recibieron 40 sesiones diarias (cinco veces a la semana) en una cámara de varios lugares. El protocolo TOHB incluía respirar oxígeno al 100% por mascarilla a 2 ATM durante 90 minutos. En el grupo TOHB, hubo una mejora significativa en la función cognitiva global, la atención y la función ejecutiva, así como una mejora en el dominio de la energía, los síntomas psiquiátricos y el nivel de dolor. Los resultados clínicos se asociaron con una mejora significativa en la perfusión de resonancia magnética cerebral y cambios microestructurales.

- **Precauciones y contraindicaciones**

Esta terapia está limitada por problemas logísticos y de costo. Varias empresas ofrecen el alquiler de cámaras portátiles de baja presión con opción de compra (<https://www.oxyhealth.com/vitaeris-320.html> , <https://summit-to-sea.com/>, <https://www.aha-hyperbarics.com/>)

Estimulación Mecánica de Baja Magnitud (EMBM o Vibración de Cuerpo Entero)

- **Dosificación y administración**

Se ha demostrado que la estimulación mecánica de baja magnitud (0,3-0,4 G) y alta frecuencia (32-40 Hz) aumenta la densidad ósea, así como los índices de bienestar general en pacientes con una variedad de trastornos médicos. [251]

- **Mecanismos**

Se postula que esta intervención recluta células madre de la médula ósea además de tener efectos metabólicos e inmunológicos. En los humanos, la aceleración de baja magnitud se aplica a través de los pies al pararse sobre una plataforma que oscila a una frecuencia de resonancia relativamente alta. Estos parámetros son muy seguros, indolores y fáciles de administrar. Esta terapia la ofrecen los Centros de Medicina Física y Rehabilitación, o se puede comprar un dispositivo para uso doméstico (<https://www.juvent.com/health/>) de manera similar a la estimulación cerebral no invasiva (ECNI)

“Optimizador de energía mitocondrial”

Con pirroloquinolina quinona, glicofosfolípidos, CoQ10, NADH y otros nutrientes (p. ej., Life Extension Energy Optimizer, Restorative Solutions Mitochondrial Nutrition PQQ, Researched Nutritionals ATP 360® y ATP Fuel® y Pure Encapsulations Mitochondria-ATP) [252-258]

Hidroxichloroquina (HCQ)

- **Dosificación y administración**

200 mg dos veces al día durante 1 a 2 semanas, luego reduzca según lo tolere a 200 mg/día.

- **Mecanismos**

La HCQ es un potente agente inmunomodulador y se considera el fármaco de elección para el lupus eritematoso sistémico (LES), donde se ha demostrado que reduce la mortalidad por esta enfermedad. Por lo tanto, en pacientes con autoanticuerpos positivos o en los que se sospeche que la autoinmunidad es un mecanismo subyacente destacado, se debe considerar la HCQ de manera temprana. Además, cabe señalar que el LES y el síndrome post-vacuna tienen muchas características en común. HCQ es seguro durante el embarazo; de hecho, este medicamento se ha utilizado para tratar la preeclampsia [259-263]

- **Precauciones y contraindicaciones**

Con el uso a largo plazo, la dosis debe reducirse (100 o 150 mg/día) en pacientes que pesen menos de 61 kg (135 lbs). Cabe señalar que HCQ limitará la eficacia del ayuno intermitente.

Dosis bajas de corticosteroides

- **Dosificación y administración**

10-15 mg/día de prednisona durante 3 semanas. Disminuir a 10 mg/día y luego 5 mg/día, según se tolere.

Pacientes con niveles elevados de homocisteína

Los pacientes con niveles elevados de homocisteína pueden beneficiarse del tratamiento con 800 ug de 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), la forma biológicamente más activa de ácido fólico. [264] Paradójicamente, la sola suplementación con ácido fólico aumentará los niveles de homocisteína, particularmente en pacientes con polimorfismo MTHFR. [264] Es por ello que se deben agregar vitaminas del complejo B que contengan B2 (riboflavina) y vitamina B6, magnesio y vitamina D adicionalmente. [62]

Otros tratamientos potenciales

(Requiere evaluación adicional)

- **Plasmaféresis.** La plasmaféresis mejora los niveles sistémicos de citocinas, la coagulopatía y la capacidad de respuesta inmunitaria en pacientes con COVID grave con un posible beneficio en la mortalidad. [265-272] Kiprov, et. al. han publicado un informe de caso de una mejora clínica dramática en un paciente con COVID prolongado. [273] En este informe, los marcadores de macrófagos inflamatorios del paciente disminuyeron y los marcadores de linfocitos, incluidas las células asesinas naturales y las células citotóxicas T-CD8, aumentaron; además, las proteínas inflamatorias circulantes disminuyeron. Adicionalmente, es probable que la plasmaféresis elimine los autoanticuerpos y mejore la coagulopatía de estos pacientes. Somos conscientes de informes anecdóticos de marcada mejoría en los síntomas neurológicos, especialmente neuropatía de fibra pequeña (SFN) y niebla cerebral en pacientes lesionados por vacunas tratados con esta modalidad terapéutica. Sin embargo, este es un recurso limitado y costoso que, en sí mismo, no está exento de complicaciones. Por otra parte, es necesario determinar la durabilidad de la respuesta clínica. Si bien la plasmaféresis/intercambio de plasma es una opción terapéutica para el paciente con discapacidad neurológica grave después de la vacunación, se requieren datos adicionales antes de que esta modalidad pueda recomendarse ampliamente.
- **Ácido valproico** [274; 275]; Depakote, 250 mg 2-3 veces al día. El ácido valproico tiene efectos antiinflamatorios y polariza los macrófagos hacia un fenotipo M2. [276] Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) se están estudiando para la regeneración neuronal. Además, el ácido valproico tiene importantes efectos anticoagulantes y antiplaquetarios [277] y es un inductor de proteínas de choque térmico. [278] El ácido valproico puede ser útil para los síntomas neurológicos. El tratamiento debe limitarse a menos de 6 a 9 meses debido a la preocupación por la pérdida de volumen cerebral, particularmente en aquellos pacientes con disfunción cognitiva. [279] En un modelo de isquemia/hipoxia cerebral, el resveratrol mejoró notablemente los efectos neuroprotectores del ácido valproico. [280] Además, se ha informado que el resveratrol revierte la toxicidad del ácido valproico, [281; 282]. Estos datos sugieren que el resveratrol (en una dosis de 500 mg – 1000 mg dos veces al día) debería recomendarse en pacientes a los que se les prescribió ácido valproico.
- **Hipertermia inducida e Hidroterapia Fría.** Se desconoce el papel de los baños de sauna y la terapia de frío (duchas frías, baños fríos) en pacientes con COVID prolongado y lesionados por vacunas. [283;284] Se ha demostrado que los baños de sauna regulares reducen la mortalidad

cardiovascular y por todas las causas, prolongan la vida útil, mejoran el rendimiento del ejercicio y mejoran el resultado de los pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas. [285-289] La hipertermia inducida aumenta la expresión de proteínas de choque térmico, lo que activa la autofagia. Además, la terapia de calor aumenta la expresión de las vías de estrés celular, tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios y mejora la función mitocondrial. [283] El baño de sauna tiene efectos fisiológicos muy similares a los del ejercicio aeróbico (aumenta la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el gasto cardíaco). [290;291] Dado que los pacientes con COVID prolongado y los lesionados por vacunas son intolerantes al ejercicio (no pueden aumentar el gasto cardíaco) [137], es posible que los baños de sauna no se toleren bien. Sin embargo, se ha demostrado que los baños de sauna y la hipertermia inducida mejoran la función endotelial y cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. [292] Además, un metanálisis reciente informó que los baños de sauna mejoraron la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. [269] La terapia Waon (sauna seca de infrarrojos) ha mostrado resultados prometedores en pacientes con síndrome de fatiga crónica. [294;295] Los pacientes interesados en baños de sauna deben determinar su tolerancia a las sesiones cortas (5 a 10 minutos) y aumentar la duración según lo toleren (hasta 20 minutos) de tres a cuatro veces por semana. De manera similar, se desconoce el papel de la terapia con frío en los lesionados por vacunas; los pacientes deben determinar de manera similar su tolerancia a este enfoque de tratamiento. [296;297]

- **Pentoxifilina (PTX);** Se debe considerar PTX ER, 400 mg tres veces al día, en aquellos pacientes con trastornos microcirculatorios graves. PTX es un fármaco fosfodiesterasa no selectivo que tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes. [224] Además, la PTX mejora la deformabilidad de los glóbulos rojos y reduce la viscosidad de la sangre, por lo que puede mitigar la hiperviscosidad y la hiperagregación de glóbulos rojos, que está relacionada con el desarrollo de coagulopatía en pacientes lesionados por la vacuna.
- **Maraviroc;** 300 mg por vía oral dos veces al día. Si han transcurrido de 6 a 8 semanas y los síntomas significativos persisten a pesar de las terapias anteriores, se puede considerar este medicamento. Tenga en cuenta que Maraviroc puede ser costoso y tiene riesgo de efectos secundarios e interacciones farmacológicas importantes. Maraviroc es un antagonista del receptor de quimiocinas C-C tipo 5 (CCR5). Si bien muchos pacientes con COVID prolongado y después de la vacuna han sido tratados con Maraviroc, el papel de este medicamento requiere una evaluación adicional. [298]
- **Sulforafano (polvo de brotes de brócoli)** 500 mcg – 1gr dos veces al día. Si bien el sulforafano tiene muchos beneficios potenciales en pacientes con COVID, [269-271] COVID prolongado y síndrome post-vacuna, hay datos clínicos limitados para respaldar esta intervención. El sulforafano tiene efectos inmunomoduladores al dirigirse a los monocitos/macrófagos, lo que sugiere un beneficio en las afecciones inflamatorias crónicas. [299-301] El sulforafano es un suplemento beneficioso que puede ser útil para reducir la neuroinflamación y el estrés oxidativo mediados por la microglía. Además, como bien se ha popularizado, el sulforafano tiene un papel importante en la profilaxis del cáncer. La farmacología y la dosificación óptima del sulforafano son complejas. El sulforafano en sí mismo es inestable. El suplemento debe contener los dos precursores, **glucorafanina y mirosinasa**, que reaccionan cuando se consume el suplemento. Los “extractos” de brócoli se producen de una manera que destruye por completo la actividad de la enzima mirosinasa. Como tal, estos extractos son incapaces de producir sulforafano cuando se consumen en un suplemento o alimento.[302,303] Recomendamos un polvo de brotes de

brócoli 100 % enteros, que retiene al máximo tanto la glucorafanina como la mirosinasa y, al mismo tiempo, desactiva los inhibidores.

- **Diente de león (*Taraxacum officinale*)**. La raíz, la flor y las hojas del diente de león contienen una variedad de fitoquímicos que tienen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, hipolipidémicas, antimicrobianas y anticoagulantes. [304, 305] Se informa ampliamente que el diente de león es efectivo para "desintoxicar" la proteína espiga. Un estudio in vitro demostró que un extracto de hoja de diente de león alteró la unión de la proteína espiga del SARS-CoV-2 al receptor ACE. [306] Parecería que este efecto se debió a alteraciones (unión) del receptor ACE-2 en lugar de unirse a la proteína espiga. Por lo tanto, no está claro si el extracto de diente de león realmente se une a la proteína espiga y potenciaría la eliminación de esta proteína. La Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia recomienda una dosis de 4-10 gr tres veces al día (20-30 mg/ml en agua caliente). [307] Cabe señalar que el extracto de diente de león se considera contraindicado en personas con enfermedad hepática y biliar, obstrucción del conducto biliar, cálculos biliares, colangitis y úlcera péptica activa. [307] Además, el diente de león es rico en potasio y debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
- **VEDICINALS® 9**; una suspensión terapéutica única basada en fitofármacos que consta de nueve compuestos bioactivos con propiedades antivirales, antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antipiréticas y analgésicas. Los compuestos incluyen baicalina, quercetina, luteolina, rutósido, hesperidina, curcumina, galato de epigallocatequina, piperina y glicirricina. (<https://www.vedicinals.com/vedicinals-9/>). Varios de estos compuestos están incluidos en nuestro protocolo y se desconoce el beneficio adicional de esta combinación de 9 fitofármacos sobre las combinaciones de flavonoides más ampliamente disponibles. [308]
- **C60 o Fullerenos C60** [309,310]; C60, abreviatura de Carbon 60, está compuesto por 60 átomos de carbono que forman algo que parece un balón de fútbol hueco y se considera una "esponja de radicales libres". C60 se considera el antioxidante más poderoso jamás descubierto. Robert Curl, Harold Kroto y Richard Smalley recibieron el Premio Nobel de química en 1996 por su descubrimiento.
- **Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV)**; El papel de IVIG en el tratamiento de la lesión por vacuna no está claro. La respuesta a la IGIV en la población general de pacientes lesionados por vacunas es mixta, y muy pocos muestran una mejoría a largo plazo. Muchos pacientes que informan una mejoría inicial recaerán en 2 a 3 semanas. Otros pacientes no reportan ningún beneficio, mientras que algunos parecen empeorar. Debido a la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 no neutralizantes y anticuerpos anti-ACE-2, etc., existe la posibilidad real de que la IGIV provoque una mejora inmunitaria dependiente de anticuerpos (ADE) con una exacerbación grave de los síntomas.

Sin embargo, la IGIV se recomienda en síndromes autoinmunitarios específicos, que incluyen el síndrome de Guillain Barré, la mielitis transversa y la trombocitopenia inmunitaria. Estos pacientes deben ser tratados concomitantemente con las terapias inmunomoduladoras principales. IVIG demostró ser ineficaz en un ECA que inscribió a pacientes con neuropatía de fibras pequeñas. [311]. El hecho de que muchos pacientes notifiquen una respuesta inicial a la IVIG respalda la idea de que muchos aspectos de esta enfermedad se deben a los autoanticuerpos. IVIG eliminará los anticuerpos preformados, pero no evita que las células B

sigan produciendo anticuerpos; por lo tanto, es probable que la respuesta sea de corta duración y, por lo tanto, se requieren intervenciones que limiten la producción de autoanticuerpos (terapias inmunomoduladoras centrales).

- **Terapias inmunosupresoras;** Como regla general, debe evitarse la terapia inmunosupresora, ya que estos medicamentos pueden exacerbar la disfunción inmunitaria en pacientes lesionados por vacunas y evitar la restauración de la homeostasis inmunitaria. Una prueba de terapia inmunosupresora puede estar indicada en pacientes con un síndrome autoinmune establecido que han fracasado con otras intervenciones terapéuticas.

Complementos terapéuticos para enfermedades específicas

Neuropatía de fibras pequeñas (SFN)/neuropatía autonómica

- **La naltrexona en dosis bajas (LDN)** parece desempeñar un papel fundamental en el tratamiento de la SFN.
- **Antidepresivos tricíclicos** (comenzar con una dosis baja y aumentar según se tolere)
- **Gabapentina;** 300 mg dos veces al día y aumentar según tolerancia
- **Ácido alfa lipoico;** 600 mg/día (El ácido alfa-lipoico es un inductor de proteínas de choque térmico). [312]
- Síndrome de taquicardia ortostática postural (**POTS**) : asegúrese de **hidratarse** lo suficiente y considere el uso **de medias de compresión o fajas abdominales**
- POTS – **Clonidina;** 0,1 mg dos veces al día según tolerancia
- POTS – **fludrocortisona;** 0,1 a 0,2 mg/día o raíz de regaliz (tiene ácido glicirrínico, un compuesto similar a la aldosterona).
- POTS – **midodrina;** 5-10 mg tres veces al día
- Se ha demostrado que la **terapia de vibración de cuerpo entero** mejora los síntomas de la neuropatía de fibras pequeñas. [313, 314]
- Probar la **terapia con oxígeno hiperbárico (TOHB)**
- **Zinc;** 25 mg diarios (zinc elemental) junto con el ionóforo de zinc quercetina. La neuropatía de fibras pequeñas (SFN) es una enfermedad autoinmune; La deficiencia de zinc se ha asociado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. [315]
- Cabe señalar que el diagnóstico de neuropatía de fibras pequeñas/neuropatía autonómica es un diagnóstico clínico.[47-54] No se requieren pruebas complejas y costosas para hacer este diagnóstico. Cabe señalar que la neuropatía de fibra pequeña (SFN) está estrechamente asociada con múltiples autoanticuerpos. La prueba de estos autoanticuerpos no tiene un propósito clínico útil ya que no cambia el plan de tratamiento.

Síntomas neurológicos generalizados/"niebla cerebral"/fatiga/síntomas visuales

- **Naltrexona** en dosis baja (LDN); parece desempeñar un papel fundamental en el tratamiento de muchos síntomas neurológicos
- **Azul de metileno** (como se indicó anteriormente) y **fotobiomodulación**
- **Nigella Sativa**; 200-500 mg dos veces al día.
- **La estimulación cerebral no invasiva (NIBS**, por sus siglas en inglés) debe considerarse en pacientes con "niebla mental", trastornos de la memoria y otros problemas cognitivos.
- Se demostró que el **bupropión**, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, mejora la fatiga y la "niebla cerebral" en pacientes con fatiga relacionada con el cáncer y no relacionada con el cáncer. [316;317] La dosis sugerida es una tableta de liberación prolongada de 150 mg al día. Después de un mes, la dosis puede aumentarse con precaución a 300 mg al día. **El bupropión está CONTRAINDICADO en combinación con azul de metileno.**
- **Oxitocina intranasal.** La oxitocina es un nonapéptido producido en el hipotálamo, que actúa como neuropéptido en diferentes áreas del cerebro (sobre todo en la amígdala y el hipocampo) y como hormona y sustancia paracrina en órganos periféricos. [316-318] La oxitocina se conoce coloquialmente como la "hormona del amor", dado su papel en la interacción social y el vínculo. [319] La oxitocina tiene poderosas propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras y puede desempeñar un papel importante en la minimización de la neuroinflamación. [184-186] Además, se ha demostrado que la oxitocina estimula el crecimiento neuronal [287] La oxitocina juega un papel importante en la modulación de la respuesta al estrés. [320] También se ha informado que la oxitocina tiene un papel en la prevención y el tratamiento de la migraña. [321;322] La vía nasal parece ser el modo de administración preferido. Martins et al realizaron un estudio de búsqueda de dosis en voluntarios humanos sanos. [187] Estos autores midieron los cambios en el flujo sanguíneo de la amígdala y demostraron una curva dosis-respuesta inversa, donde las dosis más bajas resultaron en un mayor aumento del flujo sanguíneo. Informan que la dosis óptima está entre 9 y 18 UI. Esto sugiere que una o dos inhalaciones en cada fosa nasal (4 UI por inhalación) dos veces al día pueden ser óptimas (dosis total de 16 a 32 UI por día). **La oxitocina debe evitarse durante el embarazo.** El aerosol nasal de oxitocina debe combinarse en dosis de 12 a 15 unidades/0,1 ml (aerosol) y administrarse al inicio de manera agresiva para regular al alza los receptores con 2 aerosoles en cada fosa nasal dos veces al día (8 aerosoles por día) durante la primera semana y luego el mantenimiento con 2 aerosoles cada uno. fosa nasal (4/d) una vez al día. [323] La oxitocina también se puede administrar a través de SL líquido o a través de pastillas
- **Espermidina y Resveratrol.** Los estudios experimentales han demostrado que la espermidina reduce la neuroinflamación, reduce la acumulación de proteína amiloide y mejora la función cognitiva. [324;325] De manera similar, se ha demostrado que el resveratrol es útil en la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. [173]
- El **ácido valproico y la pentoxifilina** pueden ser valiosos en estos pacientes.

- **Fluvoxamina;** Comience con una dosis baja de 12,5 mg/día y aumente lentamente según lo tolere. Algunos pacientes informan una mejora significativa con fluvoxamina, mientras que otros pacientes parecen tolerar mal este medicamento. La fluoxetina 20 mg/día es una alternativa, al igual que los antidepresivos tricíclicos (ver la sección sobre Depresión a continuación).
- Estos síntomas pueden estar mediados por el **Síndrome de Activación de Mastocitos (MCAS)**; ver tratamiento específico a continuación.

Depresión

- La depresión es un problema grave en los pacientes con COVID prolongado y los pacientes post-vacuna y, desafortunadamente, el suicidio no es poco común. [326-328] Los pacientes con antecedentes de depresión y/o aquellos que toman **medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** parecen tener un riesgo particular de depresión severa.
- Los pacientes con depresión son mejor manejados por proveedores de salud mental con experiencia en esta área. Los medicamentos ISRS a largo plazo generalmente no se recomiendan debido a los efectos a largo plazo de estos medicamentos sobre los receptores de serotonina, las vías de mensajería intracelular y los efectos genéticos y epigenéticos.[329, 330] La **fluvoxamina** a corto plazo puede tener un papel en estos pacientes. Cabe señalar que la mayoría de los agentes ISRS/IRSN, pero en particular la sertralina, la paroxetina, la venlafaxina y la duloxetina, están asociados con daño autoinfligido, suicidio, arrebatos de ira, violencia física, pensamientos homicidas y homicidio. [331-334] Por lo tanto, los pacientes que reciben tratamiento con agentes antidepresivos requieren un estrecho seguimiento del desarrollo de estas reacciones adversas graves.
- Parece haber una interacción entre la vacunación, el COVID-19, los niveles de zinc y la depresión. [335-338] La infección por COVID-19 y las vacunas contra el COVID pueden conducir a niveles bajos de zinc. La deficiencia de zinc se asocia con un mayor riesgo de depresión. Se ha demostrado que el tratamiento con zinc tiene efectos antidepresivos y actúa de forma sinérgica con la medicación ISRS. [339] Por lo tanto, se **sugiere 25 mg de zinc al día (elemental), junto con el ionóforo de zinc quercetina.** [338]
- Se ha demostrado que la **estimulación cerebral no invasiva (NIBS)**, por sus siglas en inglés) con estimulación transcraneal de corriente continua o estimulación magnética transcraneal es muy eficaz en el tratamiento de la depresión. [340-344] Por cierto, The Fisher Wallace Stimulator® está aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión, la ansiedad y el insomnio. NIBS es indoloro, extremadamente seguro y fácil de administrar. NIBS es una terapia reconocida ofrecida por muchos Centros de Rehabilitación y Medicina Física. Los pacientes también pueden comprar un dispositivo aprobado por la FDA para uso doméstico (<https://www.fisherwallace.com/>).

- Se ha demostrado que el **azul de metileno** (dosis como se indicó anteriormente) es beneficioso en pacientes con depresión. [345;346] **NO TOME FLUVOXAMINA, FLUOXETINA, BUPROPION ni ningún otro ISRS-NDRI con azul de metileno.**
- **La fotobiomodulación y los baños de sauna** han demostrado ser altamente efectivos para el tratamiento de la depresión. [288;347-349]
- En modelos experimentales, se ha demostrado que **Nigella Sativa** tiene un papel en el tratamiento de la depresión. [350]
- La flora intestinal alterada/disbiosis se ha relacionado con la ansiedad y la depresión y el uso de **probióticos** se ha asociado con una mejora en el estado de ánimo. [351-355] Dado que la infección por SARS-CoV-2 y aquellos que han sido vacunados tienen disbiosis, se sugiere el uso de **prebióticos y probióticos**. [183;184;356;357] Se recomienda yogur griego sin azúcar con pre y probióticos. Los probióticos sugeridos incluyen Megasporebiotic (Microbiome labs), TrueBifidoPro (US Enzymes) y yourgutplus+. [185] Además, el uso de **Glucomanano** (de raíz de Konjac) y/o **semillas de Chía** aportan fibra soluble e insoluble necesaria para la normalización del microbioma. [358-360] Si los pacientes tienen disbiosis de moderada a grave y/o sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés), entonces los prebióticos pueden tener el efecto no deseado de "alimentar a las bacterias dañinas" y contribuir al empeoramiento de la disbiosis. Los probióticos solos y/o los alimentos fermentados tienen menos probabilidades de albergar y nutrir microbios intestinales anormales y comensales.

Pacientes con Coagulación intravascular diseminada (DIC) elevada y aquellos con evidencia de trombosis

- Ver apartado de anticoagulación. Es necesario evaluar el riesgo de sangrado del paciente, ya que esto determinará la agresividad de la anticoagulación.
- Estos pacientes deben ser tratados con un **novedoso anticoagulante oral (NOAC)** o **coumadin** durante al menos tres meses y luego reevaluados para la anticoagulación en curso.
- Los pacientes deben continuar con 81 mg/día de **aspirina** a menos que tengan un alto riesgo de hemorragia.
- Se sugiere **Nattokinasa** 100-200 mg dos veces al día a menos que tenga un alto riesgo de sangrado.
- Se debe considerar la **anticoagulación triple** en pacientes seleccionados. [96] Tratar no más de un mes. La triple anticoagulación aumenta el riesgo de hemorragia grave; los pacientes deben ser asesorados con respecto a esta complicación.
- En aquellos pacientes con enfermedad microvascular marcada/trombosis, la combinación de **pentoxifilina** y **sildenafil** debe probarse terapéuticamente. [361;362]

Miocarditis/pericarditis inducida por vacunas

- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) / bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), junto con **carvedilol** según se tolere para prevenir/limitar el deterioro progresivo de la función cardíaca.
- **Colchicina** en pacientes con pericarditis: 0,6 mg/día por vía oral; aumentar a 0,6 mg dos veces al día si es necesario. Reducir la dosis si los pacientes desarrollan diarrea. Vigilar el recuento de glóbulos blancos. **Disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.**
- **Magnesio** para reducir el riesgo de arritmias graves (consulte la dosificación anterior)
- **Coenzima Q (CoQ)** 200-400mg/día. [363-366]
- **Ácidos grasos omega-3:** EPA/DHA 2-4 g/día [367-369] Aumente la dosis lentamente según lo tolere.
- Combinación de **resveratrol/flavonoides** por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.
- Derivación a un cardiólogo o sala de emergencias en caso de dolor torácico persistente u otros signos y síntomas de eventos cardíacos.

Síndrome de reactivación del virus del herpes

- **Valtrex;** 500-1000 mg dos veces al día durante 7-10 días (el **aciclovir** es una alternativa)[370]
- **Espironolactona** 50-100 mg al día [371]. La espironolactona tiene propiedades antivirales contra el virus de Epstein Barr al inhibir la síntesis del antígeno de la cápside viral y la formación de la cápside. Es probable que la espironolactona tenga efectos antivirales contra otros virus del herpes.
- **L-Lisina;** 1000 mg dos veces al día [372, 373]
- **Ácido valproico;** Depakote, 250 mg 2-3 veces al día. El ácido valproico tiene actividad contra HSV-1, HSV-2, HZV, CMV y EBV. [374-376]
- **Zinc** 40 mg diariamente [377, 378]
- **Quercetina “Phytosome (Fitosoma)”** 500 mg dos veces al día (propiedades antivirales y es un ionóforo de zinc) [379]

Tinnitus

- Esta es una complicación frecuente e incapacitante reportada en el síndrome post-vacuna.
- El tinnitus se refiere a la sensación de sonido en ausencia de un estímulo acústico externo correspondiente y, por lo tanto, puede clasificarse como un fenómeno fantasma. Las sensaciones de tinnitus suelen ser de naturaleza acústica no formada, como zumbidos, silbidos o pitidos. El tinnitus se puede localizar unilateral o bilateralmente, pero también se puede describir que surge dentro de la cabeza. [380]

- Idealmente, los pacientes deben ser evaluados por un otorrinolaringólogo o un audiólogo para descartar trastornos subyacentes.
- Existen varios enfoques de tratamiento para controlar esta enfermedad incapacitante, que incluyen: [380-382]
 - **Terapia cognitiva conductual** [383]
 - **Terapia especializada** que incluye terapia de reentrenamiento de tinnitus, audífonos, terapia de sonido, entrenamiento de percepción auditiva y estimulación magnética transcraneal repetitiva. [380]
 - Se han utilizado varios agentes farmacológicos para tratar el tinnitus. Los anticonvulsivos, incluida la carbamazepina, en general han sido decepcionantes. Los siguientes medicamentos han mostrado algún beneficio clínico.
 - **Agentes antidepresivos tricíclicos**, particularmente **nortriptilina y amitriptilina**. [384, 385] Además, el ISRS **sertralina** ha demostrado cierta eficacia. [386]
 - **Clonazepam y otras benzodiazepinas**. Estos medicamentos pueden proporcionar un alivio temporal, sin embargo, debido a la cuestión de la dependencia, no se recomienda su uso a largo plazo. [387]
 - **Melatonina** de liberación lenta, 2-6 mg al acostarse. [388]
- **Aerosol nasal de oxitocina**. La oxitocina actúa como un neurotransmisor que afecta varios circuitos neuronales, particularmente en el hipotálamo y la amígdala. [318] El aerosol nasal de oxitocina ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento del tinnitus (una inhalación en cada fosa nasal dos veces al día; una dosis total de 16 UI por día). [389] **La oxitocina debe evitarse durante el embarazo**. El aerosol nasal de oxitocina debe combinarse en dosis de 12 a 15 unidades/0,1 ml (aerosol) y administrarse al inicio de manera agresiva para regular al alza los receptores con 2 aerosoles en cada fosa nasal dos veces al día (8 aerosoles por día) durante la primera semana y luego el mantenimiento con 2 aerosoles cada uno. fosa nasal (4/d) una vez al día. [329] La oxitocina también se puede administrar a través de SL líquido o de pastillas.
- **La estimulación cerebral no invasiva** (NIBS) ha demostrado ser eficaz para controlar el tinnitus resistente a tratamiento. [234,235]

Ageusia y anosmia (pérdida del gusto y el olfato)

- La pérdida del olfato y del gusto es un síntoma preocupante en los pacientes post-COVID y en los lesionados por la vacuna. La pérdida del gusto suele seguir a la pérdida del olfato. Múltiples mecanismos pueden explicar la pérdida del olfato, incluida la lesión directa del bulbo olfatorio. [390] La anosmia es una condición particularmente difícil de tratar. [391]
- **Aerosol nasal de oxitocina**. Los receptores de oxitocina se expresan en gran medida en las neuronas olfativas, así como en las estructuras límbicas. Se ha demostrado que el aerosol nasal

de oxitocina mejora el sentido del olfato en pacientes con esquizofrenia. Se sugiere una dosis de una bocanada en cada fosa nasal dos veces al día para una dosis total de 16 UI por día. [392] **La oxitocina debe evitarse durante el embarazo.**

- El **entrenamiento olfativo** parece ser una terapia prometedora para que los pacientes con pérdida olfativa post-viral recuperen parcialmente su sentido del olfato. [393]
- Los corticosteroides nasales parecen ineficaces y no se recomiendan para el uso de la anosmia. [394]

Parálisis de Bell/parestesia facial/problemas visuales

- **Dosis bajas de naltrexona.** Comience con 1 mg/día y aumente a 4,5 mg/día según sea necesario. Puede tomar de 2 a 3 meses para el tener efecto completo.
- **Dosis bajas de corticoides:** 10-15 mg/día de prednisona durante 3 semanas. Reducir a 10 mg/día y luego 5 mg/día según tolerancia.
- **Reducción de la carga de trabajo,** el estrés y ejercicios ligeros durante un par de meses.

Pacientes con predisposición / características alérgicas de aparición reciente del Síndrome de Activación de Mastocitos (MCAS)

- Se ha informado que el nuevo flavonoide **luteolina** es un potente inhibidor de los mastocitos. [395-398] Se sugiere luteolina de 20 a 100 mg/día.
- **Cúrcuma (curcumina);** 500 mg/día. Se ha informado que la curcumina bloquea los receptores H1 y H2 y limita la desgranulación de los mastocitos. [399;400] La curcumina tiene baja solubilidad en agua y el cuerpo no la absorbe bien; [401] en consecuencia, tradicionalmente se toma con leche entera y pimienta negra, que favorecen su absorción. Se recomiendan las preparaciones o formulaciones de nano-curcumina diseñadas para mejorar la absorción. [402-405]
- **Bloqueadores de los receptores H1.** Loratadina 10 mg/día, Cetirizina 5-10 mg/día, Fexofenadina 180 mg/día.
- **Bloqueadores de los receptores H2.** Famotidina 20 mg dos veces al día según tolerancia. [406]
- **Montelukast** 10 mg/día. Precaución ya que puede causar depresión en algunos pacientes. Se ha cuestionado la eficacia de montelukast como “estabilizador de mastocitos”. [55]
- **Ketotifeno.** 1 mg en 5 ml. Comience con 0,5 ml por la noche. Una vez que se acostumbren, ya que tiene un fuerte efecto hipnótico, aumente en incrementos de 0,5 ml hasta 5ml. Algunos pacientes pueden aumentar hasta 10 ml diarios (1 mg dos veces al día). El ketotifeno tiene efectos antihistamínicos y es un estabilizador de mastocitos. El ketotifeno puede ser particularmente útil en pacientes con hipersensibilidad gastro intestinal (GI).[407;408]

- **Vitamina C;** 1000 mg dos veces al día. La vitamina C se recomienda encarecidamente para las condiciones alérgicas y MCAS. La vitamina C modula la función de las células inmunitarias y es un potente inhibidor de la histamina.
- **Dieta baja en histamina.**

Alopecia (pérdida de cabello)

Se han descrito tres tipos de alopecia en relación con la infección por COVID-19, el COVID prolongado y el síndrome post-vacuna. [409]

- **Alopecia androgenética** (empeoramiento de la calvicie de patrón masculino)
- **Alopecia areata**, un trastorno autoinmune que por lo general resulta en una pérdida de cabello irregular e impredecible. En la mayoría de los casos, el cabello se cae en pequeños parches del tamaño de una moneda de veinticinco centavos. Actualmente no existe una cura para la alopecia areata; se sugiere la derivación a un dermatólogo. La investigación preliminar en animales ha encontrado que la **quercetina** puede proteger contra la progresión de la alopecia areata y puede promover la regeneración del cabello.[410,411]
- **Efluvio telógeno**, que provoca un adelgazamiento temporal del cabello, especialmente en el cuero cabelludo. El efluvio telógeno es una condición reversible en la que el cabello se cae después de una experiencia estresante. El estrés empuja a un gran número de folículos pilosos a una fase de reposo. En unos pocos meses, esos pelos pueden caerse. Esta condición ocurre predominantemente en mujeres y puede estar relacionada con una mayor expresión de mediadores pro-inflamatorios. No se requiere ningún tratamiento específico, ya que el cabello suele volver a crecer.
- Los tratamientos de **fotobiomodulación** parecen ser muy efectivos para inducir el crecimiento del cabello. [412;413]
- Los suplementos nutricionales que contienen **ácidos grasos omega-3 (Vascepa), vitamina D, vitamina C y zinc** son complementos útiles para promover el crecimiento del cabello. [414-416]
- El **minoxidil** tópico puede promover la regeneración del cabello [417] La **finasterida** de 2,5 mg al día es una opción tanto para hombres como para mujeres; [418] consulte con un dermatólogo y generalmente se recomienda un tratamiento por menos de 1 año.
- Se ha demostrado que el **ácido valproico** tópico estimula la regeneración del cabello. [419;420]

Referencias

1. Blaylock RL. COVID Update: What is the truth? *Surgical Neurology International* 2022; 13.
2. Rose J. A report on the U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) of the COVID-19 messenger ribonucleic acid 9mRNA) biologicals. *Science, Public Health Policy, and Law* 2021; 2:59-80.
3. Neil M, Fenton N, Smalley J, Craig C, Guetzkow J, Rose J. Latest statistics on England mortality data suggest systematic mis-categorisation of vaccine status and uncertain effectiveness of Covid-19 vaccination. *Research Gate* 2021.
4. Dickerman BA, Madenci AL, Gerlovin H, Kurgansky KE, Wise JK, Muniz MJ et al. Comparative safety of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines in a Nationwide Cohort of US veterans. *JAMA Intern Med* 2022; 182:739-746.
5. Colunga Biancatelli RM, Solopov P, Sharlow E, Lazo J, Marik PE, Catravas J. The SARS-CoV-2 spike protein subunit 1 induces COVID-19 like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 321:L477-L484.
6. Marik P, Iglesias J, Varon J, Kory P. A Scoping Review of the pathophysiology of COVID-19. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2021.
7. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA. Innate immune suppression by SARS-C-V-2 mRNA vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes and microRNAs. *Food & Chemical Toxicology* 2022; 164:113008.
8. Chen BM, Cheng TL, Roffler SR. Polyethylene glycol immunogenicity: Theoretical, clinical and practical aspects of anti-polyethylene glycol antibodies. *ASC Nano* 2021; 15:14022-14048.
9. Mohamed M, Lila AS, Shimizu T, Alaaeldin E, Hussein A, Sarhan HA et al. PEGylated liposomes: immunological responses. *Science and Technology of Advanced Materials* 2019; 20:710-724.
10. Hamad I, Hunter AC, Szebeni J, Moghimi SM. Poly (ethylene glycol)s generate complement activation products in human serum through increased alternative pathway turnover and a MASP-2 dependnet process. *Molecular Immunology* 2008; 46:225-232.
11. Seneff S, Nigh G. Worse than the disease? Reviewing some possible unintended consequences of the mRNA vavvines against COVID-19. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2021; 2:38-79.
12. Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB. Acute allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *JAMA* 2022; 325:1562-1564.
13. Cadebiani FA. Catecholamines are the key trigger of mRNA SARS-CoV-2 and mRNA COVID-19 vaccine-induced myocarditis and sudden deahts: a compelling hypothesis supprted by epidemiological, anatomopathological, molecular and physiological findings. *medRxiv* 2022.
14. Schauer J, Buddhé S, Gulhane A, Sagiv E. Persistent cardiac MRI findings in a cohort of adolescents with post COVID-19 mRNA vaccine myopericarditis. *J Pediatr* 2022.
15. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination. *N Engl J Med* 2022; 385:1332-1334.
16. Roltgen K, Nielsen SC, Silva O, Younes SF, Yang F, Wirz OF. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* 2022; 185:1-16.
17. Swank Z, Senussi Y, Alter G, Walt DR. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *medRxiv* 2022.

18. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Hall E et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 protein in CD16+ monocytes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 months post-infection. *Front Immunol* 2022; 12:746021.
19. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Rotola A, Rizzo R. SARS-CoV-2 Spike 1 protein controls natural killer cell activation via the HLA-E/NKG2A pathway. *Cell* 2020; 9:1975.
20. Gallardo-Zapata J, Maldonado-Bernal C. Natural killer cell exhaustion in SARS-CoV-2 infection. *Innate Immunity* 2022; 28:1-10.
21. Lee MJ, Leong MW, Rustagi A, Beck A, Zeng L, Holmes S. SARS-CoV-2 escapes direct NK cell killing through Nsp1-mediated downregulation of ligands NKG2D. *bioRxiv* 2022.
22. van Eeden C, Khqn L, Osman MS, Tevaert JW. Natural killer cell dysfunction and its role in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2020; 21:6351.
23. Gassen NC, Papiés J, Bajaj T, Dethloff F, Emanuel J, Weckmann K et al. Analysis of SARS-CoV-2 controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206 and niclosamide as putative antiviral therapeutics. *bioRxiv* 2020.
24. Verbeke R, Lentacker I, Smedt SC, DeWitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nanotoday* 2019; 28:100766.
25. Parhiz H, Brenner JS, Patel PN, Papp TE, Li Q, Shi R. Added to pre-existing inflammation, mRNA-lipid nanoparticles induce inflammation exacerbations (IE). *Journal of Controlled Release* 2022; 344:50-61.
26. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyarto BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience* 2021; 24:103479.
27. Olajide O, Iwuanyanwu VU, Adegbola OD, Al-Hindawi AA. SARS-CoV-2 spike glycoprotein S1 induces neuroinflammation in BV-2 microglia. *Molecular Neurobiology* 2022; 59:45-458.
28. Nystrom S, Hammarstrom P. Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of the American Chemical Society* 2022.
29. Charnley M, Islam S, Bindra G, Ratcliffe J, Zhou J, Hulett M. Neurotoxic amyloidogenic peptides identified in the proteome of SARS-COV-2: potential implications for neurological symptoms in COVID-19. *Nature Communications* 2022; 13:3387.
30. Mohabatkar H, Behbahani M, Moradi M. A concise in silico prediction report of a potential prion-like domain in SARS-CoV-2 polyprotein. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences* 2021; 11:e4813.
31. Idrees D, Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: potential clues to neurodegeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2021; 554:94-98.
32. Classen JB. Review of COVID-19 vaccines and the risk of chronic adverse events including neurological degeneration. *J Med Clin Res Rev* 2021; 5:1-7.
33. Kuyandik A, Ozcan E, Serin S, Sungurtekin H. Creutzfeldt-Jakob disease after COVID-19 vaccination. *Turk J Intensive Care* 2021.
34. Perez JC, Moret-Chalmin C, Montagnier L. Towards the emergence of a new form of the neurodegenerative Creutzfeldt-Jakob disease: Twenty six cases of CJD declared a few days after a COVID-19 "vaccine" jab. *Research Square* 2022.
35. Clough E, Chean KT, Inigo J, Tubbesing KE, Chandra D, Chaves L. Mitochondrial dynamics in SARS-CoV-2 spike protein treated human microglia: Implications for neuro-COVID. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2022.
36. Schiaffino MT, Di Natale M, Garcia-Martinez E, Navarro J, Munoz-Blanco JL, Demelo-Rodriguez P. Immunoserologic detection and diagnostic relevance of cross-reactive autoantibodies in Coronavirus disease 2019 patients. *J Infect Dis* 2020; 222:1439-1443.

37. Trahtemberg U, Fritzler MJ. COVID-19-associated autoimmunity as a feature of acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2021.
38. Woodruff MC, Ramoneli RP, Lee FE, Sanz I. Broadly-targeted autoreactivity is common in severe SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020.
39. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Shi H. Prothrombotic autoantibodies in the serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Translation Med* 2020.
40. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Trans Sci* 2021; 14:502-508.
41. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021; 595:283-288.
42. Nunez-Castilla J, Stebliankin V, Baral P, Balbin CA, Sobhan M, Cickovski T et al. Potential autoimmunity resulting from molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike and human proteins. *Viruses* 2022; 14:1415.
43. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, Ostrinski Y, Vojdani A, Lattin MT. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associated with COVID-19 severity. *Nature Communications* 2022; 13:1220.
44. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Liu J. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PloS ONE* 2021; 16:e0257016.
45. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Furst J, Wallukat A. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-Covid-19 symptoms. *Journal of Translational Autoimmunity* 2021; 4:100100.
46. Levine TD, Kafaie J, Zeidman LA, Saperstein DS, Bland RJ. Cryptogenic small-fiber neuropathies: Serum autoantibody binding to trisulfated heparin disaccharide and fibroblast growth factor receptor-3. *Muscle & Nerve* 2020; 61:512-515.
47. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran MK. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9:e1146.
48. Burakgazi AZ. Small-fiber neuropathy possibly associated with COVID-19. *Case Rep Neurol* 2022; 14:208-212.
49. Shouman K, Vanichkachorn G, Chesire WP, Suarez MD, Shelly S. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clinical Autonomic Research* 2021; 31:385-394.
50. Hinduja A, Moutairou A, Calvet JH. Sudomotor dysfunction in patients recovered from COVID-19. *Clinical Neurophysiology* 2021; 51:193-196.
51. Abdelnour L, Abdalla ME, Babiker S. COVID 19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *Journal of the Formosan Medical Association* 2020; 119:1119-1120.
52. Abrams RM, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Muscle & Nerve* 2021.
53. Zhou L, Shin S. Small fiber neuropathy. *Practical Neurology* 2021;36.
54. Bednarik J, Bursova S, Dusek L, Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2009; 14:177-183.
55. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation-or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15:639-656.
56. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 112:217-226.
57. Gold JE, Okyay R, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr Virus reactivation. *Pathogens* 2021; 10:763.

58. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Scientific Reports* 2021; 11:10902.
59. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:530.
60. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Lu S et al. Evidence of recent Epstein-Barr virus reactivation in individuals experiencing Long Covid. *medRxiv* 2022.
61. Pont G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J Clin Lab Anal* 2021; 35:e23798.
62. Karst M, Hollenhorst J, Achenbach J. Life-threatening course in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Is there a link to methylenetetrahydrofolic acid reductase (MTHFR) polymorphism and hyperhomocysteinemia? *Medical Hypotheses* 2020; 114:110234.
63. Carpena G, Negrini D, Henry BM, Montagnana L, Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis* 2022.
64. Ponti G, Roli L, Oliva G, Manfredini M, Trenti T, Kaleci S et al. Homocysteine (Hcy) assessment to predict outcomes of hospitalized COVID-19 patients: a multicenter study on 313 Covid-19 patients. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59:e354-e357.
65. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, Hebbar P, John SE, Taher I et al. Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: A focused analysis on D-Dimer, homocysteine and thromboembolism. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11:587451.
66. Duma D, Collins JB, Chou JW, Cidlowski JA. Sexually dimorphic actions of glucocorticoids provide a link to inflammatory diseases with gender differences in prevalence. *Science Signaling* 2010; 3(143):ra74.
67. Atoui A, Jarrah K, Al Mahmassani L, Bou-Fakhredin R, Taher AT. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after COVID-19 mRNA vaccination. *Ann Hematol* 2022; 101:1111-1113.
68. Tomassetti F, Nuccetelli M, Sarubbi S, Gisone F, Ciotti M. Evaluation of S-RBD and high specificity ACE-2 binding antibodies on SARS-CoV-2 patients after six months from infection. *International Immunopharmacology* 2021; 99:108013.
69. Gundry SR. Observational findings of PULS cardiac test findings for inflammatory markers in patients receiving mRNA vaccines. *Circulation* 2021; 144 (suppl. 1):A10712.
70. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139(1):69-79.
71. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093-1100.
72. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Evans CV. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164:826-835.
73. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127(5):634-640.
74. Sumi H, Hamada H, Tsushima H, Mihara H, Muraki H. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto; a typical and popular food in Japanese diet. *Experientia* 1987; 43:1110-1111.
75. Weng Y, Yao J, Sparks S, Wang KY. Nattokinase: An oral antitrombotic agent for the prevention of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci* 2017; 18:523.

76. Dabbagh F, Negahdaripour M, Berenjian A, Behfar A, Mohammadi F, Zamani M. Nattokinase: production and application. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2014; 98:9199-9206.
77. Nagata C, Wada K, Tamura T, Konishi K, Goto Y, Koda S et al. Dietary soy and natto intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: the Takayama study. *Am J Clin Nutr* 2017; 105:426-631.
78. Sumi H, Hamada H, Nakanishi K, Hiratani H. Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase. *Acta Haematol* 1990; 84:139-143.
79. Hsia CH, Shen MC, Lin JS, Wen YK, Hwang KL, Cham TM. Nattokinase decreases plasma levels of fibrinogen, factor VII, and factor VIII in human subjects. *Nutrition Research* 2009; 29:190-196.
80. Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T, Esaki K, Ohta M. A single-dose of oral nattokinase potentiates thrombolysis and anti-coagulation profiles. *Scientific Reports* 2015; 5:11601.
81. Chen H, McGowan EM, Ren N, Lal S, Nassif N, Qu X et al. Nattokinase: A promising alternative in prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Biomarker Insights* 2018; 13:1-8.
82. Yatagai C, Maruyama M, Kawahara T, Sumi H. Nattokinase-promoted tissue plasminogen activator release from human cells. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2009; 36:227-232.
83. Jang JY, Kim TS, Cai J, Kim J, Kim Y, Shin K. Nattokinase improves blood flow by inhibiting platelet aggregation and thrombus formation. *Lab Anim Res* 2013; 29:221-225.
84. Fujita M, Ohnishi K, Takaoka S, Ogaswara K, Fukuyama R, Nakamuta H. Antihypertensive effects of continuous oral administration of nattokinase and its fragment in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 2011; 34:1696-1701.
85. Tanikawa T, Kiba Y, Yu J, Hsu K, Chen S, Ishii A et al. Degradative effect of Nattokinase on spike protein of SARS-CoV-2. *Molecules* 2022; 27:5405.
86. Ren NN, Chen HJ, Li Y, Megowan GW, Lin YG. A clinical study on the effect of nattokinase on carotid artery atherosclerosis and hyperlipidemia [Chinese, Abstract in English]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017; 97:2038-2042.
87. Chen H, Chen J, Zhang F, Li Y, Wang R, Zheng Q. Effective management of atherosclerosis progress and hyperlipidemia with nattokinase: A clinical study with 1,1062 participants. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:964977.
88. Fujita M, Hong K, Ito Y, Misawa S, Takeuchi N, Kariya K et al. Transport of nattokinase across the rat intestinal tract. *Biol Pharm Bull* 1995; 18:1194-1196.
89. Gallelli G, Di Mizio G, Palleria C, Siniscalchi A, Rubino P. Data recorded in real life support the safety of Nattokinase in patients with vascular diseases. *Nutrients* 2021; 13:2031.
90. Ramachandran L, Aqeel A, Jafri A, Sidhu Y, Djirdeh TM. Nattokinase-associated hemoperitoneum in an elderly woman. *Cureus* 2022; 13:e20074.
91. Chnag YY, Liu JS, Lai SL, Wu HS, Lan MY. Cerebellar hemorrhage provoked by combined use of nattokinase and aspirin in a patient with cerebral microbleeds. *Inter Med* 2008; 47:467-469.
92. Metkar SK, Girigoswami A, Vijayashree R, Girigoswami K. Attenuation of subcutaneous insulin induced amyloid mass in vivo using lumbrokinase and serratiopeptidase. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020; 163:128-134.
93. Metkar SK, Girigoswami A, Murugesan R, Girigoswami K. Lumbrokinase for degradation and reduction of amyloid fibrils associated with amyloidosis. *Journal of Applied Biomedicine* 2017; 15:96-104.
94. Metkar SK, Girigoswami A, Bondage DD, Shinde UG, Girigoswami K. The potential of lumbrokinase and serratiopeptidase for the degradation of AB 1-42 peptide - an invitro and insilico approach. *International Journal of Neuroscience* 2022.
95. Chen Y, Liu Y, Zhang J, Zhou K, Zhang X, Dai H. Efficacy and safety of lumbrokinase plus aspirin versus aspirin alone for acute ischemic stroke (LUCENT): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2022; 23:285.

96. Pretorius E, Venter C, Laubshder G, Kotze M, Moremi K. Combined triple treatment of fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with long COVID/Post -acute sequelae of COVID-19 (PASC) can resolve their persistent symptoms. Research Square 2021.
97. Gundry SR, Epstein J. Improvement in vascular reactivity by institution of a "green-Based" diet with supplemental fish oil and polyphenolic compounds, grape seed extract and Pycnogenol. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2012; 32:A310.
98. Fung J, Moore J. *The complete guide to fasting*. Victory Belt Publishing; 2016.
99. deCabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med* 2019; 381:2541-2551.
100. Hannan A, Rahman A, Rahman S, Sohag AA, Dash R, Uddin J. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunology Letters* 2020; 226:38-45.
101. Zhao Y, Jia M, Chen W, Liu Z. The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function. *Free Radical Biology & Medicine* 2022; 182:206-218.
102. Beckman JA. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *JAMA* 2014; 311:2385-2386.
103. Cheng CW, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosppression. *Cell Stem Cell* 2014; 14:810-823.
104. Hine C, Mitchell JR. Saying No to drugs: Fasting protects hematopoietic stem cells from chemotherapy and aging. *Cell Stem Cell* 2014; 14:704.
105. Mostafa DK, Khedr MM, Barakat MK, Abdellatif AA, Elsharkawy AM. Autophagy blockade mechanistically links proton pump inhibitors to worsened diabetic nephropathy and aborts the renoprotection of metformin/enalapril. *Life Sci* 2021; 265:118818.
106. Panahi Y, Khedmat H, Valizadegan G, Mohtashami R, Sahebkar A. Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastro-esophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. *J Tradit Chin Med* 2015; 35:632-636.
107. Brown R, Sam CH, Green T, Wood S. Effect of GutsyGum, a Novel Gum, on subjective ratings of gastro esophageal reflux following a refluxogenic meal. *Journal of Dietary Supplements* 2015; 12:138-145.
108. Liu J, Liang H, Chen C, Wang X, Qu F, Wang H. Ivermectin induces autophagy-mediated cell death through AKT/mTOR signaling pathway in glioma cells. *Bioscience Reports* 2019; 39:BSR20192489.
109. Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 56:106028.
110. Morishita H, Mizushima N. Diverse cellular roles of autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2019; 35:3.1-3.23.
111. Xu R, Ji Z, Xu C, Zhu J. The clinical value of using chloroquine or hydroxychloroquine as autophagy inhibitors in the treatment of cancers. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018; 97:46.
112. Sotelo J, Briceno E, Lopez-Gonzalez MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:337-343.
113. Wolpin BM, Rubinson DA, Wang X, Chan JA, Cleary JM, Enzinger PC et al. Phase II and pharmacodynamic study of autophagy inhibition using hydroxychloroquine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *The Oncologist* 2014; 19:637-638.

114. Amaravadi RK, Kimmelman AC, Debnath J. Targeting autophagy in cancer: Recent advances and future directions. *Cancer Discov* 2019; 9:1167-1181.
115. Zeh HJ, Bahary N, Boone BA, Singh AD, Normolle Dp, Hogg ME. A randomized Phase II preoperative study of autophagy inhibition with high-dose hydroxychloroquine and Gemcitabine/Nab-Paclitaxel in pancreatic cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2020; 26:3126-3134.
116. de Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, Welters MJ, Ehsan I, de Graat H. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nature Communications* 2020; 11:3083.
117. Lugtenberg RT, de Groot S, Kaptein AA, Fischer MJ, Cohen D, Heijns JB et al. Quality of life and illness perceptions in patients with breast cancer using a fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy in the phase 2 DIRECT (BOOG 2013-14) trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2022; 185:741-758.
118. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* 2018; 18:707-719.
119. Lustig RH. Metabolical. The lure and lies of processed food, *Nutrition and Modern Medicine*. Harper; 2021.
120. Pietrocola F, Malik SA, Marino G, Vacchelli E, Senovilla L, Chaba K et al. Coffee induces autophagy in vivo. *Cell Cycle* 2014; 13:1987-1994.
121. Ray K. Caffeine is a potent stimulator of autophagy to reduce hepatic lipid content - a coffee for NAFLD? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013; 10:563.
122. Sinha RA, Farah BL, Singh BK, Siddique MM, Li Y, Wu Y et al. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice. *Hepatology* 2014; 59:1366-1380.
123. Dacasin AB, Diagono DM, So PK, Bautista VR, Bucu ML, Bueno PR. The potential use of virgin coconut oil as an adjunctive treatment for COVID-19: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2021; 10:37-49.
124. Teng M, Zhao YJ, Khoo AL, Yeo TC, Yong QW, Lim BP. Impact of coconut oil consumption on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2019; 78:249-259.
125. Santos HO, Howell S, Earnest CP, Teixeira FJ. Coconut oil intake and its effects on the cardiometabolic profile - A structured literature review. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2019; 62:436-443.
126. Martin B, Pearson M, Kebejian L, Golden E, Keselman A, Bender M. Sex-dependent metabolic, neuroendocrine, and cognitive responses to dietary energy restriction and excess. *Endocrinology* 2007; 148:4318-4333.
127. Kumar S, Kaur G. Intermittent fasting dietary restriction regimen negatively influences reproduction in young rats: A study of hypothalamo-hypophysial-gonadal axis. *PLoS ONE* 2013; 8:e52416.
128. Cienfuegos S, Corapi S, Gabel K, Ezpeleta M, Kalam F, Lin S. Effects of intermittent fasting on reproductive hormone levels in females and males: A review of human trials. *Nutrients* 2022; 14:2343.
129. Heilbronn LK, Civitarese AE, Bogacka I, Smith SR, Hulver M, Ravussin E. Glucose tolerance and skeletal muscle gene expression in response to alternate day fasting. *Obesity Research* 2005; 13:574-581.
130. Li C, Xing C, Zhang J, Zhao H, Shi W, He B. Eight-hour time restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *J Transl Med* 2021; 19:148.

131. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Science* 2013; 125:423-432.
132. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, Kobylinski KC, Monteiro W. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8:e92-e100.
133. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infectious Dis* 2021; 8:1-16.
134. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Okell T et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2022; 31:100683.
135. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Int J Clin Exp Med* 2012; 5:208-220.
136. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Diseases and Translational Medicine* 2021; 7:14-26.
137. Brown JT, Saigal A, Karia N, Patel RK, Razvi Y, Steeden JA. Ongoing exercise intolerance following COVID-19: A magnetic resonance-Augmented Cardiopulmonary exercise Test Study. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e024207.
138. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol* 2014; 33:451-459.
139. Toljan K, Vrooman B. Low-dose naltrexone (LDN) - Review of therapeutic utilization. *Med Sci* 2018; 6:82.
140. Molina-Carballo A, Palacios-Lopez R, Jerez-Calero A, Agil A. Protective effect of melatonin administration against SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Current Issues in Molecular Biology* 2022; 44:31-45.
141. 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.
142. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Liu C, Manucha W, Abreu-Gonzalez P. Plasticity of glucose metabolism in activated immune cells: advantages for melatonin inhibition of COVID-19 disease. *Melatonin Res* 2020; 3:362-379.
143. Reiter RR, Sharma R, Castillo R, Marik PE, Rodriguez AD, Cardinali DP. Coronavirus-19, Monocyte/Macrophage glycolysis and inhibition by melatonin. *J SARS-CoV2 COVID* 2021; 2:29-31.
144. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis* 2020; 12 (Suppl 1):S54-S65.
145. Rylander R. Bioavailability of magnesium salts - A review. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences* 2014; 4:57-59.
146. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B et al. Timeline (Bioavailability) of magnesium compounds in hours: Which magnesium compound works best? *Biological Trace Element Research* 2018.
147. Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y et al. Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Molecular Brain* 2014; 7:65.
148. Di Y, He YL, Zhao T, Huang X, Wu KW, Liu SH et al. Methylene blue reduces acute cerebral ischemic injury via the induction of mitophagy. *Mol Med* 2015; 21:420-429.

149. Jiang Z, Watts LT, Huang S, Shen Q, Rodriguez P, Chen C. The effects of methylene blue on autophagy and apoptosis in MRI-defined normal tissue, ischemic penumbra and ischemic core. *PLoS ONE* 2015; 10:e0131929.
150. Xie L, Li W, Winters A, Yuan F, Jin K, Yang S. Methylene blue induces macroautophagy through 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway to protect neurons from serum deprivation. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2013; 7:56.
151. Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterburg BH. Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:247-250.
152. Tucker D, Lu Y, Zhang Q. From mitochondrial function to neuroprotection - An emerging role for methylene blue. *Mol Neurobiol* 2018; 55:5137-5153.
153. Yang L, Youngblood H, Wu C, Zhang Q. Mitochondria as a target for neuroprotection: role of methylene blue and photobiomodulation. *Translational Neurodegeneration* 2020; 9:19.
154. Gonzalez-Lima F, Auchter A. Protection against neurodegeneration with low-dose methylene blue and near-infrared light. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2015; 9:179.
155. Rojas JC, Bruchey AK, Gonzalez-Lima F. Neurometabolic mechanisms for memory enhancement and neuroprotection of methylene blue. *Prog Neurobiol* 2012; 96:32-45.
156. 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.
157. Hobday RA, Cason JW. The open-air treatment of pandemic influenza. *Am J Public Health* 2022; 99 Suppl.2:S236-S242.
158. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, Stenbeck M et al. Avoidance of sun exposure is a risk factor for all-cause mortality: results from the Melanoma in Southern Sweden cohort. *Journal of Internal Medicine* 2014; 276:77-86.
159. Hamblin MR. Mechanisms and application of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys* 2017; 4:337-361.
160. Yeager RL, Oleske DA, Sanders RA, Eells JT, Henshel DS. Melatonin as a principal component of red light therapy. *Medical Hypotheses* 2007; 69:372-376.
161. 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.
162. Hamblin MR. Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders. *BBA Clinical* 2016; 6:113-124.
163. Hamblin MR. Photobiomodulation for Alzheimer's disease: Has the light dawned? *Photonics* 2019; 6:77.
164. Cassano P, Petrie SR, Cusin C, Yeung A, Bui E, Baer L et al. Transcranial photobiomodulation for the treatment of major depressive disorder. The ELATED-2 pilot trial. *Photomedicine and Laser Surgery* 2018; 36:634-646.
165. Nizamutdinov D, Qi X, Berman MH, Dougal G, Wu E, Yi SS et al. Transcranial near infrared light stimulations improve cognition in patients with dementia. *Aging and Disease* 2021; 12.
166. Liebert A, Bicknell B, Markman W, Kiat H. A potential role for photobiomodulation therapy in disease treatment and prevention in the era of COVID-19. *Aging and Disease* 2020; 11:1352-1362.
167. Pereira PC, de Lima CJ, Fernandes AB, Zangaro RA, Villaverde AB. Cardiopulmonary and hematological effects of infrared LED photobiomodulation in the treatment of SARS-COV2. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology* 2023; 238:112619.
168. Whitten A. *The Ultimate guide to red light therapy*. Archangel Ink; 2018.
169. Gligorijevic N, Stanic-Vucinic D, Radomirovic M, Stajadinovic M, Khulal U, Nedic O. Role of resveratrol in prevention and control of cardiovascular disorders and cardiovascular

- complications related to COVID-19 disease: Mode of action and approaches explored to increase its bioavailability. *Molecules* 2021; 26:2834.
170. Pandey P, Rane JS, Chatterjee A, Kumar A, Khan R, Prakash A et al. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an in silico study for drug development. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2020.
 171. de Sa Coutinho D, Pacheco MT, Frozza RL, Bernardi A. Anti-inflammatory effects of resveratrol: Mechanistic insights. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19:1812.
 172. Park D, Jeong H, Lee MN, Koh A, Kwon O, Yang YR et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Scientific Reports* 2016; 6:21772.
 173. Kou X, Chen N. Resveratrol and natural autophagy regulator for prevention and treatment of Alzheimers disease. *Nutrients* 2017; 9:927.
 174. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann New York Acad Sci* 2011; 1215:9-15.
 175. De Santi C, Pietrabissa A, Spisni R, Mosca F, Pacifici GM. Sulphation of resveratrol, a natural compound present in wine, and its inhibition by natural flavonoids. *Xenobiotica* 2000; 30:857-866.
 176. Yang JY, Della-Fera MA, Rayalam S, Ambati S, Hartzell DL, Park HJ et al. Enhanced inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis in 3T3-L1 adipocytes with combinations of resveratrol and quercetin. *Life Sci* 2008; 82:1032-1039.
 177. Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment. *J Inflamm* 2021; 18:3.
 178. Chan EW, Wong CW, Tan YH, Foo JP, Wong SK. Resveratrol and pterostilbene: A comparative overview of their chemistry, biosynthesis, plant sources and pharmacological properties. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2019; 9:124-129.
 179. Chang J, Rimando A, Pallas M, Camins A, Porquet D, Reeves J et al. Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuromodulator in aging and Alzheimers's disease. *Neurobiology of Aging* 2012; 33:2062-2071.
 180. Liu Y, You Y, Lu J, Chen X, Yang Z. Recent advances in synthesis, bioactivity, and pharmacokinetics of Pterostilbene an important analog of resveratrol. *Molecules* 2020; 25:5166.
 181. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, Rigby AS, Chapman T. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 96:1422-1449.
 182. Gutierrez-Castrellon P, Gandara-Marti T, Abreu AT, Nieto-Rufino CD, Lopez-Orduna E. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid-19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *GUT Microbes* 2022; 14:e2018899.
 183. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P. Gut microbiome alterations in COVID-19. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 2021.
 184. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut* 2021.
 185. Thomas R, Aldous J, Forsyth R, Chater A, Williams M. The influence of a blend of probiotic *Lactobacillus* and prebiotic inulin on the duration and severity of symptoms among individuals with COVID-19. *Infect Dis Diag Treat* 2022; 5:12.
 186. 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.
 187. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020; 16:1047-1055.
 188. 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.

189. Schmitt B, Vicenzi M, Garrel C, Denis FM. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biology* 2015; 6:198-205.
190. Allen J, Bradley RD. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2011; 17:827-833.
191. Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72:105-111.
192. Yoon JK, Frankel AE, Feun LG, Ekmekcioglu S, Kim KB. Arginine deprivation therapy for malignant melanoma. *Clinical Pharmacology Advances and Applications* 2013; 5:11-19.
193. Stang A, Robers J, Schonert B, Jockei KH, Speisberg A. The performance of the SARS-CoV-2 RT-PCR test as a tool for detecting SARS-CoV-2 infection in the population. *J Infect* 2021; 83:244-245.
194. Lee CR, Zeldin DC. Resolvin infectious inflammation by targeting the host response. *N Engl J Med* 2015; 373:2183-2185.
195. Serhan CN. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510:92-101.
196. Kosmopoulos A, Bhatt L, Meglis G, Verma R, Pan Y. A randomized trial of Icosapent Ethyl in ambulatory patients with COVID-19. *iScience* 2021; 24:103040.
197. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567):1090-1098.
198. Harris WS. Understanding why REDUCE-It was positive-mechanistic overview of eicosapentaenoic acid. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2019; 62:401-405.
199. Bhatt D, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:-11.
200. Kastelstein JJ, Stroes ES. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. *N Engl J Med* 2019; 380:89-91.
201. Guo XF, Li KL, Li JM, Li D. Effects of EPA and DHA on blood pressure and inflammatory factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Reviews in Food Science and Nutrition* 2019; 59:3380-3393.
202. von Schacky C. Importance of EPA and DHA blood levels in brain structure and function. *Nutrients* 2021; 13:1074.
203. Cottin SC, Sanders TA, Hall WL. The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *Proceeding of the Nutrition Society* 2011; 70:215-231.
204. Allaire J, Couture P, Leclerc M, Charest A, Marin J. A randomized, crossover, head to head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing PA to DHA (ComparED) study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104:280-287.
205. Santamarina MG, Boisier D, Contreras R, Baque M, Volpacchio M. COVID-19: a hypothesis regarding the ventilation-perfusion mismatch. *Crit Care* 2020; 24:395.
206. Mario L, Roberto M, Marta L, Teresa CM, Laura M. Hypothesis of COVID-19 therapy with sildenafil. *International Journal of Preventive Medicine* 2020; 11:76.
207. Santamarina MG, Beddings I, Martinez Lomakin F, Boisier Riscal D. Sildenafil for treating patients with COVID-19 and perfusion mismatch: a pilot randomized trial. *Crit Care* 2022; 26:1.
208. Kniotek M, Boguska A. Sildenafil can affect innate and adaptive immune system in both experimental animals and patients. *Journal of Immunology Research* 2017; 2017:4541958.

209. Isidori AM, Giannetta E, Pofi R, Venneri MA, Gianfrilli D, Campolo F. Targeting the NO-cGMP-PDE5 pathway in COVID-19 infection. The DEDALO project. *Andrology* 2021; 9:33-38.
210. Al-kuraishy HM, Ali-Gareeb AI, Al-Niemi MS, Buhadily AK. COVID-19 and phosphodiesterase enzyme type 5 inhibitors. *J Microsc Ultrastruct* 2022; 8:141-145.
211. Islam MT, Guha B, Hosen S, Alam T, Shahadat S. Nigellalogy: A review on *Nigella Sativa*. *MOJ Bioequiv Availab* 2017; 3:00056.
212. Ashraf S, Ashraf S, Ashraf M, Imran MA, Kalsoom L, Siddiqui UN et al. Honey and *Nigella sativa* against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical trial. *medRxiv* 2021.
213. Barbash IJ, Davis BS, Yabes JG, Seymour CW, Angus DC, Kahn JM. Treatment patterns and clinical outcomes after the introduction of the Medicare Sepsis Performance Measure (SEP-1). *Ann Intern Med* 2021.
214. Fakhar-e-Alam Kulyar M, Li R, Mehmood K, Waqas M, Li K, Li J. Potential influence of *Nagella sativa* (Black cumin) in reinforcing immune system: A hope to decelerate the COVID-19 pandemic. *Phytomedicine* 2021; 85:153277.
215. Hannan MA. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients* 2021; 13(6).
216. Warner ME, Naranjo J, Pollard EM, Weingarten TN, Warner MA. Serotonergic medications, herbal supplements, and perioperative serotonin syndrome. *Can J Anaesth* 2017; 64:940-946.
217. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients* 2018; 10:1762.
218. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol Therapeut* 2018; 189:63-70.
219. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18:99-101.
220. 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.
221. 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.
222. Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, Kroemer G. Spermidine in health and disease. *Science* 2018; 359:410.
223. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T et al. Cardioprotection and lifespan extension by natural polyamine spermidine. *Nat Med* 2016; 22:1428-1438.
224. Morselli E, Marino G, Bennetzen MV, Eisenberg T, Megalou E, Schroeder S et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome. *J Cell Biol* 2022; 192:615-629.
225. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfier M, Paulweber B, Willeit K et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *Am J Clin Nutr* 2018; 108:371-380.
226. Nowotarski SL, Woster PM, Casero RA. Polyamines and cancer: implications for chemoprevention and chemotherapy. *Expert Rev Mol Med* 2014.
227. Zheng L, Xie Y, Sun Z, Zhang R, Ma Y, Xu J et al. Serum spermidine in relation to risk of stroke: A multilevel study. *Front Nutr* 2022; 9:843616.
228. Sabel BA, Flammer J, Merabet LB. Residual vision activation and the brain-eye-vascular triad: Dysregulation, plasticity and restoration in low vision and blindness - a review. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2018; 36:767-791.
229. Siegert A, Diedrich L, Antal A. New methods, old brains - A systematic review on the effects of tDCS on cognition of elderly people. *Frontiers in Human Neuroscience* 2021; 15:730134.

230. Teselink J, Bawa KK, Koo GK, Sankhe K, Liu CS, Oh P. Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review. *Ageing Research Reviews* 2021; 72:101499.
231. Sabel BA, Zhou W, Huber F, Schmidt F, Sabel K. Non-invasive brain microcurrent stimulation therapy of long-COVID-19 reduces vascular dysregulation and improves visual and cognitive impairment. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2021; 39:393-408.
232. Ahorsu DK, Adjaottor ES, Lam BY. Intervention effect of non-invasive brain stimulation on cognitive functions among people with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Brain Sci* 2021; 11:840.
233. Finisguerra A, Borgatti R, Urgesi C. Non-invasive brain stimulation for the rehabilitation of children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Frontiers in Psychology* 2019; 10:135.
234. Chen JJ, Zeng BS, Wu CN, Stubbs B, Carvalho AF, Su KP. Association of central noninvasive brain stimulation interventions with efficacy and safety in tinnitus management. A meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146:801-809.
235. Chen JJ, Zeng BY, Lui CC, Chen TY, Chen YW, Tseng PT. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine-associated tinnitus and treatment with transcranial magnetic stimulation. *QJM* 2022.
236. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A, Gasion V, Navarro-Gil M. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
237. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
238. Shu C, Feng S, Cui Q, Cheng S, Wang Y. Impact of Tai Chi on CRP, TNF-alpha and IL-6 in inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021; 10:7468-6478.
239. Zhang Z, Ren JG, Guo JL, An L, Li S, Zhang ZC. Effects of Tai Chi and Qigong on rehabilitation after COVID-19: a protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12:e059067.
240. Falkenberg RI, Eising C, Peters ML. Yoga and immune system functioning: a systematic review of randomized controlled trials. *J Behav Med* 2018; 41:467-482.
241. Robbins T, Gonevski M, Clark C, Sharma K, Magar A. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clinical Medicine* 2021; 21:e629-e632.
242. Oliaei S, Mehrtak M, Karimi A, Noori T, Shojaei A, Dadras O. The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *Eur J Med Res* 2021; 26:96.
243. Senniappan K, Jeyabalan S, Rangappa P, Kanchi M. Hyperbaric oxygen therapy: Can it be a novel supportive therapy in COVID-19? *Indian Journal of Anaesthesia* 2020; 64:835-841.
244. Kjellberg A, De Maio A, Lindholm P. Can hyperbaric oxygen safely serve as an anti-inflammatory treatment for COVID-19? *Medical Hypotheses* 2020; 144:110224.
245. Hadanny A, Abbott S, Suzin G, Bechor Y, Efrati S. Effect of hyperbaric oxygen therapy on chronic neurocognitive deficits of post-traumatic brain injury patients: retrospective analysis. *BMJ Open* 2018; 8:e023387.
246. Han CH, Zhang PX, Xu WG, Li RP. Polarization of macrophages in the blood after decompression in mice. *J Appl Physiol* 2017; 117(2):240.
247. De Maio A, Hightower LE. COVID-19, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and hyperbaric oxygen therapy (HBOT): what is the link? *Cell Stress & Chaperones* 2020; 25:717-720.

248. Buras JA, Holt D, Orlow D, Belikoff B, Pavildes S, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism. *Crit Care Med* 2006; 34:2624-2629.
249. Tezgin D, Giardina C, Perdrizet GA, Hightower LE. The effect of hyperbaric oxygen on mitochondrial and glycolytic energy metabolism: the caloristasis concept. *Cell Stress and Chaperones* 2020; 25:667-677.
250. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Hadanny A, Lang E, Finci S et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Scientific Reports* 2022; 12:11252.
251. Mogil RJ, Kaste SC, Ferry RJ, Hudson MM, Howell CR. Effect of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation on BMD among young childhood cancer survivors. A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016; 2:908-915.
252. Misra HS, rajpurohit YS, Khairnar NP. Pyrroloquinoline-quinone and its versatile roles in biological processes. *J Biosci* 2012; 37:312-325.
253. Akagawa M, Nakano M, Ikemoto K. Recent progress in studies on the health benefits of pyrroloquinoline quinone. *Bioscience, Biotenchnology, and Biochemistry* 2016; 80:13-22.
254. Hamilton D, Jensen GS. Nutraceutical support of mitochondrial function associated with reduction of long-term fatigue and inflammation. *Alternative Therapies in Health & Medicine* 2021; 27:8-18.
255. Nicolson GL, Settineri R, Ellithorpe R. Lipid replacement therapy with a glycolipid formulation of NADH and CoQ10 significantly reduces fatigue in intractable chronic fatiguing illnesses and chronic lyme disease patients. *International Journal of Clinical Medicine* 2012; 3:163-170.
256. Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchapanian E, Wong A, Rucker RB. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1alpha expression. *J Biol Chem* 2010; 285:142-152.
257. Nicolson GL, Settineri R. Lipid replacement therapy: a functional food approach with new formulations for reducing cellular oxidative damage, cancer-associated fatigue and the adverse effects of cancer therapy. *Functional Foods in Health and Disease* 2011; 1:135-160.
258. Nicolson GL, Rosenblatt S, de Mattos GF, Settineri R, Breeding PC, Ash ME. Clinical uses of membrane lipid replacement supplements in restoring membrane function and reducing fatigue in chronic disease and cancer. *Discoveries* 2016; 4:e54.
259. Shukla AM, Shukla AW. Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine and related structural analogues. *Drugs in Context* 2019; 8:2019-9-1.
260. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic and neurological diseases: A mini review. *Clin Drug Invest* 2018; 38:653-671.
261. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus* 2008; 17:271-273.
262. de Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86:39-49.
263. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, Soria N, Testi A, Plaza J. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008; 17:281-288.
264. Servy EJ, Jacquesson-Fournols L, Cohen M, Menezo YJ. MTHFR isoforms carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2018; 35:1431-1435.

265. Jamme M, Mazeraud A. Plasmapheresis efficiency in Coronavirus disease 2019: More related to what you add and not what you take away? *Crit Care Med* 2021.
266. Patidar GK, Land KJ, Vrieling H, Dann EJ, Spitalnik SL. Understanding the role of therapeutic plasma exchange in COVID-19: preliminary guidance and practices. *Vox Sanguinis* 2021.
267. Hashemian SM, Shafiq N, Afzal G, Jamaati H, Tabarsi P, Marjani M. Plasmapheresis reduces cytokine and immune cell levels in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Pulmonary* 2021; 27:486-492.
268. Balaghali S, Dabbaghi R, Eshghi P, Mousavi SA, Heshmati F, Mohammadi S. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfusion and Apheresis Science* 2020; 59:102993.
269. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care* 2020; 24:128.
270. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:481.
271. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P, Costa M, Nieto S, Mateo D. Plasma exchange: An effective rescue therapy in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 infection. *Crit Care Med* 2020.
272. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care* 2020; 24:492.
273. Kiprof DD, Herskowitz A, Kim D, Lieb M, Liu C, Watanabe E. Case report. Therapeutic and immunomodulatory effects of plasmapheresis in long-haul COVID. *F1000Research* 2022; 10:1189.
274. Pitt B, Sutton NR, Wang Z, Holinstat M. Potential repurposing of the HDAC inhibitor valproic acid for patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2021; 898:173988.
275. Unal G, Turan B, Balcioglu YH. Immunopharmacological management of COVID-19: Potential therapeutic role of valproic acid. *Medical Hypotheses* 2020; 14:109891.
276. Wu C, Li A, Leng Y, Kang J. Histone deacetylase inhibition by sodium valproate regulates polarization of macrophage subsets. *DNA and Cell Biology* 2012; 31:592-599.
277. Larsson P, Alwis I, Niego B, Glise L, Daglas M, Jackson SP. Valproic acid selectively increases vascular endothelial tissue -type plasminogen activator production and reduces thrombus formation in the mouse. *J Thromb Haemost* 2016; 14:2496-2508.
278. Koriyama Y, Sugitani K, Ogai K, Kato S. Heat shock protein 70 induction by valproic acid delays photoreceptor cell death by N-methyl-N-nitrosourea in mice. *J Neurochem* 2014; 130:707-719.
279. Fleisher AS, Truran D, Mai JT, Langbaum JB, Aisen PS, Cummings JL. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimers disease. *Neurology* 2011; 77:1263-1271.
280. Faggi L, Pignataro G, Parrella E, Porrini V, Cepparulo P, Cuomo O et al. Synergistic association of valproate and resveratrol reduces brain injury in ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2018; 19:172.
281. Chen Y, Lin PX, Hsieh GL, Peng CC, Peng RY. The proteomic and genomic teratogenicity elicited by valproic acid is preventable with resveratrol and alpha-tocopherol. *PloS ONE* 2014; 9:e116534.
282. Santos-terra J, Deckmann I, Carello-Collar G, Nunes GD, Riesgo R, Gottfried C. Resveratrol prevents cytoarchitectural and interneuronal alterations in the valproic acid model of autism. *Int J Mol Sci* 2022; 23:4075.
283. Cohen M. Turning up the heat on COVID-19: heat as a therapeutic intervention. *F1000Research* 2020; 9:292.
284. Ramirez FE, Sanchez A, Pirskanen AT. Hydrothermotherapy in prevention and treatment of mild to moderate cases of COVID-19. *Medical Hypotheses* 2021; 146:110363.

285. Hussain J, Cohen M. Clinical effects of regular dry sauna bathing: A systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018; 2018:1857413.
286. Laukkanen JA, Laukkanen T, Kunustor SK. Cardiovascular and other health benefits of sauna bathing: A review of the evidence. *Mayo Clin Proc* 2018; 93:1111-1121.
287. Laukkanen T, Khan H, Zaccardi F, Laukkanen JA. Association between sauna bathing and fatal cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA Intern Med* 2015; 175:542-548.
288. Janssen CW, Lowry CA, Mehl MR, Allen JJ, Kelly KL. Whole-body hyperthermia for the treatment of major depressive disorder. A randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73:789-795.
289. Laukkanen T, Kunustor S, Kauhanen J, Laukkanen JA. Sauna bathing is inversely associated with dementia and Alzheimer's disease in middle-aged Finnish men. *Age Ageing* 2017; 46:245-249.
290. Kunustor SK, Khan H, Laukkanen T, Laukkanen JA. Joint associations of sauna bathing and cardiorespiratory fitness on cardiovascular and all-cause mortality risk: a long-term prospective cohort study. *Annals of Medicine* 2018; 50:139-146.
291. Scoon GS, Hopkins WG, Mayhew S, Cotter JD. Effect of post-exercise sauna bathing on the endurance performance of competitive male runners. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2007; 10:259-262.
292. Kihara T, Biro S, Imamura M, Yoshifuku S, Takasaki K, Igeda Y. Repeated sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:754-759.
293. Kallstrom M, Soveri I, Oldgren J, Laukkanen J, Ichiki T, et al. Effects of sauna bath on heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology* 2018; 41:1491-1501.
294. Amano K, Yanagihori R, et al. Watsu therapy is effective as the treatment of myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med* 2015; 78:285-302.
295. Soejima Y, Munemoto T, Masuda A, Uwatoko Y, Miyata M, et al. Effects of Watsu therapy on chronic fatigue syndrome: A pilot study. *Intern Med* 2015; 54:333-338.
296. Shevchuk N. Adapted cold shower as a potential treatment for depression. *Medical Hypotheses* 2008; 70:995-1001.
297. Moventhan A, Nivethitha L. Scientific evidence-based effects of hydrotherapy on various systems of the body. *North American Journal of Medical Sciences* 2014; 6:199-209.
298. Patterson B, Yogendra R, Guevara-Coto J, Osgood E, Bream J, Parikh P. Targeting the monocytic-endothelial-platelet axis with maraviroc and pravastatin as a therapeutic option to treat long COVID/Post-acute sequelae of COVID (PASC). *Research Square* 2022.
299. Houghton CA, Fassett RG, Coombes JS. Sulforane: translational research from laboratory bench to clinic. *Nutr Rev* 2013; 71:709-726.
300. Kim JK, Park SU. Current potential health benefits of sulforaphane. *EXCLI Journal* 2016; 15:571-577.
301. Mokhtari RB, Baluch N, Homayouni TS, Kumar S, Yeger H. The role of sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review. *J Cell Commun Signal* 2018; 12:91-101.
302. Clarke JD, Hsu A, Riedl K, Bella D, Stevens JF, Ho E. Bioavailability and inter-conversion of sulforaphane and erucin in human subjects consuming broccoli sprouts or broccoli supplement in a cross-over study design. *Pharmacol Res* 2011; 64:456-463.
303. Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Taheri MM. The effects of Ginger on fasting blood sugar, hemoglobin A1C, Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1 and malondialdehyde in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2015; 14:131-140.
304. Gonzalez-Castejon M, Visioli F, Rodrigues-Casado A. Diverse biological activities of dandelion. *Nutr Rev* 2012; 70:534-547.

305. Olas B. New perspectives on the effect of dandelion, its food products and other preparations on the cardiovascular system and its diseases. *Nutrients* 2022; 14:1350.
306. Tran HT, Gigl M, Le NP, Dawid C, Lamy E. In Vitro effect of *Taraxacum officinale* leaf aqueous extract on the interaction between ACE2 cell surface receptor and SARS-CoV-2 spike protein D614 and four mutants. *Pharmaceuticals* 2021; 14:1055.
307. "Taraxaci folium" and "taraxaci radix". Monography on the Medicinal Uses of Plant Drugs. End.ed., 499-504. 2003. Stuttgart, Germany, Thieme.
308. Harasstaini OA, Moin S, Tham CL, Liew CY, Ismail N, Israf DA. Flavonoid combinations cause synergistic inhibition of proinflammatory mediator secretion from lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells. *Inflammation Research* 2010; 59:711-721.
309. Marforio TD, Mattioli EJ, Zerbetto F, Calvaresi M. Fullerenes against COVID-19: Repurposing C50 and C70 to clog the active site of SARS-CoV-2 protease. *Molecules* 2022; 27:1916.
310. Hurmach Vv, Platonov MO, Prylutska SV, Scharff P, Ritter U. C60 fullerene against SARS-CoV-2 coronavirus: an in silico insight. *Scientific Reports* 2021; 11:17748.
311. Geerts M, de Greef BT, Sopacua M, Faber CG. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with painful idiopathic small fiber neuropathy. *Neurology* 2022; 96:e2534-e2545.
312. Kinnunen S, Hyyppa S, Oksala N, Laaksonen DE, Hannila ML, Sen CK. alpha-Lipoic acid supplementation enhances heat shock protein production and decreases post exercise lactic acid concentrations in exercised standardbred trotters. *Research in Veterinary Science* 2009; 87:462-467.
313. Hong J, Barnes MJ, Kessler NJ. Case study: Use of vibration therapy in the treatment of diabetic peripheral small fiber neuropathy. *International Journal of Diabetes Mellitus* 2015; 3:72-75.
314. Kessler NJ, Hong J. Whole body vibration therapy for painful diabetic peripheral neuropathy: A Pilot study. *Journal of Bodywork & Movement Therapies* 2013; 17:518-522.
315. Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. Zinc status and autoimmunity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018; 10:68.
316. Diep PT, Buemann B, Uvnas-Moberg K. Oxytocin, a possible treatment for COVID-19? everything to gain, nothing to lose. *Clinical Neuropsychiatry* 2020; 17:192-195.
317. Leuner B, Caponiti JM, Gould E. Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus* 2012; 22:861-868.
318. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani J, Young WS. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009; 88:127-151.
319. MacDonald K, McDonald TM. The peptide that binds: A systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv Rev Psychiatry* 2010; 18:1-21.
320. Matsushita H, Latt HM, Koga Y, Nishiki T, Matsui H. Oxytocin and stress: Neural mechanisms, stress-related disorders, and therapeutic approaches. *Neuroscience* 2019; 417:1-10.
321. Tzabazis A, Kori S, Mechanic J, Miller J, Pascual C, Carson D. Oxytocin and migraine headache. *Headache* 2017; 57:64-75.
322. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, Edvinsson L. Hormonal influences in migraine - interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nature Reviews Neurology* 2021; 17:621-633.
323. Horn S, Bathgate R, Lioutas C, Bracken K, Ivell R. Bovine endometrial epithelial cells as a model system to study oxytocin receptor regulation. *Human Reproduction Update* 1998; 4:605-614.
324. Freitag K, Sterczyk N, Wendlinger S, Schulz J, Ralser M, Fleck L et al. Spermidine reduces neuroinflammation and soluble amyloid beta in an Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Neuroinflammation* 2022; 19:172.
325. Schroeder S, Hofer S, Zimmermann A, Pechlaner R, Pendl T, Bergmann M et al. Dietary spermidine improves cognitive function. *Cell Reports* 2021; 35:108985.

326. Blaylock RL. Vaccines, depression, and neurodegeneration after age 50 years: another reason to avoid the recommended vaccines. *Medical Veritas* 2008; 5:1742-1747.
327. Pappa S, Barmparessou Z, Sakka E, Sakkas N, Pappas A. Depression, Insomnia and post-traumatic stress disorder in COVID-19 survivors: Role of gender and impact on quality of life. *J Pers Med* 2022; 12:486.
328. Porter C, Favara M, Scott D, Craske MG, Stein A. Impact of the COVID-19 pandemic on anxiety and depression symptoms of young people in the Global South: evidence from a four-country cohort study. *medRxiv* 2021.
329. Lau T, Horschitz S, Berger S, Bartsch D, Schloss P. Antidepressant-induced internalization of the serotonin transporter in serotonergic neurons. *FASEB J* 2008; 22:1702-1714.
330. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. 4 2013;(45).
331. Hengartner MP, Ploderi M. Newer-generation antidepressants and suicide risk in randomized controlled trials: A re-analysis of the FDA database. *Psychother Psychosom* 2019; 88:247-248.
332. Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Epidemiol Community Health* 2021; 75:523-530.
333. Breggin PR. Fluvoxamine as a cause of stimulation, mania and aggression with a critical analysis of the FDA-approved label. *International Journal of Risk & Safety Medicine* 2001; 14:71-86.
334. Antidepressants and Violence: the Numbers, RxISK. August 17, 2015. <https://rxisk.org/antidepressants-and-violence-the-numbers/> [2022 [cited 2022 June 4]; Available from: URL:<https://rxisk.org/antidepressants-and-violence-the-numbers/>
335. Levenson CW. Zinc: The new antidepressant? *Nutr Rev* 2006; 64:39-42.
336. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. Zinc and depression. An update. *Pharmacological Reports* 2005; 57:713-718.
337. Cereda G, Ciappolino V, Boscutti A, Cantu F, Enrico P, Oldani L. Zinc as a neuroprotective nutrient for COVID-19-related neuropsychiatric manifestations: A literature review. *Adv Nutr* 2022; 13:66-79.
338. Ahmed A, Ghit A, Houjak A, Elkazzaz M. Role of zinc and zinc ionophores in brain health and depression especially during the COVID-19 pandemic. In: Palmero S, Olivier B, editors. *COVID-19 Pandemic, mental health and neuroscience- New Scenarios for understanding and treatment*. IntechOpen; 2022.
339. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Shams J, Mostafavi SA. Effects of zinc supplementation in patients with major depression: A randomized clinical trial. *Iranian J Psychiatry* 2013; 8:73-79.
340. Liu S, Sheng J, Li B, Zhang X. Recent advances in non-invasive brain stimulation for major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* 2017; 11:526.
341. Brononi AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparicio L, Gordon P, Klein I et al. Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2019; 4:70-81.
342. Dunlop K, Hanlon CA, Downar J. Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann New York Acad Sci* 2017; 1394:31-54.
343. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CH. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2018; 92:291-303.
344. McClure D, Greenman SC, Koppulu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galynker II. A pilot study of safety and efficacy of cranial electrotherapy stimulation in treatment of bipolar II depression. *J Nerv Ment Dis* 2015; 203:827-835.

345. Alda M, Mckinnon M, Blagdon R, Garnham J, MacLellan S, Hajek T. Methylene blue treatment for residual symptoms of bipolar disorder: randomised crossover study. *Br J Psychiatry* 2017; 210:54-60.
346. Naylor GJ, Smith AH, Connelly P. A controlled trial of Methylene Blue in severe depressive illness. *Biological Psychiatry* 1987; 22:657-659.
347. Askalsky P, Losifescu DV. Transcranial photobiomodulation for the management of depression: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019; 15:3255-3272.
348. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J Affective Disorders* 2001; 62:221-223.
349. Schiffer F, Johnston AL, Ravichandran C, Polcari A, Teicher MH, Webb RH. Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety. *Behavioral and Brain Function* 2009; 5:46.
350. Safhi MM, Qumayri HM, Masmali AU, Siddiqui R, Alam MF. Thymoquinone and fluoxetine alleviate depression via attenuating oxidative damage and inflammatory markers in type-2 diabetic rats. *Archives of Physiology & Biochemistry* 2019; 125(2):150-155.
351. Forster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences* 2013; 38:305-312.
352. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression and the microbiome: A role for Gut peptides. *Neurotherapeutics* 2018; 15:36-59.
353. Sharon G. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* 2019; 177(6):1600-1618.
354. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:355-361.
355. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens* 2009; 1:6.
356. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad w, Bibi A. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotic role. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 133:110947.
357. Hazan S, Stollman N, Bozkurt H, Dave S, Daniels J, Borody TJ. Lost microbes of COVID-19: Bifidobacterium, Faecalibacterium depletion and loss of microbiome diversity associated with SARS-CoV-2 infection severity. *BMJ Open Gastroenterology* 2022; 9:e000871.
358. Mao YH, Xu Y, Zhao FS, Wang ZM, Zhao M. Protective effects of konjac glucomannan on gut microbiome with antibiotic perturbation in mice. *Carbohydrate Polymers* 2022; 290:119476.
359. Zhang Y, Zhao Y, Yang W, Song G, Zhong P, Ren Y. Structural complexity of Konjac glucomannan and its derivatives governs the diversity and outputs of gut microbiota. *Carbohydrate Polymers* 2022; 292:119639.
360. de Falco B, Amato M, Lanzotti V. Chia seeds products: an overview. *Phytochemistry Reviews* 2017; 16:745-760.
361. Mostafa-Hedeab G, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AA, Jeandet P, Saaad HM, El-Saber Batiha G. A raising dawn of pentoxifylline in the management of inflammatory disorders in Covid-19. *Inflammopharmacology* 2022.
362. Ng WK, Rosenblatt Y, Brock GB, O'Gorman DB, Gan BS. Phosphodiesterase inhibitors in vascular ischemia: A case report and review of their use in ischemic conditions. *Can J Plast Surg* 2010; 18:e5-e9.
363. Yang YK. Coenzyme Q10 treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction. *Clinica Chimica Acta* 2015; 450:83-89.
364. Yuan S, Schmidt HM, Wood KC, Straub AC. CoenzymeQ in cellular redox regulation and clinical heart failure. *Free Radical Biology and Medicine* 2021; 167:321-334.

365. Yin YJ, Zeng SL, Li YW, Wu Z, Huang DJ. The effect of coenzyme Q10 plus trimetazidine on acute viral myocarditis treatment. *Am J Transl Res* 2021; 13:13854-13861.
366. Gutierrez-Mariscal FM, de al Cruz-Ares S, Torres-Pena JD, Alcalá-Díaz JF. Coenzyme Q10 and cardiovascular diseases. *Antioxidants* 2021; 10:906.
367. Sakamoto A, Saotome M, Iguchi K, Maekawa Y. Marine-derived omega-3 polyunsaturated fatty acids and heart failure: Current understating for basic to clinical relevance. *Int J Mol Sci* 2019; 20:4025.
368. Toko H, Morita H, Katakura M, Hashimoto M, Ko T, Bujo S et al. Omega-3 fatty acid prevents the development of heart failure by changing fatty acid composition in the heart. *Scientific Reports* 2020; 10:15553.
369. Liu J, Meng Q, Zheng L, Yu P, HU H, Zhuang R et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular remodeling in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2022.
370. Usami O, Saitoh H, Ashino Y, Hattori T. Acyclovir reduces the duration of fever in patients with infectious mononucleosis-like illness. *Tohoku J Experi Med* 2013; 229:137-142.
371. Verma D, Thompson J, Swaminathan S. Spironolactone blocks Epstein-Barr virus production by inhibiting EBV SM protein function. *PNAS* 2016; 113:3609-3614.
372. Griffith RS, Wlask DE, Myrmet KH, Thompson RW. Success of L-Lysine therapy in frequently recurrent Herpes simplex infection. Treatment and prophylaxis. *Dermatologica* 1987; 175:183-190.
373. Griffith RS, Norins AL, Kagan C. A multicentered study of Lysine therapy in Herpes simplex infection. *Dermatologica* 1978; 156:257-267.
374. Andreu S, Ripa I, Bello-Morales R, Lopez-Guerrero JA. Valproic acid and its amidic derivatives as new antivirals against Alphaherpesviruses. *Viruses* 2020; 12:1356.
375. Gorres KL, Daigle D, Mohanram S, Mcinerney GE, Lyons DE. Valpromide inhibits Itic cycle reactivation of Epstein-Barr Virus. *mBio* 2016; 7:e00113-e00116.
376. Ornaghi S, Davis JN, Gorres KL, Miller G, Paidas MJ. Mood stabilizers inhibit cytomegalovirus infection. *Virology* 2016; 499:121-135.
377. Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC. Zinc potentiates the antiviral action of human IFN-alpha tenfold. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21:471-474.
378. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *Int J Mol Med* 2020; 46:17-26.
379. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK. Zinc ionophore activity of Quercetin and Epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem* 2014; 62:8085-8093.
380. Langguth B. Treatment of tinnitus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 23:361-368.
381. Langguth B. Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus. *Drug Discovery Today* 2010; 15:300-305.
382. Langguth B, Elgoyhen AB, Cederroth CR. Therapeutic approaches to the treatment of tinnitus. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2019; 59:291-313.
383. MartinezDevesda P, Waddell A, Perera R, Theodoulou M. Cognitive behavioral therapy for tinnitus (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2007;(CD005233).
384. Sullivan M, Katon W, Russo J, Dobie R, Sakai C. A randomized trial of nortriptyline for severe chronic tinnitus effects on depression, disability, and tinnitus symptoms. *Arch Intern Med* 1993; 153:2251-2259.
385. Bayar N, Boke B, Turan E, Belgin E. Efficacy of amitriptyline in the treatment of subjective tinnitus. *Journal of Otolaryngology* 2001; 30:300-303.

386. Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. The effects of sertraline on severe tinnitus suffering - A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacology* 2006; 26:32-39.
387. Bahmad FM, Venosa AR, Oliveira CA. Benzodiazepines and GABAergics in treating severe disabling tinnitus of predominantly cochlear origin. *J Clin Psychopharmacol* 2006;(140):144.
388. Hosseinzadeh A, Kamrava SK, Moore BC, Reiter RJ, Ghaznavi HK. Molecular aspects of melatonin treatment in tinnitus: A review. *Current Drug Targets* 2019; 20:1112-1128.
389. Azevedo AA, Figueirido rR, Elgoyhen AB, Langguth B, Schlee W. Tinnitus treatment with oxytocin: A pilot study. *Front Neurol* 2017; 8:494.
390. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and significance. *Chemical senses* 2020; 45:423-428.
391. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Schopf V, Martens J, Duffy VB. Anosmia - A clinical review. *Chemical senses* 2017; 42:513-523.
392. Lee MR, Wehring HJ, McMahon RP, Cascella N, Liu F, Bellack A et al. Effects of adjunctive intranasal oxytocin on olfactory identification and clinical symptoms in schizophrenia: Results from a randomized double blind placebo controlled pilot study. *Schizophr Ews* 2013; 145:110-115.
393. Sorokowaka A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017; 55:17-26.
394. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani R. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery* 2021; 42:103033.
395. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S, Theoharides TC. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-1052.
396. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-471.
397. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-308.
398. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K, Poliotis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-241.
399. Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanism of the anti-inflammatory effect of Curcumin: PPAR-gamma activation. *PPAR Research* 2007; 2007:89369.
400. Kakavas S, Karayiannis D, Mastora Z. The complex interplay between immunonutrition, mast cells, and histamine signaling in COVID-19. *Nutrients* 2021; 13:3458.
401. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D. Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2019; 15:705-733.
402. Moballeggh Nasery M, Abadi B, Poormoghadam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Tavakol S et al. Curcumin delivery mediated by bio-based nanoparticles: A review. *Molecules* 2020; 25:689.
403. Valizadeh H, Danshina S, Gencer MZ, Ammari A, Sadeghi A, Aslani S. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology* 2020; 89:107088.
404. Ahmadi R, Salari S, Reihani H, Eslami S. Oral nano-curcumin formulation efficacy in the management of mild to moderate outpatient COVID-19: A randomized triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Food Science & Nutrition* 2021; 9:4068-4075.
405. Rahimi HR, Nedaeinia R, Shamloo AS, Nikdoust S. Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations. *AJP* 2016; 6:383.

406. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
407. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, Schemann M. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59:1213-1221.
408. Wang J, Wang Y, Zhou H, Gu W, Wang X, Yang J. Clinical efficacy and safety of ketotifen in treating irritable bowel syndrome with diarrhea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32:706-712.
409. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *JAAD International* 2022; 7:67-77.
410. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *International Journal of Trichology* 2018; 10:51-60.
411. Wikramanayake TC, Villasante AC, Mauro LM, Perez CI, Jimenez JJ. Prevention and treatment of alopecia areata with quercetin in the C3H/HeJ mouse model. *Cell Stress and Chaperones* 2012; 17:267-274.
412. Hamblin MR. Photobiomodulation for the management of alopecia: mechanisms of action, patient selection and perspectives. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2019; 12:669-678.
413. Torres AE, Lim HW. Photobiomodulation for the management of hair loss. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2021; 37:91-98.
414. Nichols AJ, Hughs OB, Canazza A, Zaiac M. An open-label evaluator blinded study of the efficacy and safety of a new nutritional supplement in androgenic alopecia: A pilot study. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2017; 10:52.
415. Karatas F, Sahin S, sever AR, Altundag K. Management of hair loss associated with endocrine therapy in patients with breast cancer: an overview. *SpringerPlus* 2016; 5:585.
416. Harvey CJ. Combined diet and supplementation therapy resolves alopecia areata in apaediatic patient: A case study. *Cureus* 2020; 12:e11371.
417. Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S. Off-label use of topical minoxidil in alopecia: A review. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20:237-250.
418. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Finasteride for hair loss: a review. *Journal of Dermatological Treatment* 2021.
419. Jo SJ, Shin H, Park YW, PPaik SH, Park WS, Shin HJ. Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenic alopecia: A randomized, comparative, clinical feasibility study using phototrichogram analysis. *Journal of Dermatology* 2014; 41:285-291.
420. Lee SH, Yoon J, Shin SH, Zahoor M, Kim HJ, Park PJ et al. Valproic acid induces hair regeneration in murine model and activates alkaline phosphatase activity in human dermal papilla cells. *PLoS ONE* 2012; 7:e34152.