

Enfoque clínico de las secuelas postagudas tras la infección y vacunación por COVID-19.

Nicolás Hulscher¹Brian C. Procter²Cade Wynn²Peter A. McCullough^{3, 4}

Comenzó la revisión 11/09/2023

Finalizada la revisión 15/11/2023

Publicado 21/11/2023

© Copyright 2023

Hulscher et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución CC-BY 4.0, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se cite al autor original y la fuente.

1.Epidemiología, Facultad de Salud Pública de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, EE. UU.2.Medicina Familiar, McKinney, EE. UU.3.Medicina Interna, Cardiología, Medicina Familiar de McKinney, McKinney, EE. UU.4.Cardiología, Epidemiología y Salud Pública, Fundación McCullough, Dallas, EE. UU.

Autor correspondiente:Nicolás Hulscher, nichulscher@gmail.com

Abstracto

Se ha descubierto que la proteína espiga del SARS-CoV-2 presenta características patógenas y puede ser una posible causa de secuelas postagudas tras la infección por SARS-CoV-2 o la vacunación contra la COVID-19. Las vacunas contra la COVID-19 utilizan una proteína espiga de prefusión modificada y estabilizada que puede compartir efectos tóxicos similares con su homóloga viral. El objetivo de este estudio es investigar los posibles mecanismos de daño a los sistemas biológicos causados por la proteína espiga del SARS-CoV-2 y la proteína espiga codificada por la vacuna, y proponer posibles estrategias de mitigación. Buscamos en PubMed, Google Scholar y literatura gris estudios que (1) investigaran los efectos de la proteína espiga en los sistemas biológicos, (2) ayudaran a diferenciar entre las proteínas espiga virales y las generadas por la vacuna, y (3) identificaran posibles protocolos de desintoxicación de la proteína espiga y compuestos con indicios de beneficio y perfiles de seguridad aceptables. Encontramos abundante evidencia de que la proteína espiga del SARS-CoV-2 puede causar daño en los sistemas cardiovascular, hematológico, neurológico, respiratorio, gastrointestinal e inmunológico. Se ha demostrado que las proteínas de la espícula codificadas por virus y vacunas desempeñan un papel directo en las lesiones cardiovasculares y trombóticas causadas tanto por el SARS-CoV-2 como por la vacunación. La detección de la proteína de la espícula durante al menos 6 a 15 meses después de la vacunación e infección en personas con secuelas postagudas indica que esta proteína podría ser un factor contribuyente principal al COVID persistente. Consideramos que estos hallazgos respaldan el beneficio potencial de los protocolos de desintoxicación de la proteína de la espícula en personas con complicaciones postinfección y/o inducidas por la vacuna a largo plazo. Proponemos un protocolo básico de desintoxicación de la proteína de la espícula, compuesto por nattoquinasa oral, bromelina y curcumina. Este enfoque es sumamente prometedor como base de la atención clínica, sobre la cual se aplican agentes terapéuticos adicionales con el objetivo de ayudar a resolver las secuelas postagudas después de la infección por SARS-CoV-2 y la vacunación contra la COVID-19. Se justifican ensayos a gran escala, prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para determinar los riesgos y beneficios relativos del protocolo básico de desintoxicación de la proteína de la espícula.

Categorías:Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Terapéutica**Palabras clave:**medicina, protocolo de tratamiento, covid prolongado, secuelas postagudas, vacunas contra la covid-19, tratamiento de la covid-19, glicoproteína de la espícula, desintoxicación de la proteína de la espícula, proteína de la espícula del sars-cov-2, sars-cov-2

Introducción y antecedentes

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) es un virus altamente contagioso y patógeno que surgió a finales de diciembre de 2019. Causa una enfermedad respiratoria aguda denominada «enfermedad infecciosa por coronavirus 2019» (COVID-19). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de SARS-CoV-2 como pandemia el 11 de marzo de 2020.^[1]Al 15 de noviembre de 2023, se habían reportado más de 700 millones de casos de COVID-19 y casi siete millones de muertes.^[2]Para combatir este virus, se desarrollaron nuevas vacunas basadas en genes que utilizan plataformas de vectores virales (AstraZeneca - ChAdOx1 nCoV-19; Johnson and Johnson - Ad26.CoV2.S) y ARNm (Moderna - ARNm 1273; Pfizer-BioNTech - BNT162b2) para codificar la proteína de la espícula, que desencadena una respuesta inmune que genera anticuerpos.^[3]En el momento de redactar este informe, aproximadamente el 70% de la población mundial ha recibido una o más dosis de una vacuna contra la COVID-19.^[2]

La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 desempeña un papel fundamental en el proceso de infección del virus. Esta proteína emerge de la superficie viral con forma de clavo, facilitando la unión del SARS-CoV-2 a las células huésped. La proteína, una glicoproteína transmembrana de fusión de clase I, es escindida en dos secciones principales por proteasas del huésped: las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 posee un dominio de unión al receptor responsable del reconocimiento y la unión al receptor ACE-2 de la célula huésped. Además, la subunidad S1 es un punto de intensa presión evolutiva. Las mutaciones en la proteína de la espícula dan lugar a nuevas cepas que pueden reinfectar a quienes ya se han recuperado de una variante previa del SARS-CoV-2. Estas nuevas variantes pueden ser más infecciosas que las anteriores debido a una mayor afinidad por el receptor ACE-2. La subunidad S2 es responsable de la fusión de las membranas del huésped y del virus. La mayoría de las vacunas utilizadas para prevenir la enfermedad COVID-19 utilizan una proteína de espícula de longitud completa estabilizada en un estado de prefusión para generar inmunidad contra el SARS-CoV-2.^[4]

Las secuelas postagudas (COVID prolongada) tras la infección por SARS-CoV-2 o la vacunación contra la COVID-19 se caracterizan por síntomas multisistémicos nuevos o persistentes que aparecen meses o años después de la infección inicial o la vacunación.^[5,6]Estos síntomas pueden variar desde trastorno de ansiedad generalizada y dificultad para concentrarse hasta fatiga y debilidad muscular. La verdadera incidencia y prevalencia del COVID prolongado después de la infección no se conocen completamente, pero se ha

Cómo citar este artículo

Hulscher N, Procter BC, Wynn C, et al. (21 de noviembre de 2023) Enfoque clínico de las secuelas postagudas tras la infección y vacunación por COVID-19. Cureus 15(11): e49204. DOI 10.7759/cureus.49204

Se ha estimado que es bastante común. Se calcula que el 50% de las personas infectadas con el SARS-CoV-2 desarrollan COVID persistente, lo que equivale a cientos de millones de personas.^[7]La investigación sobre la prevalencia del síndrome posvacunal por COVID-19 es limitada; sin embargo, un estudio de cohorte prospectivo halló que el 52,8 % de las personas desarrollaron este síndrome durante al menos un mes después de la vacunación primaria contra la COVID-19. En este estudio, la prevalencia aumentó al 83,9 % entre quienes recibieron dosis de refuerzo.^[8]Un estudio transversal retrospectivo halló una prevalencia del síndrome posvacunación por COVID-19 del 26,2% tras la vacunación contra la COVID-19, observándose tasas más elevadas en las personas que recibieron vacunas de Moderna en comparación con las vacunas de Pfizer.^[9]Estos datos indican que las secuelas postagudas tras la vacunación contra la COVID-19 son clínicamente relevantes; sin embargo, se necesita más investigación para determinar la verdadera incidencia y prevalencia.

Se han planteado inquietudes que sugieren que la proteína de la espícula está implicada en diversas patologías, incluidas las secuelas postagudas tras la infección por SARS-CoV-2 y la vacunación contra la COVID-19.^[10-12]Esto puede deberse a que la proteína de la espícula presenta propiedades dañinas, como inflamación, daño al tejido endotelial y daño cerebral.

^[10]Además, la proteína de la espícula se ha asociado con endotelitis trombótica, inflamación endotelial, plaquetas hiperactivadas y microcoágulos fibrinoides en personas con COVID persistente.^[11]Parry et al. descubrieron que la proteína de la espícula es perjudicial para muchos sistemas orgánicos mediante el análisis de autopsias y biopsias de tejidos infectados con la proteína de la espícula.^[12]Si se descubre que la proteína de la espícula es perjudicial para la salud humana, podría conducir al desarrollo de nuevos tratamientos para reducir el daño tisular causado por la COVID-19. Además, este descubrimiento podría impulsar la investigación sobre formas de prevenir o tratar los problemas de salud derivados de las vacunas contra la COVID-19. Esto es particularmente relevante, ya que las vacunas contra la COVID-19 actúan mediante la proteína de la espícula para desencadenar una respuesta inmunitaria. El objetivo de este estudio es investigar los posibles mecanismos de daño en los sistemas biológicos causados por la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 y la proteína de la espícula codificada en la vacuna, con el fin de explorar las causas del daño asociado a la COVID-19, los síndromes de daño por la vacuna contra la COVID-19 y las posibles estrategias terapéuticas.

Revisar

Métodos

Diseño del artículo

En primer lugar, clasificamos los hallazgos sobre los efectos nocivos de la proteína de la espícula según el sistema orgánico afectado: cardiovascular, hematológico, neurológico, respiratorio, gastrointestinal e inmunológico. Además, detallamos las diferencias entre la proteína de la espícula viral y la generada por la vacuna. Por último, exploramos posibles estrategias de desintoxicación, incluido el protocolo de McCullough: desintoxicación de la proteína de la espícula base.

Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed y Google Scholar. También consultamos la literatura gris, que corresponde a investigaciones producidas por organizaciones no afiliadas a los canales tradicionales de publicación y distribución comerciales o académicos. Los términos de búsqueda principales fueron "proteína espiga del SARS-CoV-2", "efectos de la proteína espiga", "proteína espiga de la vacuna contra la COVID-19", "cardiovascular", "hematológico", "neurológico", "respiratorio", "gastrointestinal", "inmunológico", "desintoxicación", "tratamiento", "degradación", "curcumina", "bromelina" y "nattoquinasa". Estos términos se utilizaron en diversas combinaciones, aplicando filtros para artículos en inglés. Se revisaron manualmente todas las referencias citadas en los artículos seleccionados para identificar estudios relevantes adicionales.

Criterios de selección y elegibilidad para el estudio

Para investigar los efectos nocivos de la proteína S, se consideraron artículos que evaluaran específicamente los impactos directos o indirectos de dicha proteína en sistemas biológicos, ya sea de forma aislada o en relación con el virus SARS-CoV-2 o la vacunación contra la COVID-19. También se incluyeron artículos que ayudaron a evaluar la diferencia entre la proteína S viral y la proteína S generada por la vacuna. Por último, se buscó incluir cualquier protocolo de tratamiento o compuesto publicado que presentara indicios de beneficio y perfiles de seguridad aceptables que pudieran contribuir a la desintoxicación de la proteína S. Se incluyeron artículos originales, estudios in vitro, estudios en animales y estudios clínicos publicados. Se excluyeron los informes de casos, editoriales, cartas al editor y revisiones, a menos que proporcionaran resultados originales o sintetizaran la evidencia disponible.

Resultados

Efectos nocivos de la proteína Spike en el sistema orgánico

Sistema cardiovascular: El sistema cardiovascular ha sido identificado como uno de los principales objetivos de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. Se han observado alteraciones en los pericitos cardiacos humanos, un tipo de célula que envuelve las células endoteliales de los capilares y vénulas, debido a la exposición de la proteína de la espícula. Estas alteraciones incluyen un aumento de la migración, la secreción de moléculas inflamatorias que se observan en la tormenta de citoquinas y la creación de factores apoptóticos que causan la muerte celular.^[13]Además, se ha descubierto que la proteína de la espícula dificulta las funciones mitocondriales en los cardiomiocitos humanos, lo que podría provocar déficits energéticos y una reducción del gasto cardíaco. Este efecto puede deberse a que la proteína de la espícula induce una actividad mitocondrial negativa.

potencial de membrana, aumento del calcio intracelular y aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). Figura 7 ilustra este proceso.[14]La proteína de la espícula también puede inducir la fusión de cardiomiocitos, lo que puede aumentar el riesgo de arritmias y ritmos cardíacos irregulares que pueden ser potencialmente mortales. En este estudio, la proteína de la espícula indujo despolarizaciones tardías, alteración de la frecuencia cardíaca y problemas de entrada de calcio.[15]En el contexto de la vacunación, se han reportado casos de detección de la proteína de la espícula en pacientes diagnosticados con miocarditis inducida por la vacuna contra la COVID-19.[16,17]Según la evidencia disponible, la proteína de la espícula muestra efectos tóxicos evidentes en el sistema cardiovascular.

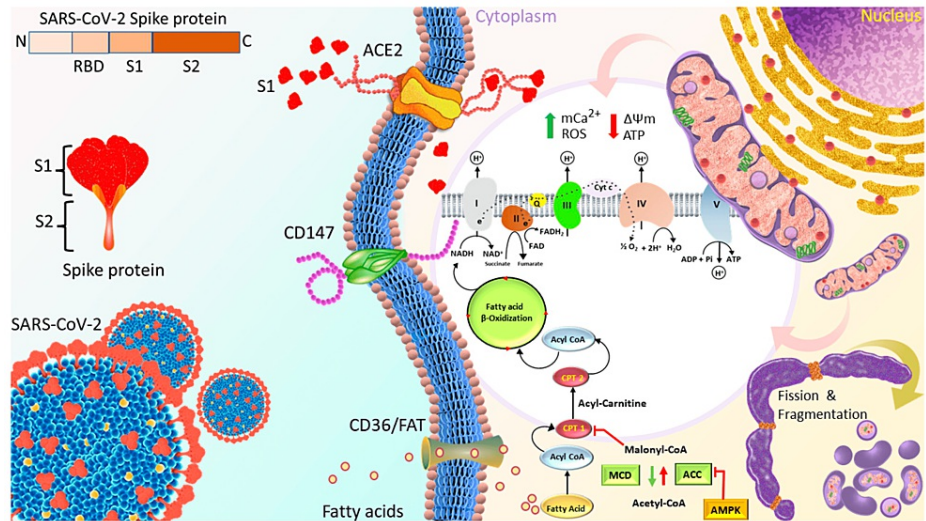


FIGURA 1: Mecanismos propuestos mediante los cuales la proteína S1 de la espícula induce disfunción mitocondrial cardíaca, lo que conduce a daño cardíaco en pacientes con COVID-19.

La proteína Spike es la proteína glicosilada que recubre la superficie del SARS-CoV-2 y se une al receptor ACE2 del huésped para mediar la entrada del virus en la célula. Está compuesta por las subunidades S1 y S2, responsables de la unión a ACE2 y la fusión de la membrana, respectivamente. La subunidad S1 posiblemente se une a ACE2 en la membrana AC16 y luego se internaliza en el citosol y se localiza en orgánulos, como las mitocondrias, lo que induce un aumento transitorio en el transporte y la captación de ácidos grasos para la biogénesis, $\Delta\psi_m$ y mCa^{2+} permanente, y posteriormente altera $\Delta\psi_m$, lo que finalmente perjudica la función mitocondrial y promueve la producción de ROS. A su vez, las ROS exacerban aún más la función mitocondrial y la fragmentación mitocondrial. Además, la subunidad S1 causa una regulación negativa de TOM20; este efecto podría inhibir las vías que conducen a la biogénesis mitocondrial.

Abreviaturas: ACE2 = enzima convertidora de angiotensina 2, FAT = translocasa de ácidos grasos, PCT1/2 = carnitina palmitoiltransferasa 1/2, MCD = malonil-CoA descarboxilasa, ACC = acetil-CoA carboxilasa, AMPK = proteína quinasa activada por AMP, mCa^{2+} = calcio mitocondrial, $\Delta\psi_m$ = potencial de membrana mitocondrial, ROS = especies reactivas de oxígeno.

* Figura y leyenda reproducidas de Huynh et al.[14]El título de la leyenda ha sido ligeramente modificado. Se ha concedido permiso para utilizar esta figura de acuerdo con la licencia de acceso abierto Creative Commons CC BY 4.0.

Sistema hematológico: El sistema hematológico, que incluye la sangre y sus componentes, también es un objetivo de la proteína de la espícula. Se ha demostrado que esta proteína induce inflamación en las células endoteliales a través de una cascada que involucra la integrina $\alpha_5\beta_1$ y la vía de señalización NF- κ B. Este efecto también se observó in vivo mediante la inoculación intravenosa de la proteína de la espícula, lo que resultó en una mayor expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, factores de coagulación y citocinas proinflamatorias en el pulmón, el hígado, el riñón y el ojo.[18]Esta inflamación puede promover la formación de coágulos y la hiperpermeabilidad de la monocapa de células endoteliales. Además de los efectos tóxicos, la proteína de la espícula puede transformar la fibrina en una forma que resiste la fibrinólisis, lo que dificulta que el cuerpo disuelva los coágulos sanguíneos. Para ello, la proteína de la espícula puede inducir cambios estructurales en la fibrina, el complemento 3 y las proteínas de la protrombina.[19]Estas peligrosas alteraciones pueden ayudar a explicar el mecanismo subyacente a la microcoagulación observada en pacientes con COVID-19. La afinidad de la proteína de la espícula para unirse competitivamente al heparán sulfato, una importante glicoproteína implicada en la coagulación, agrava aún más las patologías de coagulación y trombosis.[20]En este estudio, los investigadores inyectaron a un modelo de pez cebra con proteína de espícula a un nivel similar al de un paciente con COVID-19 en estado crítico. Descubrieron que esto inducía directamente la coagulación sanguínea y la trombosis.[20]. Quizás lo más preocupante sea el hallazgo de que la proteína de la espícula libre, en ausencia de ARN del SARS-CoV-2 y nucleocápside, se encontró dentro de los coágulos de sangre en pacientes diagnosticados con accidente cerebrovascular isquémico agudo (Figura 2)[21]Al igual que en el sistema cardiovascular, la proteína de la espícula presenta una amplia gama de efectos nocivos en el sistema hematológico.

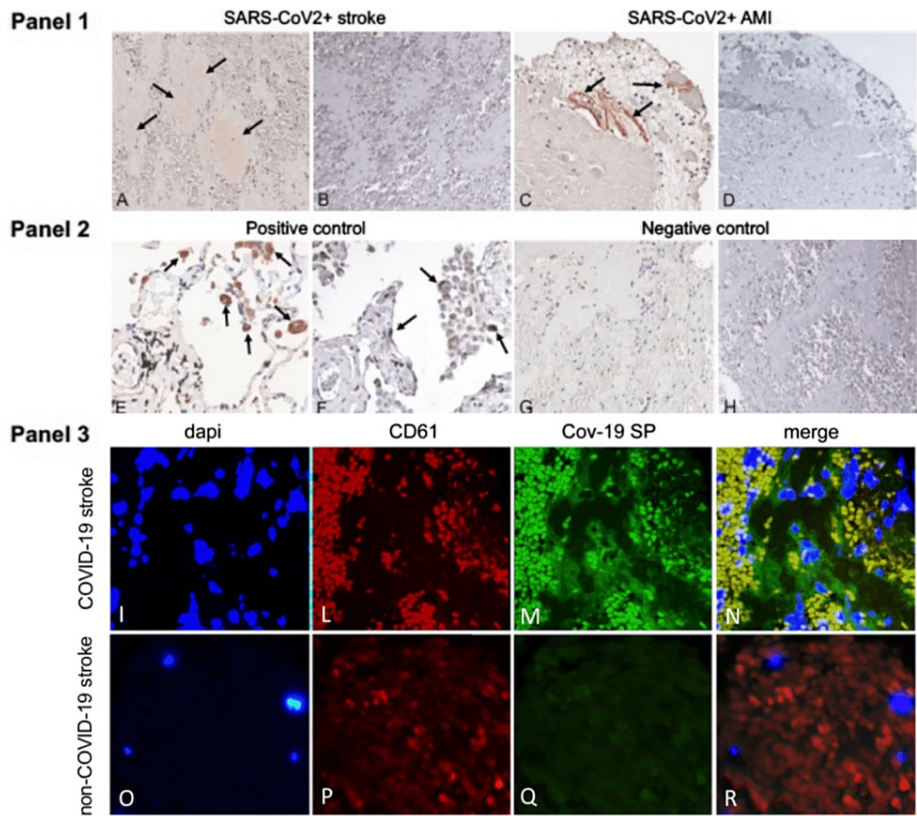


FIGURA 2: Los trombos arteriales de pacientes con COVID-19 contienen la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, pero no la proteína de la nucleocápside.

Panel 1. Inmunotinción positiva para la proteína de la espícula (SP) del SARS-CoV-2 (flechas) en material trombótico representativo de pacientes con COVID-19+, obtenido de arterias cerebrales (A) y coronarias (C). La inmunohistoquímica para la proteína de la nucleocápside (NP) fue negativa en las mismas muestras (BD). Panel 2. Tinción inmunohistoquímica representativa positiva para SP (E) y NP (F) (flechas) en el pulmón de un paciente afectado por COVID-19 (control positivo). Inmunotinción representativa negativa para SP (G) y NP (H) en un trombo obtenido de la arteria cerebral media de un paciente no afectado por COVID-19 (control negativo). Aumento original 20X. Panel 3. Doble inmunofluorescencia de material trombótico obtenido de arterias cerebrales de pacientes con y sin COVID-19. En el trombo de COVID-19, las plaquetas se tiñen simultáneamente con anticuerpos anti-CD61 (rojo-L,P) y anti-proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (SP) (verde-M,Q), emitiendo señales amarillas en el panel combinado (N), mientras que en el control (trombo no COVID), solo se observa la señal roja de CD61 (R).

* Figura y leyenda reproducidas de De Michele et al.[21]El título de la leyenda ha sido ligeramente modificado. Se ha concedido permiso para utilizar esta figura de acuerdo con la licencia de acceso abierto Creative Commons CC BY 4.0.

Sistema neurológico: Las implicaciones neurológicas de la proteína de la espícula son particularmente preocupantes. Se ha demostrado que la proteína de la espícula compromete la integridad de la barrera hematoencefálica a través de la activación de RhoA, lo que potencialmente puede permitir que sustancias nocivas del torrente sanguíneo entren en el cerebro.[22]Esta alteración posiblemente se produce por una mayor expresión de ACE2. Estudios en animales han revelado déficits cognitivos y comportamientos similares a la ansiedad en ratones tras la exposición a la proteína de la espícula, posiblemente debido a la muerte celular no autónoma de neuronas en el hipocampo.[23]La muerte celular de las neuronas no fue causada directamente por la exposición a la proteína de la espícula, sino más bien por la activación de las células gliales por parte de dicha proteína, lo que provocó neurotoxicidad.[23]A nivel celular, existen indicios de que la proteína de la espícula podría causar cambios perjudiciales en la administración molecular y las funciones metabólicas en las células endoteliales cerebrales.[24]En este estudio, la proteína de la espícula indujo daño mitocondrial en células cerebrales, como también se observó en cardiomiocitos.[14,24]Algunos modelos experimentales incluso sugieren que la proteína de la espícula podría ser un factor que contribuye a las disfunciones cognitivas a largo plazo que imitan los síndromes posteriores a la COVID-19.[25]Corroborando el estudio mencionado anteriormente[23]Fontes-Dantas et al. descubrieron que la infusión cerebral de proteína de espiga inducía neuroinflamación y microglia hipocámpica, o sobreactivación de las células gliales, por englobamiento de las sinapsis.[25]Estos datos indican que la proteína de la espícula ejerce potentes efectos nocivos sobre el sistema neurológico al dañar la función de la barrera hematoencefálica y destruir neuronas.

Sistema respiratorio: La proteína Spike también actúa sobre el sistema respiratorio. Se ha demostrado que la proteína Spike estimula las vías inflamatorias en las células pulmonares humanas, específicamente a través de la activación de MAPK y NF-κB.[26]Esta cascada inflamatoria se produjo independientemente del virus, lo que indica que la proteína de la espícula podría haber sido la única causa. La influencia de la proteína de la espícula se extiende a los macrófagos pulmonares, donde desencadena su activación.[27]La activación de los macrófagos pulmonares estuvo acoplada con la promoción de una fagocitosis eficiente y

disfunción de las concentraciones intracelulares de calcio[27] Estas activaciones pueden exacerbar las respuestas inflamatorias en los pulmones y causar daño pulmonar. Además, la proteína de la espícula puede inducir disfunciones en las células endoteliales pulmonares, lo que conduce a tromboinflamación, que depende en gran medida de la señalización del receptor C3a. [28] Estas disfunciones incluyen pérdida de trombomodulina, aumento del factor de von Willebrand, depósitos de C3 vasculares y epiteliales, y aumento de la expresión del receptor C3a.[28] Es probable que la proteína Spike sea perjudicial para el sistema respiratorio, lo cual no es sorprendente dado que el SARS-CoV-2 es un virus respiratorio.

Sistema gastrointestinal: El tracto gastrointestinal tampoco es inmune a los efectos de la proteína de la espícula. Esta proteína puede activar la señalización inflamatoria y la producción de citocinas en las células epiteliales intestinales.[26] Esto puede provocar lesiones gastrointestinales y problemas digestivos. Además, se ha relacionado la proteína de la espícula con la inducción de inflamación intestinal al promover la producción de VEGF en los enterocitos.[29] La producción de VEGF aumentó al activar la vía de señalización Ras-Raf-MEK-ERK e inducir la permeabilidad intestinal.[29] Al desencadenar un aumento de la permeabilidad y la inflamación, la proteína de la espícula puede provocar la fuga de toxinas a la circulación, lo que resulta en efectos sistémicos negativos. Además, se ha registrado un caso clínico en el que se identificó la proteína de la espícula en las células intestinales de un paciente diagnosticado con síndrome inflamatorio multisistémico por COVID-19.

[30] Este hallazgo proporciona evidencia de que la proteína de la espícula puede desempeñar un papel vital en la inducción de inflamación en pacientes con COVID-19, particularmente en el intestino.

Sistema inmunológico: La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 también ejerce efectos dañinos sobre el sistema inmunológico, particularmente en los monocitos, que forman parte del sistema inmunológico innato y son un tipo de glóbulo blanco que ayuda a destruir las células infectadas y a regular la homeostasis celular.[31] La proteína de espícula recombinante induce anomalías estructurales significativas en los monocitos, incluyendo intrusiones citoplasmáticas, núcleos aberrantes, dismorfia, granulación, vacuolización y fagocitosis de plaquetas.[32] Los efectos nocivos fueron más graves con las proteínas de la espícula recombinantes de las variantes Alfa y Delta del SARS-CoV-2 en comparación con la variante Omicron, lo que indica una correlación con la gravedad de la enfermedad clínica.[32] Además, la proteína de la espícula puede causar el síndrome de liberación de citoquinas, una respuesta hiperinflamatoria, al activar los monocitos humanos para producir citoquinas.

[33] Esto puede provocar afecciones inflamatorias que causan disfunción multiorgánica. Ait-Belkacem et al. descubrieron que la proteína de la espícula inducía efectos diferentes en los monocitos entre niños y adultos.[34] En este estudio, los autores concluyeron que la proteína de la espícula puede causar una menor activación de monocitos y células B, junto con una mayor inflamación, en adultos en comparación con los niños.[34] Resulta preocupante que la proteína S pueda persistir en los monocitos durante un período de tiempo indefinido. En pacientes con secuelas postagudas de la infección por SARS-CoV-2 (PASC o COVID persistente) y antecedentes de infección grave por COVID-19, se detectó la proteína S en monocitos CD16+ durante al menos 15 meses después de la infección inicial.[35] Los investigadores utilizaron técnicas de espectrometría de masas para confirmar la presencia de la proteína de la espícula. Finalmente, se descubrió que la proteína de la espícula daña las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) mediante la hiperactivación del inflammasoma Nlrp3, lo que provoca piroptosis o muerte celular desencadenada por la inflamación. [36] A partir de los datos disponibles, se puede concluir que la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 es perjudicial para el sistema inmunológico, ya que posiblemente cause una disfunción inmunológica a largo plazo.

Diferenciación de la proteína Spike del SARS-CoV-2 de la proteína Spike generada por la vacuna.

La proteína de la espícula codificada por la vacuna difiere de la versión viral por la sustitución de los aminoácidos lisina y valina por dos o seis aminoácidos prolina, lo que estabiliza la conformación de la espícula en un estado de prefusión inactivo.[37,38] El propósito de esta estabilización es que hace que la proteína de la espícula sea más inmunogénica que la versión viral, lo que la hace más eficaz para inducir la producción de anticuerpos. Aunque la proteína de la espícula de prefusión estabilizada es eficaz para provocar una respuesta inmune, puede que no sea más segura que su contraparte viral. La proteína de la espícula del virus se escinde en el límite S1/S2, lo que produce fragmentos más pequeños. Las vacunas de ARNm codifican la proteína de prefusión de longitud completa que no se escinde. [4] Estas diferencias estructurales pueden contribuir a la patogenicidad de la proteína de la espícula. Yonker et al.[16] demostraron que una proteína espiga generada por la vacuna se encontró sin unirse a anticuerpos en aquellos con miocarditis postvacunal y no en los controles. Además, Baumeier et al.[17] Se encontró proteína de espiga de prefusión estabilizada en cardiomiocitos mediante biopsia en pacientes con miocarditis inducida por vacunas, descartando causas infecciosas. Brogna et al.[39] Se encontró la proteína de espícula de prefusión estabilizada en sujetos humanos hasta seis meses después de la vacunación utilizando técnicas de espectrometría de masas. Esta extensa persistencia de la proteína de espícula generada por la vacuna en humanos también se observa con la proteína de espícula de la infección por COVID-19, como lo demostraron Patterson et al.[35] y Craddock et al.[40] Hallazgos que indican que la proteína de la espícula puede encontrarse en sujetos humanos durante al menos un año después de la infección aguda en aquellos con secuelas postagudas. Perry et al.[12] Se concluyó que la proteína de la espícula es patógena tanto en el SARS-CoV-2 como en el ARNm de la vacuna. Estos datos indican que las proteínas de la espícula en estado de prefusión estabilizadas pueden persistir en el cuerpo humano, ser difíciles de degradar por los mecanismos naturales del organismo y poseer características nocivas similares a las del virus.

Fundamentación para la desintoxicación de la proteína de la espícula de las vacunas contra el SARS-CoV-2 y la COVID-19.

Dados los efectos nocivos de la proteína de la espícula[13-36] y su persistencia[35,39,40] En aquellos con secuelas postagudas después de la infección por SARS-CoV-2 y la vacunación contra la COVID-19, podrían justificarse estrategias para eliminar la proteína de la espícula del cuerpo humano para reducir la carga de enfermedad de la COVID-19 y los síndromes de lesión por vacuna. Como revelan las autopsias, algunos síndromes graves de lesión por vacuna contra la COVID-19 que pueden ser causados directa o indirectamente por la proteína de la espícula incluyen muerte súbita cardíaca, infarto de miocardio, miocarditis, pericarditis, embolia pulmonar, trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna, etc.

hemorragia, fallo multiorgánico, fallo respiratorio y tormenta de citoquinas[12,41]Algunas complicaciones del virus SARS-CoV-2 y la COVID-19 que pueden ser causadas por la proteína de la espícula incluyen infarto de miocardio, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis aórtica, isquemia aguda de las extremidades y coagulación intravascular diseminada.[42]Como se mencionó anteriormente, se encontró proteína de espícula en el tejido cardíaco de pacientes con miocarditis postvacunal.[17]y en coágulos sanguíneos en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo [21]La mayoría de los síndromes de lesión implican eventos cardíacos y trombóticos asociados a la proteína S, lo que la convierte en un objetivo prioritario para el tratamiento. Al momento de redactar este texto, no existen protocolos de tratamiento específicos y ampliamente establecidos para eliminar la proteína S del organismo. Por lo tanto, es fundamental realizar más investigaciones y desarrollar estrategias de tratamiento eficaces para el manejo de las patologías relacionadas con la proteína S.

Protocolo McCullough: Desintoxicación de picos base

McCullough et al. publicaron recientemente (2023) la primera justificación para la desintoxicación de la proteína de la espícula, denominada protocolo de McCullough: desintoxicación de la espícula base.[43], que resulta muy prometedor. El protocolo incluye un régimen oral natural de triple agente compuesto por nattoquinasa, bromelina y curcumina, que proporciona cuatro posibles mecanismos de acción primarios: 1) degradación proteolítica de la proteína de la espícula, 2) inhibición de la inflamación causada por la proteína de la espícula y sus fragmentos en los tejidos, 3) disolución de microtrombos y 4) anticoagulación. Figura 3 ilustra el protocolo de desintoxicación de picos base y sus mecanismos.

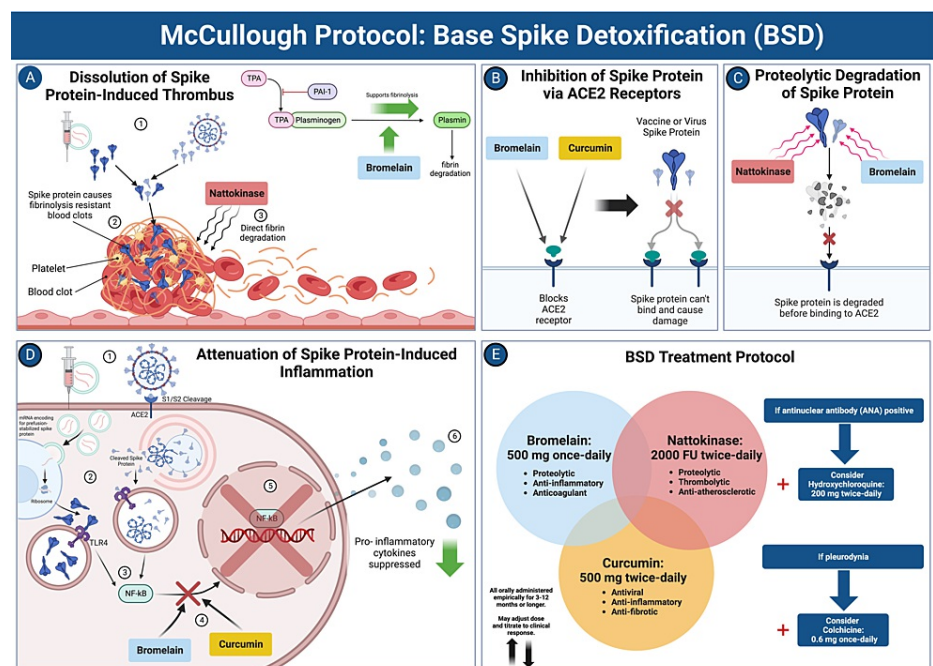


FIGURA 3: Protocolo McCullough: Desintoxicación de la espiga base (BSD).

A: Disolución del trombo inducido por la proteína espiga. La nattoquinasa degrada directamente la fibrina resistente a la fibrinólisis (proveniente de la proteína espiga), y la bromelina aumenta la fibrinólisis. B: Inhibición de la proteína espiga a través de los receptores ACE2. La bromelina y la curcumina bloquean el receptor ACE2, impidiendo la unión de la proteína espiga. C: Degradación proteolítica de la proteína espiga. La nattoquinasa y la bromelina degradan las proteínas espiga, inactivándolas. D: Atenuación de la inflamación inducida por la proteína espiga. La bromelina y la curcumina reducen la vía de señalización NF-kB inducida por la proteína espiga, lo que conduce a la supresión de moléculas inflamatorias. E: Protocolo de tratamiento BSD. Se ilustra el régimen de tratamiento completo y la adición de otros compuestos según la indicación clínica.

Abreviaturas: TPA = activador tisular del plasminógeno, PAI-1 = inhibidor del activador del plasminógeno-1, ACE2 = enzima convertidora de angiotensina-2, NF-kB = factor nuclear kappa B, S1/S2 = subunidades de la proteína de la espícula S1/S2, TLR4 = receptor tipo Toll 4.

* Creado con BioRender.com. El panel E fue adaptado de McCullough et al.[43].

El protocolo completo de desintoxicación de picos de base es el siguiente:[43]:

Bromelina 500 mg una vez al día, nattoquinasa 2000 FU dos veces al día y curcumina 500 mg dos veces al día. El régimen debe seguirse durante 3 a 12 meses o más, dependiendo de la evolución de la enfermedad. Estas son las dosis iniciales y pueden ajustarse según la tolerabilidad y la gravedad del síndrome de lesión. Dado que las dosis están muy por debajo de los límites de seguridad conocidos, sería razonable aumentar la dosis si persisten síntomas residuales después de tres meses de tratamiento. Si el ANA es positivo y se sospecha una enfermedad autoinmune, se prescribe hidroclicloroquina 200 mg dos veces al día.

Se debe añadir un día al régimen. Si hay pleurodinia o dolor torácico atípico, se debe usar además la colchicina prescrita de 0,6 mg una vez al día.

Nattoquinasa, una enzima proteolítica derivada de la fermentación de la soja por *Bacillus subtilis natto*[44]Se ha utilizado tradicionalmente en Japón por sus beneficios cardiovasculares y posee actividad fibrinolítica directa al hidrolizar el sustrato de fibrina y plasmina, lo que significa que puede utilizarse para disolver coágulos sanguíneos.[45]Esto convierte a la nattoquinasa en una herramienta vital para disolver los coágulos sanguíneos inducidos por la proteína de la espícula, ya que pueden contener fibrina resistente a la fibrinólisis.[19]Además, la nattoquinasa tiene un potente efecto degradante sobre la proteína de la espícula del SARS-CoV-2.[46,47]. Cifra 4 muestra el efecto degradativo de la nattoquinasa sobre la proteína de la espícula en la superficie celular.[47]La extensa persistencia de la proteína de la espícula[35,39,40]Esto indica que podrían ser necesarios fármacos externos, específicamente enzimas degradadoras de proteínas como la nattoquinasa, para degradarla en el cuerpo humano. Kurosawa et al. demostraron que, en humanos, los niveles de dímero D aumentaron notablemente a las seis y ocho horas, mientras que los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno en sangre mostraron un aumento significativo cuatro horas después de la ingesta de una dosis oral única de 2000 FU (100 mg) ($p < 0,05$).[48]Según estos hallazgos, una dosis inicial sugerida podría ser de 2000 FU administrada dos veces al día. Se ha demostrado que la nattoquinasa es en gran medida segura, salvo por un posible sangrado excesivo, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.[48].

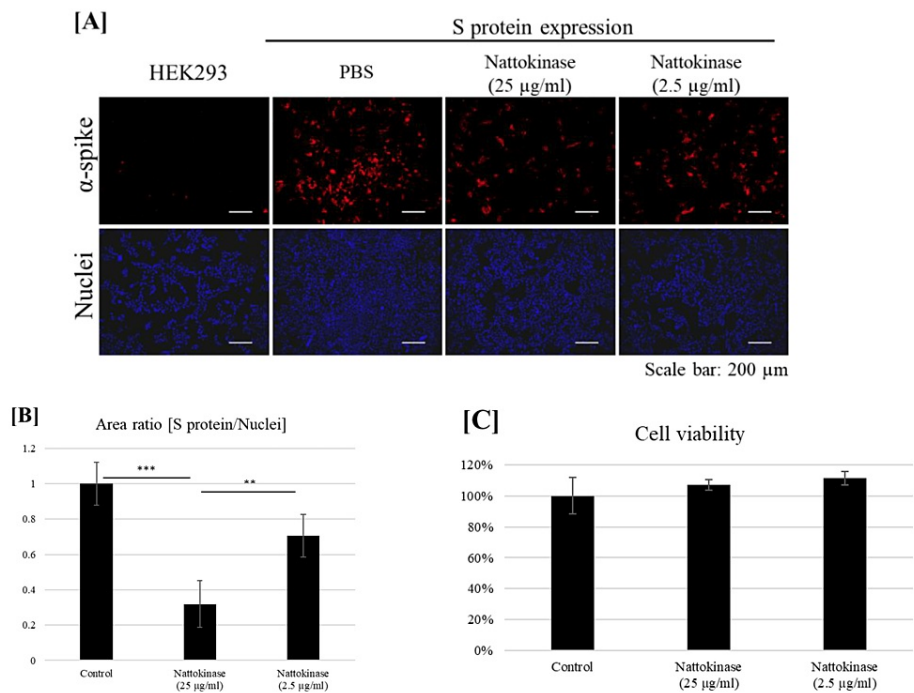


FIGURA 4: Efecto degradativo de la nattoquinasa sobre la proteína de la espícula.

(A) Efecto degradativo de la nattoquinasa sobre la proteína Spike en la superficie celular. Spike-pcDNA3.1 se transfirió con células HEK293 y se incubó durante 9 h. Después de la incubación, se añadió nattoquinasa (25 y 2,5 µg/mL) al medio de cultivo y se incubó durante 13 h adicionales. Las células se fijaron y se realizó un análisis de inmunofluorescencia. La proteína S en la superficie celular se tiñó con un anticuerpo anti-proteína Spike (rojo), y el núcleo se tiñó con DAPI (azul). (B) Relación entre el área de la proteína S y el área positiva del núcleo. Se capturaron tres imágenes por muestra y se calcularon las áreas positivas de la proteína S/núcleo. Los datos se muestran como media \pm DE, y el valor p se determinó mediante análisis de varianza unidireccional (ANOVA) con la prueba post-hoc de Tukey utilizando el software R (R-3.3.3 para Windows) (** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$). (C) La viabilidad celular se evaluó mediante un ensayo MTT. Se añadió la nattoquinasa indicada al medio de cultivo y se incubó durante 13 h; se realizó un ensayo MTT.

* Figura y leyenda reproducidas de Tanikawa et al.[47]El título de la leyenda ha sido ligeramente modificado. Se ha concedido permiso para utilizar esta figura de acuerdo con la licencia de acceso abierto Creative Commons CC BY 4.0.

Bromelina, una enzima proteolítica obtenida del tallo de la piña[49]Tradicionalmente, se ha reconocido por sus propiedades curativas y antiinflamatorias, especialmente en casos de artritis y lesiones. Cabe destacar la actividad anticoagulante de la bromelina, que reduce la expresión de PGE-2 y tromboxano A2, favoreciendo una mayor abundancia de prostaciclina en las plaquetas. Además, contribuye a la fibrinólisis al promover la conversión de plasminógeno en plasmina e inhibir la agregación plaquetaria.[50]Kritis et al. demostraron que la bromelina puede obstruir la entrada del SARS-CoV-2 en las células al escindir su proteína de espícula y reducir la expresión de ACE2 y TMPRSS2.[51]Esta enzima también puede hidrolizar los enlaces glucosídicos, que componen el escudo glucosídico de la proteína de la espícula que ayuda a protegerla de las respuestas inmunitarias.[52]Para atenuar la inflamación, la bromelina, en parte, regula negativamente la prostaglandina E-2 (PGE-2) proinflamatoria a través de la inhibición de NF- κ B y ciclooxigenasa 2 e inhibe los mediadores inflamatorios.[51]. Por lo tanto, la bromelina ejerce múltiples mecanismos de

acción contra los efectos tóxicos y la persistencia de la proteína de la espícula. La bromelina se ha utilizado en una dosis diaria de 200-2000 mg; por lo tanto, se sugiere una dosis inicial de 500 mg.[53] La bromelina es generalmente segura y de baja toxicidad, pero puede aumentar el riesgo de hemorragias y afectar la tasa de absorción de varios medicamentos, lo que podría provocar interacciones farmacológicas.[54].

Curcumina La curcumina, un polifenol extraído de la cúrcuma, es reconocida por sus propiedades antiinflamatorias y su capacidad para modular la inflamación durante las infecciones virales. La curcumina también favorece la fibrinólisis y el proceso de anticoagulación.[51] Más allá de sus beneficios tradicionalmente reconocidos, la curcumina ha demostrado prometedoras acciones antivirales contra una amplia gama de virus, incluyendo la gripe, la hepatitis y, en particular, el SARS-CoV-2.

[55] Lo logra al obstruir los sitios de unión de la proteína de la espícula (receptores ACE2 y TMPRSS-2). Los efectos antiinflamatorios de la curcumina se producen mediante la inhibición de la señalización NF-κB.[56] Un estudio in silico encontró que la curcumina puede inhibir la proteína de la espícula de la variante Omicron a través de la interacción con sus aminoácidos.[57] Los ensayos aleatorios han indicado de forma consistente disminuciones en la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y otros marcadores de inflamación en situaciones que implican infecciones o lesiones inducidas por la proteína de la espícula.[58,59] La curcumina no es tóxica en dosis de hasta 8.000 mg al día.[60] Las dosis elevadas, especialmente con formulaciones de baja absorción, pueden provocar complicaciones gástricas.[61] La absorción mejorada de curcumina se logra en combinación con piperina, o con formulaciones nano o liposomales, que están disponibles como suplementos orales de venta libre. Las dosis varían ampliamente según la formulación, pero se ha demostrado que 500 mg dos veces al día es una dosis común y segura independientemente del tipo de curcumina.[61].

Hidroxicloroquina, un conocido antipalúdico y antiinflamatorio aprobado por la FDA, brinda apoyo adicional a los pacientes inmunocomprometidos al inhibir la unión de la proteína de la espícula a las células humanas.[62] Un metaanálisis en tiempo real de 413 estudios publicados y revisados por pares sobre la hidroxicloroquina como tratamiento para la COVID-19, que incluyó un total de 529.687 pacientes, muestra un riesgo significativamente menor de mortalidad y hospitalización, junto con una eliminación viral acelerada.[63] Este efecto fue más fuerte cuando los pacientes recibieron tratamiento temprano, lo que indica la importancia del tratamiento precoz. Dado que la hidroxicloroquina acelera la eliminación viral, posteriormente ayuda a eliminar la proteína de la espícula y puede ser un gran complemento para la desintoxicación de la espícula base. Se ha comprobado que este compuesto es bien tolerado, seguro y no se asocia con riesgo de arritmia ventricular a una dosis de 200 mg dos veces al día, siempre que la prolongación esperada del QTc se controle junto con otros fármacos mediante electrocardiogramas seriados. Pueden presentarse síntomas gastrointestinales.[64].

Colchicina El colchicum autumnale, un alcaloide aprobado por la FDA que se encuentra en las plantas Colchicum autumnale y Gloriosa superba, se ha utilizado tradicionalmente en terapéutica por sus propiedades antiinflamatorias.[65] Este compuesto puede reducir el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.[66] Además, la colchicina puede reducir el daño miocárdico en presencia de la proteína de la espícula.[67] Se ha diagnosticado pleurodinia después de la vacunación contra la COVID-19 y puede ser indicativa de inflamación cardíaca.[68] El ensayo COLCORONA demostró que la colchicina era segura y tenía un impacto favorable en la COVID-19 y sus secuelas postagudas inmediatas. En pacientes con COVID-19 confirmada por PCR, la colchicina redujo la tasa de hospitalización y muerte en comparación con el placebo.[69] Un metaanálisis de cinco ensayos aleatorizados, que incluyeron un total de 16.048 pacientes, encontró que la colchicina disminuyó la gravedad de la COVID-19 y la proteína C reactiva (PCR), lo que indica su potente efecto antiinflamatorio en presencia de la proteína S.[70] Por lo tanto, la adición de colchicina está indicada cuando un paciente presenta pleurodinia después de la vacunación contra la COVID-19 o después de la infección. Además, se ha demostrado que 0,5 mg dos veces al día es una dosis segura y eficaz para el tratamiento de la COVID-19.[65,69,70].

Entre los compuestos adicionales que pueden ayudar en la desintoxicación y degradación de la proteína de la espícula se incluyen los siguientes:

N-acetilcisteína (NAC): Disuelve la proteína de la espícula mediante la destrucción de los enlaces disulfuro e impide su unión a ACE2.[52,71,72].

Glutatión: Interrumpe los enlaces disulfuro de la proteína de la espícula.[72].

Ivermectina: Se une a la proteína de la espícula y la inhibe.[73].

Quercetina: Se une a la proteína de la espícula y la inhibe.[74].

Apigenina: Se une a la proteína de la espícula y la inhibe.[74].

Nicotina: Altera la glicosilación de la proteína de la espícula y bloquea la posible interacción entre la proteína de la espícula y el receptor colinérgico nicotínico.[75,76].

Emodina: Bloquea la interacción entre la proteína de la espícula y la ACE2.[77].

Fisetina: Se une a la proteína de la espícula y la inhibe.[78].

Rutina: Se une a la proteína de la espícula y la inhibe.[79].

Silimarina: Se une a la proteína de la espícula y la inhibe.[80].

Discusión

Encontramos abundante evidencia de que la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 puede causar daño biológico en los sistemas cardiovascular, hematológico, neurológico, respiratorio, gastrointestinal e inmunológico.[13-36] Desde un punto de vista mecánico, se ha demostrado que la proteína de la espícula causa disfunción en muchos tipos de células al provocar deterioros metabólicos, lo que conduce a la muerte celular. La proteína de la espícula estabilizada en estado de prefusión (derivada de la vacuna) puede poseer mecanismos dañinos similares a los de la proteína de la espícula viral. La proteína de la espícula se encuentra, en ausencia de nucleocápside, directamente en cardiomiocitos y coágulos sanguíneos en pacientes diagnosticados con miocarditis y accidente cerebrovascular agudo, respectivamente.[17,21] Se han encontrado proteínas de espícula derivadas de vacunas y virales en humanos durante al menos 6 a 15 meses después de la vacunación o infección.[35,39,40] En aquellos con secuelas postagudas, la proteína S podría ser un factor contribuyente principal al COVID prolongado, con una persistencia considerable en el organismo debido a la ausencia de un mecanismo de eliminación innato. Sin embargo, se necesita más investigación para estudiar el efecto de la proteína S en pacientes con secuelas postagudas tras la COVID-19 y la vacunación contra esta enfermedad. Mientras tanto, los datos actuales apuntan a la necesidad urgente de desarrollar protocolos de desintoxicación de la proteína S.

Aunque se han investigado métodos para degradar o bloquear la proteína de la espícula[46,47,51,52,56,57,62,71-80] Actualmente no existen protocolos ampliamente aceptados para realizar esto en sujetos humanos. El protocolo McCullough: desintoxicación de la proteína de la espícula base es el primer protocolo establecido para ayudar a eliminar la proteína de la espícula derivada de la infección y vacunación por SARS-CoV-2 en humanos. El régimen de tres fármacos de nattoquinasa, bromelina y curcumina se eligió debido a su historial de seguridad comprobado, así como a sus propiedades antiinflamatorias y anticoagulantes combinadas con sus efectos sinérgicos y potentes en la degradación e inhibición de la proteína de la espícula.[44-61] Este protocolo puede ser útil para atenuar los síndromes de lesiones inducidas por la vacuna contra la COVID-19 y las complicaciones a largo plazo de la COVID-19.

La adición de otros agentes que pueden ayudar aún más en la desintoxicación de la proteína de la espícula[62-80] Puede estar indicado en función de los resultados clínicos. En particular, la adición de N-acetilcisteína (NAC) puede añadir un mecanismo de acción adicional contra la proteína S al protocolo. Se ha demostrado que la NAC interrumpe los enlaces disulfuro de la proteína S, impidiendo que se una al receptor ACE2.[71,72] Además, se ha demostrado que la combinación de NAC con bromelina interrumpe sinérgicamente la proteína de la espícula al romper los enlaces glucosídicos y los enlaces disulfuro.[52] La N-acetilcisteína (NAC) tiene un perfil de seguridad bien establecido y se suele tomar en una dosis de 600 mg dos veces al día.[81] Por lo tanto, la adición de NAC al tratamiento con bromelina, curcumina y nattoquinasa podría ser útil para personas con COVID-19 grave resistente al tratamiento o con complicaciones relacionadas con la vacuna contra la COVID-19. Dado que todos estos compuestos pueden reducir la coagulación sanguínea, se debe informar a los pacientes y monitorizarlos para detectar posibles complicaciones hemorrágicas, como hematomas, sangrado de la mucosa nasal y hemorragia gastrointestinal. No se recomienda la autoadministración sin supervisión médica.

El protocolo de desintoxicación de la espiga base se diseñó con base en la mejor evidencia disponible actualmente. No se pueden hacer afirmaciones terapéuticas hasta que se completen ensayos a gran escala, prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El 15 de noviembre de 2023, buscamos en clinicaltrials.gov y no encontramos ensayos planificados ni en curso con nattoquinasa o bromelina en el tratamiento de las secuelas postagudas después de la COVID-19 o la vacunación. Sin embargo, hay un ensayo planificado para evaluar el efecto de la curcumina, junto con boswellia y vitamina C, en la COVID prolongada.[82] Por lo tanto, la desintoxicación de la proteína de la espícula base representa un avance importante en el desarrollo de hipótesis comprobables para futuros ensayos que evalúen tratamientos para la infección por SARS-CoV-2 y los síndromes de lesiones posteriores a la vacunación contra la COVID-19.

Conclusiones

La proteína espiga del SARS-CoV-2 es una sustancia altamente persistente y potencialmente patógena que puede provocar inflamación y daño tisular en casi todos los sistemas orgánicos, lo que resulta en secuelas postagudas. La proteína espiga generada por la vacuna es diferente de la viral, pero ambas se han asociado con efectos nocivos y persistencia en sistemas biológicos. Por lo tanto, las terapias dirigidas a la proteína espiga podrían ser esenciales para tratar la COVID-19, sus efectos a largo plazo y, posiblemente, los síndromes de daño asociados a la vacuna contra la COVID-19. La desintoxicación de la proteína espiga base es una propuesta prometedora diseñada para atenuar teóricamente la proteína espiga y el daño asociado. Sin embargo, se necesita más investigación preclínica y clínica, culminando con ensayos aleatorizados, prospectivos, doble ciego y controlados con placebo a gran escala para evaluar completamente la seguridad y la eficacia. Además, es fundamental realizar más investigaciones para garantizar la seguridad y la vida media de la proteína espiga prefusión estabilizada producida por la vacuna en humanos y que no posea los mismos efectos nocivos que la proteína espiga viral.

información adicional

Contribuciones de los autores

Todos los autores han revisado la versión final que se publicará y se comprometen a ser responsables de todos los aspectos del trabajo.

Concepto y diseño: Nicolas Hulscher, Brian C. Procter, Cade Wynn, Peter A. McCullough

Adquisición, análisis o interpretación de datos: Nicolas Hulscher, Peter A. McCullough

Redacción del manuscrito:Nicolas Hulscher, Peter A. McCullough

Revisión crítica del manuscrito para identificar contenido intelectual importante:Nicolas Hulscher, Brian C. Procter, Cade Wynn, Peter A. McCullough

Divulgaciones

Conflictos de intereses:En cumplimiento del formulario de declaración uniforme del ICMJE, todos los autores declaran lo siguiente:

Información sobre pagos/servicios:Todos los autores han declarado que no han recibido ningún tipo de apoyo financiero de ninguna organización para el trabajo presentado.**Relaciones financieras:**Todos los autores han declarado que no tienen ninguna relación financiera, ni en la actualidad ni en los últimos tres años, con ninguna organización que pudiera tener interés en el trabajo presentado.**Otras relaciones:**PM recibe un salario parcial y posee una participación accionaria en The Wellness Company, Boca Raton, Florida, la cual no tuvo ninguna relación con este estudio.

Referencias

- Hillary VE, Ceasar SA: Actualización sobre COVID-19: variantes del SARS-CoV-2, fármacos antivirales y vacunas. *Heliyon*. 2023, 9:e13952. [10.1016/j.heliyon.2023.e13952](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13952)
- Panel de control de la OMS sobre el coronavirus (COVID-19). (2023). Consultado el 22 de noviembre de 2023: <https://covid19.who.int/>.
- Patel R, Kaki M, Potluri VS, Kahar P, Khanna D: Una revisión exhaustiva de las vacunas contra el SARS-CoV-2: Pfizer, Moderna y Johnson & Johnson. *Hum Vaccin Immunother*. 2022, 18:2002083. [10.1080/21645515.2021.2002083](https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2002083)
- Almehdi AM, Khoder G, Alchakee AS, Alsayyid AT, Sarg NH, Soliman SS: Proteína de la espícula del SARS-CoV-2: patogénesis, vacunas y posibles terapias. *Infection*. 2021, 49:855-76. [10.1007/s15010-021-01677-8](https://doi.org/10.1007/s15010-021-01677-8)
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ: COVID persistente: principales hallazgos, mecanismos y recomendaciones. *Nat Rev Microbiol*. 2023, 21:133-46. [10.1038/s41579-022-00846-2](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2)
- Finterer J, Scorza FA: Análisis retrospectivo del síndrome de vacunación post-COVID prolongado clínicamente confirmado. *J Clin Transl Res*. 2022, 8:506-8.
- Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al.: Tasas a corto y largo plazo de secuelas postagudas de la infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática. *JAMA Netw Open*. 2021, 4:e2128568. [10.1001/jamanetworkopen.2021.28568](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568)
- Shrestha Y, Venkataraman R: Prevalencia del síndrome de vacunación post-COVID-19 y calidad de vida entre individuos vacunados contra la COVID-19 [EN PRENSA]. *Vacunas*. 2023, [10.1016/j.vacun.2023.10.002](https://doi.org/10.1016/j.vacun.2023.10.002)
- Said KB, Al-Otaibi A, Aljaloud L, Al-Anazi B, Alsolami A, Alreshidi FS: La frecuencia y los patrones del síndrome de vacunación posterior a la COVID-19 revelan signos inicialmente leves y potencialmente inmunocitopénicos en mujeres saudíes, principalmente jóvenes. *Vaccines (Basel)*. 2022, 10:1015. [10.3390/vacunas10071015](https://doi.org/10.3390/vacunas10071015)
- Theoharides TC: ¿Podría la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 ser responsable del síndrome de COVID prolongado? . *Mol Neurobiol*. 2022, 59:1850-61. [10.1007/s12035-021-02696-0](https://doi.org/10.1007/s12035-021-02696-0)
- Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E: COVID prolongado: factores fisiopatológicos y anomalías de la coagulación. *Trends Endocrinol Metab*. 2023, 34:321-44. [10.1016/j.tem.2023.03.002](https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.03.002)
- Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J: 'Espicopatía': la proteína de la espícula de la COVID-19 es patógena, tanto del ARNm del virus como del de la vacuna. *Biomedicines*. 2023, 11:2287. [10.3390/biomedicinas11082287](https://doi.org/10.3390/biomedicinas11082287)
- Avolio E, Carrabba M, Milligan R, et al.: La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 altera la función de los pericitos cardíacos humanos a través de la señalización mediada por el receptor CD147: un posible mecanismo no infeccioso de la enfermedad microvascular por COVID-19. *Clin Sci (Lond)*. 2021, 135:2667-89. [10.1042/CS20210735](https://doi.org/10.1042/CS20210735)
- Huynh TV, Rethi L, Lee TW, Higa S, Kao YH, Chen YJ: La proteína Spike altera la función mitocondrial en cardiomiocitos humanos: mecanismos subyacentes a la lesión cardíaca en COVID-19. *Cells*. 2023, 12:877. [10.3390/celdas12060877](https://doi.org/10.3390/celdas12060877)
- Clemens DJ, Ye D, Zhou W, et al.: La fusión de cardiomiocitos mediada por la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 puede contribuir a un mayor riesgo de arritmias en la COVID-19. *PLoS One*. 2023, 18:e0282151. [10.1371/journal.pone.0282151](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282151)
- Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, et al.: Detección de proteína de espícula circulante en la miocarditis posterior a la vacuna de ARNm contra la COVID-19. *Circulation*. 2023, 147:867-76. [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025)
- Baumeier C, Aleshcheva G, Harms D, et al.: Inflamación intramiocárdica después de la vacunación contra la COVID-19: una serie de casos confirmados mediante biopsia endomiocárdica. *Int J Mol Sci*. 2022, 23:6940. [10.3390/ijms23136940](https://doi.org/10.3390/ijms23136940)
- Robles JP, Zamora M, Adán-Castro E, Siqueiros-Márquez L, Martínez de la Escalera G, Clapp C: El pico La proteína del SARS-CoV-2 induce inflamación endotelial a través de la integrina $\alpha 5 \beta 1$ y la señalización de NF- κB . *J Biol Chem*. 2022, 298:101695. [10.1016/j.jbc.2022.101695](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101695)
- Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, et al.: La proteína de la espícula S1 del SARS-CoV-2 induce fibrina (o fibrinógeno) resistente a la fibrinólisis: implicaciones para la formación de microcoágulos en la COVID-19. *Biosci Rep*. 2021, 41:BSR20210611. [10.1042/BSR20210611](https://doi.org/10.1042/BSR20210611)
- Zheng Y, Zhao J, Li J, et al.: La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 causa coagulación sanguínea y trombosis mediante unión competitiva al heparán sulfato. *Int J Biol Macromol*. 2021, 193:1124-9. [10.1016/j.ijbiomac.2021.10.112](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.112)
- De Michele M, d'Amati G, Leopizzi M, et al.: Evidencia de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 en trombos extraídos de pacientes con COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2022, 15:108. [10.1186/s13045-022-01329-w](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01329-w)
- DeOre BJ, Tran KA, Andrews AM, Ramirez SH, Galie PA: La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 altera la integridad de la barrera hematoencefálica mediante la activación de RhoA. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021, 16:722-8. [10.1007/s11481-021-10029-0](https://doi.org/10.1007/s11481-021-10029-0)
- Oh J, Cho WH, Barcelon E, Kim KH, Hong J, Lee SJ: La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 induce déficit cognitivo y comportamiento similar a la ansiedad en ratones a través de la muerte neuronal hipocampal no autónoma celular. *Sci Rep*. 2022, 12:5496. [10.1038/s41598-022-09410-7](https://doi.org/10.1038/s41598-022-09410-7)
- Kim ES, Jeon MT, Kim KS, Lee S, Kim S, Kim DG: Las proteínas Spike del SARS-CoV-2 inducen cambios patológicos en la administración molecular y la función metabólica en las células endoteliales del cerebro. *Viruses*. 2021, 13:2021.

- [10.3390/v13102021](#)
25. Fontes-Dantas FL, Fernandes GG, Gutman EG, et al.: La proteína Spike del SARS-CoV-2 induce una disfunción cognitiva a largo plazo mediada por TLR4 que reproduce el síndrome post-COVID-19 en ratones. *Cell Rep.* 2023, 42:112189. [10.1016/j.celrep.2023.112189](#)
26. Forsyth CB, Zhang L, Bhushan A, et al.: La proteína de la espícula S1 del SARS-CoV-2 promueve la activación de MAPK y NF-κB en células pulmonares humanas y la producción de citocinas inflamatorias en células epiteliales pulmonares e intestinales humanas. *Microorganisms.* 2022, 10:1996. [10.3390/microorganisms10101996](#)
27. Palestra F, Poto R, Ciardi R, et al.: La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 activa los macrófagos pulmonares humanos. *Int J Mol Sci.* 2023, 24:3036. [10.3390/ijms24033036](#)
28. Perico L, Morigi M, Pezzotta A, et al.: La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 induce disfunción de las células endoteliales pulmonares y tromboinflamación dependiendo de la señalización del receptor C3a/C3a. *Sci Rep.* 2023, 13:11392. [10.1038/s41598-023-38382-5](#)
29. Zeng FM, Li YW, Deng ZH, et al.: La proteína S del SARS-CoV-2 estimula la inflamación intestinal mediante la producción de VEGF en los eritrocitos. *EMBO Mol Med.* 2022, 14:e14844. [10.15252/emmm.202114844](#)
30. Mayordomo-Colunga J, Vivanco-Allende A, López-Alonso I, López-Martínez C, Fernández-Vega I, Gil-Peña H, Rey C: Proteína de la espícula del SARS-CoV-2 en células intestinales de un paciente con síndrome inflamatorio multisistémico por enfermedad por coronavirus 2019. *J Pediatr.* 2022, 243:214-218.e5. [10.1016/j.jpeds.2021.11.058](#)
31. Espinoza VE, Emmady PD: Histología, monocitos. *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2023.
32. Vettori M, Dima F, Henry BM, et al.: Efectos de diferentes tipos de proteína de espícula recombinante del SARS-CoV-2 en la estructura de los monocitos circulantes. *Int J Mol Sci.* 2023, 24:9373. [10.3390/ijms24119373](#)
33. Schroeder JT, Bieneman AP: La subunidad S1 de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 activa los monocitos humanos para producir citocinas relacionadas con la COVID-19: relevancia para la galectina-3. *Front Immunol.* 2022, 13:831763. [10.3389/fimmu.2022.831763](#)
34. Ait-Belkacem I, Cartagena García C, Millet-Wallisky E, et al.: La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 induce una activación diferencial de monocitos que puede contribuir al sesgo de edad en la gravedad de la COVID-19. *Sci Rep.* 2022, 12:20824. [10.1038/s41598-022-25259-2](#)
35. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, et al.: Persistencia de la proteína S1 del SARS-CoV-2 en monocitos CD16+ en las secuelas postagudas de la COVID-19 (PASC) hasta 15 meses después de la infección. *Front Immunol.* 2021, 12:746021. [10.3389/fimmu.2021.746021](#)
36. Kucia M, Ratajczak J, Bujko K, et al.: Evidencia de que la proteína de la espícula (SP) del SARS-CoV-2/COVID-19 daña las células madre/progenitoras hematopoyéticas en el mecanismo de piroptosis de manera dependiente del inflammasoma Nlrp3. *Leukemia.* 2021, 35:3026-9. [10.1038/s41375-021-01332-z](#)
37. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al.: Diseño de vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 posibilitado por la preparación de prototipos de patógenos. *Nature.* 2020, 586:567-71. [10.1038/s41586-020-2622-0](#)
38. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al.: Estructura por crio-EM de la proteína espiga del 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *Science.* 2020, 367:1260-3. [10.1126/science.abb2507](#)
39. Brogna C, Cristoni S, Marino G, et al.: Detección de la proteína Spike recombinante en la sangre de individuos vacunados contra el SARS-CoV-2: posibles mecanismos moleculares. *Proteomics Clin Appl.* 2023, e2300048. [10.1002/prca.202300048](#)
40. Craddock V, Mahajan A, Spikes L, et al.: Circulación persistente de proteína Spike soluble y unida a vesículas extracelulares en individuos con secuelas postagudas de COVID-19. *J Med Virol.* 2023, 95:e28568. [10.1002/jmv.28568](#)
41. Hulscher N, Alexander P, Amerling R, et al.: Una revisión sistemática de los hallazgos de autopsia en muertes después de la vacunación contra la COVID-19 [PREIMPRESIÓN]. *Zenodo.* 2023. [10.5281/zenodo.8120771](#)
42. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M: Complicaciones trombóticas de la COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021, 39:213-8. [10.1016/j.ajem.2020.09.065](#)
43. McCullough PA, Wynn C, Procter BC: Fundamento clínico para la desintoxicación de la proteína de la espícula base del SARS-CoV-2 en síndromes posteriores a la COVID-19 y lesiones por vacunas. *J Am Physicians Surg.* 2023, 28:90-3.
44. Sheng Y, Yang J, Wang C, Sun X, Yan L: Nattoquinasa microbiana: de la síntesis a la aplicación potencial. *Food Funct.* 2023, 14:2568-85. [10.1039/d2fo03389e](#)
45. Dabbagh F, Negahdaripour M, Berenjian A, et al.: Nattoquinasa: producción y aplicación. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014, 98:9199-206. [10.1007/s00253-014-6135-3](#)
46. Oba M, Rongduo W, Saito A, et al.: El extracto de natto, un alimento japonés fermentado de soja, inhibe directamente las infecciones virales, incluido el SARS-CoV-2, in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021, 570:21-5. [10.1016/j.bbrc.2021.07.034](#)
47. Tanikawa T, Kiba Y, Yu J, et al.: Efecto degradativo de la nattoquinasa sobre la proteína de pico del SARS-CoV-2. *Moléculas.* 2022, 27:5405. [10.3390/moléculas27175405](#)
48. Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T, Esaki K, Ohta M, Clark JF, Hamaoka T: Una dosis única de nattoquinasa oral potencia los perfiles de trombolisis y anticoagulación. *Sci Rep.* 2015, 5:11601. [10.1038/srep11601](#)
49. Rowan AD, Buttle DJ, Barrett AJ: Las proteinasas de cisteína de la planta de piña. *Biochem J.* 1990, 266:869-75.
50. Lotz-Winter H: Sobre la farmacología de la bromelina: una actualización con especial atención a los estudios en animales sobre los efectos dependientes de la dosis. *Planta Med.* 1990, 56:249-53. [10.1055/s-2006-960949](#)
51. Kritis P, Karampela I, Kokoris S, Dalamaga M: La combinación de bromelina y curcumina como nutracéutico inmunoestimulante en la prevención de la COVID-19 grave. *Metabol Open.* 2020, 8:100066. [10.1016/j.metop.2020.100066](#)
52. Akhter J, Quéromès G, Pillai K, et al.: La combinación de bromelina y acetilcisteína (Bromac) inactiva sinérgicamente el SARS-CoV-2. *Viruses.* 2021, 13:425. [10.3390/v13030425](#)
53. Maurer HR: Bromelina: bioquímica, farmacología y uso médico. *Cell Mol Life Sci.* 2001, 58:1234-45. [10.1007/PL00000936](#)
54. Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE, et al.: Bromelina, un compuesto bioactivo potencial: una visión general completa desde una perspectiva farmacológica. *Life (Basel).* 2021, 11:317. [10.3390/vida11040317](#)
55. Praditya D, Kirchoff L, Brüning J, Rachmawati H, Steinmann J, Steinmann E: Propiedades antiinfecciosas de

- La curcumina, una especia dorada. *Front Microbiol.* 2019, 10:912. [10.3389/fmicb.2019.00912](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00912)
56. Soni VK, Mehta A, Rathe YK, et al.: La curcumina, un componente tradicional de las especias, puede ser prometedora contra la COVID-19? *Eur J Pharmacol.* 2020, 886:173551. [10.1016/j.ejphar.2020.173551](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173551)
57. Nag A, Banerjee R, Paul S, Kundu R: La curcumina inhibe la proteína de la espícula de la nueva variante preocupante (VOC) Omicron del SARS-CoV-2, un estudio in silico. *Comput Biol Med.* 2022, 146:105552. [10.1016/j.combiomed.2022.105552](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105552)
58. Sadeghizadeh M, Asadollahi E, Jahangiri B, et al.: Resultados clínicos prometedores del tratamiento con nanocurcumina como terapia complementaria en pacientes hospitalizados con COVID-19: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Phytother Res.* 2023, 37:3631-44. [10.1002/ptr.7844](https://doi.org/10.1002/ptr.7844)
59. Hassaniyazad M, Eftekhar E, Inchehsablagh BR, et al.: Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y triple ciego para evaluar el efecto de las nanomicelas que contienen curcumina en los subtipos de respuestas inmunitarias celulares y el resultado clínico en pacientes con COVID-19. *Phytother Res.* 2021, 35:6417-27. [10.1002/ptr.7294](https://doi.org/10.1002/ptr.7294)
60. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al.: Ensayo clínico de fase I de curcumina, un agente quimiopreventivo, en pacientes con lesiones de alto riesgo o premalignas. *Anticancer Res.* 2001, 21:2895-900.
61. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, Vishwa R, Kunnumakkara AB: Formulaciones de curcumina para una mejor biodisponibilidad: ¿qué hemos aprendido de los ensayos clínicos hasta ahora? *ACS Omega.* 2023, 8:10713-46. [10.1021/acsomega.2c07326](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07326)
62. Yuan Z, Pavel MA, Wang H, et al.: La hidroxicloroquina bloquea la entrada del SARS-CoV-2 en la vía endocítica en cultivos de células de mamíferos. *Commun Biol.* 2022, 5:958. [10.1038/s42003-022-03841-8](https://doi.org/10.1038/s42003-022-03841-8)
63. HCQ para COVID-19: metaanálisis en tiempo real de 413 estudios. (2023). Consultado: 4 de noviembre de 2023: <https://c19hcq.org/meta.html>.
64. Sogut O, Can MM, Guven R, et al.: Seguridad y eficacia de la hidroxicloroquina en 152 pacientes ambulatorios con COVID-19 confirmado: un estudio observacional piloto. *Am J Emerg Med.* 2021, 40:41-6. [10.1016/j.ajem.2020.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.014)
65. Karatza E, Ismailos G, Karalis V: Colchicina para el tratamiento de pacientes con COVID-19: eficacia, seguridad y regímenes de dosificación basados en modelos. *Xenobiotica.* 2021, 51:643-56. [10.1080/00498254.2021.1909782](https://doi.org/10.1080/00498254.2021.1909782)
66. Fiolet AT, Opstal TS, Mosterd A, et al.: Eficacia y seguridad de la colchicina en dosis bajas en pacientes con enfermedad coronaria: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorizados. *Eur Heart J.* 2021, 42:2765-75. [10.1093/eurheartj/ehab115](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab115)
67. Rabbani AB, Parikh RV, Rafique AM: Colchicina para el tratamiento de la lesión miocárdica en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): ¿un fármaco antiguo con nueva vida? *JAMA Netw Open.* 2020, 3:e2013556. [10.1001/jamanetworkopen.2020.13556](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13556)
68. Ajala O, Azhar A, Kalaji W, et al.: Un caso raro de pleurodinia después de la vacuna COVID-19. *Pecho.* 2022, 162:A2508-9. [10.1016/j.chest.2022.08.2056](https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.2056)
69. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al.: Colchicina para pacientes con COVID-19 tratados en la comunidad (COLCORONA): un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, adaptativo y controlado con placebo de fase 3. *Lanceta Respir Med.* 2021, 9:924-32. [10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8)
70. Yasmin F, Najeeb H, Moeed A, et al.: Seguridad y eficacia de la colchicina en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios. *PLoS One.* 2022, 17:e0266245. [10.1371/journal.pone.0266245](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266245)
71. Debnath U, Dewaker V, Prabhakar YS, Bhattacharyya P, Mandal A: Perturbación conformacional de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 mediante N-acetilcisteína, una tijera molecular: una estrategia probable para combatir la COVID-19 [PREIMPRESIÓN]. *ChemRxiv.* 2021, [10.26434/chemrxiv.12687923.v1](https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12687923.v1)
72. Murae M, Shimizu Y, Yamamoto Y, et al.: La función de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 se ve afectada por la ruptura del enlace disulfuro con mutación en la cisteína-488 y por la N-acetilcisteína y el glutatión reactivos con tioles. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022, 597:30-6. [10.1016/j.bbrc.2022.01.106](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.01.106)
73. Barati N, Motavallihaghi S, Nikfar B, Chaichian S, Momtazi-Borojeni AA: Posibles efectos terapéuticos de la ivermectina en COVID-19. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022, 247:1388-96. [10.1177/15353702221099579](https://doi.org/10.1177/15353702221099579)
74. Tuli H, Sood S, Pundir A, et al.: Estudios de acoplamiento molecular de apigenina, kaempferol y quercetina como objetivo potencial contra la proteína receptora de la espícula del SARS CoV. *J Exp Biol Agric Sci.* 2022, 10:144-9. [10.18006/2022.10\(1\).144.149](https://doi.org/10.18006/2022.10(1).144.149)
75. Engin AB, Engin ED, Engin A: Dos factores de riesgo importantes y controvertidos en la infección por SARS-CoV-2: obesidad y tabaquismo. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020, 78:103411. [10.1016/j.etap.2020.103411](https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103411)
76. Dormoy V, Perotin JM, Gosset P, Maskos U, Polette M, Deslée G: ¿Receptores nicotínicos como correceptores de picos de SARS-CoV-2? Hipótesis médicas. 2022, 158:110741. [10.1016/j.mehy.2021.110741](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110741)
77. Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY: La emodina bloquea la interacción entre la proteína de la espícula del coronavirus del SARS y la enzima convertidora de angiotensina 2. *Antiviral Res.* 2007, 74:92-101. [10.1016/j.antiviral.2006.04.014](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.04.014)
78. Pandey P, Rane JS, Chatterjee A, Kumar A, Khan R, Prakash A, Ray S: Dirigiendo la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de la COVID-19 con fitoquímicos naturales: un estudio in silico para el desarrollo de fármacos. *J Biomol Struct Dyn.* 2021, 39:6306-16. [10.1080/07391102.2020.1796811](https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1796811)
79. Omoboyowa DA, Balogun TA, Chukwudozie O, et al.: La glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 como objetivo inhibitor para la detección in silico de compuestos naturales. *Biointerface Res Appl Chem.* 2021, 11:14974-85. [10.33263/BRIAC116.1497414985](https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1497414985)
80. Speciale A, Muscarà C, Molonia MS, Cimino F, Saija A, Giofrè SV: Silibinina como herramienta potencial contra el SARS-CoV-2: análisis de acoplamiento molecular in silico del dominio de unión al receptor de la proteína espiga y la proteasa principal, y efectos protectores endoteliales in vitro. *Phytother Res.* 2021, 35:4616-25. [10.1002/ptr.7107](https://doi.org/10.1002/ptr.7107)
81. Tenório MC, Graciliano NG, Moura FA, Oliveira AC, Goulart MO: N-acetilcisteína (NAC): impactos en la salud humana. *Antioxidantes (Basilea).* 2021, 10:967. [10.3390/antiox10060967](https://doi.org/10.3390/antiox10060967)
82. El efecto de los suplementos alimenticios micelizados en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con síndrome postagudo de COVID-19. (2022). Consultado: 15 de noviembre de 2023: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05150782?cond=Long%20COVID&term=Post%20Acute%20Sequelae%20of%20COVID-19&intr=Curc...>