

## PLANTAS MEDICINALES ANTIVIRALES: UNA REVISIÓN ENFOCADA EN EL COVID-19

Mag. Richard García-Ishimine<sup>1,2</sup>

Dr. Juan Rodríguez-Vega<sup>3</sup>

Dra. Miryam Lora-Loza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional de Lambayeque. Servicio de Farmacia. Perú.

<sup>2</sup>Universidad César Vallejo. Perú

<sup>3</sup>Universidad de Chiclayo. Colegio San José de Chiclayo. Perú.

Autor corresponsal: Mag. Richard García-Ishimine

E-mail: rigarish@gmail.com

Recibido: 16/10/2020

Aceptado: 27/11/2020

### RESUMEN

El objetivo de la investigación fue realizar una revisión bibliográfica en base de datos en línea como Pubmed, Scopus, Medline y Elsevier, de las plantas medicinales con potencial antiviral relacionadas principalmente con las infecciones de las vías respiratorias y que puedan servir contra las infecciones COVID-19. Los estudios encontrados refieren al gran potencial que tienen ciertas plantas medicinales contra el virus de la influenza y otros que podrían servir de base en esta pandemia.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, infecciones por coronavirus, COVID-19, medicina de hierbas, plantas medicinales.

## ANTIVIRAL MEDICINAL PLANTS: A REVIEW FOCUSED ON COVID-19.

### ABSTRACT

The objective of the research was to carry out a bibliographic review in online databases such as Pubmed, Scopus, Medline and Elsevier of medicinal plants with antiviral potential mainly related to respiratory tract infections and that may be useful against COVID-19 infections. The studies found refer to the great potential that certain medicinal plants have against the influenza virus and others that could serve as a basis in this pandemic.

**Keywords:** SARS-CoV-2, coronavirus infections, COVID-19, herbal medicine, medicinal plants.

### INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son virus de ácido ribonucleico (ARN) con envoltura de forma esférica y se caracterizan por picos en su superficie que pertenecen a la familia *Coronaviridae* (1). A finales de diciembre de 2019, el brote de coronavirus causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ocurrió en Wuhan, Hubei, China (2). Este virus, tiene secuencias de aminoácidos de proteasa similar a 3-quimotripsina (3CLpro) con 96% de identidad y 99% de similitud con el SARS-CoV-1 (3).

La medicina convencional no ha proporcionado a la fecha un tratamiento efectivo para combatir esta infección. El diagnóstico temprano, seguido de un aislamiento de los pacientes positivos o sospechosos, ha formado parte de la estrategia básica para el control de esta pandemia en todos los países del mundo (4,5). Por ese motivo, varios investigadores ya han intentado utilizar medicamentos a base de hierbas en ensayos clínicos contra el SARS-CoV-2 (6). La medicina integrativa, como concepto holístico y eficiente, debe abrirse paso en la búsqueda de opciones viables que combatan esta pandemia (7).

Son innegables los grandes beneficios que la medicina natural ha brindado a la humanidad. Además, el cuerpo humano tiene la capacidad de protegerse y autocurarse y varios de los mecanismos involucrados no están completamente dilucidados hasta nuestros días (8,9). Por eso es necesario realizar una revisión de plantas medicinales cuyas propiedades puedan servir para prevenir las infecciones por SARS-CoV-2 y ser una terapia complementaria contra el COVID-19 mientras los medicamentos siguen en desarrollo.

#### OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica de las plantas medicinales con potencial antiviral relacionadas con las infecciones de las vías respiratorias principalmente y que puedan servir contra las infecciones COVID-19.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva en base de datos en línea como Pubmed, Scopus, Medline y Elsevier. Para la búsqueda se usaron términos como SARS-CoV-2, SARS CoV-1, COVID-19, H1N1 e Influenza. Estos se asociaron a las palabras: medicinal plants, herbal medicine, phytotherapy and phytomedicine.

Los criterios de aceptación de los artículos encontrados fueron: investigación completa de artículos originales tanto en inglés como en español, que tengan referencias disponibles,

acceso al texto íntegro, que sean de naturaleza experimental preclínica o clínica entre los años 2000 y 2020.

#### DESARROLLO

##### Los polifenoles

Los polifenoles son la clase más grande de compuestos bioactivos presentes en las plantas, donde se producen como metabolitos secundarios cuya función es la protección contra las radiaciones ultravioleta, la agresión de patógenos y contra el estrés oxidativo (10). Estas estructuras han demostrado potenciales actividades antibacterianas, antifúngicas y antivirales (11,12). Por ejemplo, el efecto antiviral del galato de epigallocatequina (EGCG), que ya ha sido reportado para varios virus: virus de la hepatitis C, virus chikunguña, virus de la hepatitis B, virus del herpes simple tipo 1, virus de la influenza A, virus vaccinia, adenovirus, reovirus, virus de la estomatitis vesicular y, muy recientemente, para el Zika (13-17).

En un estudio evaluaron los polifenoles del té verde como inhibidores principales de las proteasas del SARS-CoV-2, analizaron la estructura química de ocho compuestos fenólicos y sus acoplamiento moleculares. De este modo, encontraron que en especial tres de los polifenoles estudiados: EGCG, epigallocatequina (EGC) y la galoca-

tequina (GCG) tenían mayor interacción con la proteasa principal del virus, siendo este el componente principal relacionado a la replicación viral (18,19).

También se encontró en otro estudio sobre el SARS-CoV que varios tipos de polifenoles de teaflavina mostraron efectividad en la inhibición de la proteasa similar a 3CLpro. De estas, las teaflavina 3'-galato (TF2b) y teaflavina 3,3'-galato (TF3) fueron inhibidores más potentes de 3CLpro en comparación con otras catequinas. Por consiguiente, estos resultados sugieren que TF2B y TF3 podrían ser buenos puntos de partida para el diseño de inhibidores más activos para el 3CLpro codificado por SARS-CoV (20).

El resveratrol es un polifenol que existe ampliamente en diferentes plantas, incluida la uva (*Vitis vinifera*), huzhang (*Polygonum cuspidatum*) y arándano (*Vaccinium macrocarpon*). En un estudio *in vitro* se analizaron la actividad antiviral de esta molécula contra el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), donde se encontró que el polifenol inhibe significativamente la infección por MERS-CoV y prolonga la supervivencia celular después de la infección por este virus. Además, el resveratrol regula negativamente la apoptosis inducida por MERS-CoV *in vitro* (21).

##### La cúrcuma

Los fitoconstituyentes de la cúrcuma (*Curcuma* spp.) se utilizan ampliamente en todo el mundo como especias culinarias, medicina tradicional y un ingrediente de suplementos dietéticos de uso popular, debido a su amplia gama de beneficios para la salud que incluyen efectos antiinflamatorios, anticancerosos, de regulación cardiovascular, respiratorios y del sistema inmunológico. Además, la supresión de múltiples citocinas por la curcumina sugiere que puede ser útil en el tratamiento de pacientes con Ébola y contra la tormenta de citocinas. Los curcuminoides también inhiben la aminopeptidasa N (APN), que es un receptor celular para alfa coronavirus (22-28).

La curcumina podría inhibir la actividad viral al alterar la integridad de la membrana o al interferir con la función de las proteínas de la membrana. Al evaluar la eficiencia de los efectos inhibidores virales de la curcumina encontraron que, en los ensayos de reducción de placa, la incubación del virus de la influenza con curcumina (30  $\mu$ M) durante 1 h anuló completamente la infectividad del virus de la influenza. En presencia de curcumina, la carga viral efectiva disminuye significativamente durante la absorción viral (antes de la entrada viral) (29).

En otro estudio también se observó la actividad contra los virus de influenza PR8, H1N1 y H6N1. Los resultados mostraron una reducción de más del 90% en el rendimiento de virus en cultivo celular utilizando 30  $\mu$ M de

curcumina. La prueba de reducción de placas provocó la aproximada CE<sub>50</sub> de 0,47 μM para la curcumina contra virus de la influenza. En los subtipos H1N1 y H6N1, la inhibición de la interacción hemaglutinina reflejó el efecto directo de la curcumina sobre la infectividad de las partículas virales (30).

Varios estudios han demostrado que la curcumina tiene una variedad de efectos y algunos de estos se relacionan con su actividad antiviral. La enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) está involucrada en la acción limitante en la síntesis de nucleótidos de guanina. Es aquí donde muchos compuestos antivirales actúan, de esta manera la curcumina también podría actuar con la acción del IMPDH (31).

### Las equináceas

Las plantas de equinácea se han utilizado tradicionalmente en América del Norte para la prevención y el tratamiento de los síntomas del resfriado y la gripe, y ahora son una de las plantas medicinales más utilizadas tanto en América del Norte como en Europa (32). Estudios han demostrado que todas las cepas de virus de la influenza humana y aviar probadas (incluida una cepa resistente al oseltamivir), así como el virus del herpes simple, el virus sincitial respiratorio y los rinovirus, han sido sensibles a la *Echinacea purpurea* estandarizada (33).

En un reciente estudio, publicado en el 2020, se investigó el potencial antiviral y profiláctico de *Echinacea purpurea* (Echinaforce®) contra el coronavirus humano (HCoV) 229E, MERS-CoV, SARS-CoV-1, altamente patógenos, así como el SARS-CoV-2. Los resultados demostraron que el producto es virucida contra HCoV-229E, por contacto directo y en un modelo de cultivo celular. Además, MERS-CoV y SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 se inactivaron a concentraciones similares del extracto (34).

En un estudio aleatorizado y doble ciego, en donde participaron más de 300 voluntarios, a quienes se les administraron extracto etanólico de raíces de *Echinacea purpurea*, raíces de *Echinacea angustifolia* o placebo, por vía oral durante 12 semanas. Mostraron que el tiempo hasta la aparición de la primera infección del tracto respiratorio superior fue de 66 días en el grupo de *E. angustifolia*, 69 días en el grupo de *E. purpurea* y en el grupo placebo 65 días. Para todos a un intervalo de confianza del 95% (35). En otro estudio en donde participaron 32 sujetos, quienes siguieron un tratamiento durante

4 semanas con suplemento de equinácea o placebo, después de evaluar sus inmunoglobulinas A (IgA) encontraron una reducción en 45%, por lo que concluyeron que la equinácea puede atenuar la inmunosupresión de la mucosa

y reducir la duración de las infecciones respiratorias altas (36).

Tiralongo y otros (37), también obtuvieron un resultado alentador, en cuya investigación aleatorizado y doble ciego participaron 175 adultos viajeros durante un periodo de 1 a 5 semanas, a quienes les administraron *Echinacea* (extracto de raíz, estandarizado a 4,4 mg de alquilamidas) o tabletas de placebo. Los síntomas respiratorios de ambos grupos aumentaron significativamente durante el viaje ( $p < 0,0005$ ). Sin embargo, el grupo de *Echinacea* tuvo puntuaciones de síntomas respiratorios significativamente más bajas en comparación con el placebo ( $p = 0,05$ ). De este modo, el estudio concluye que la suplementación con tabletas estandarizadas de equinácea, si se toma antes y durante el viaje, puede tener efectos preventivos contra el desarrollo de síntomas respiratorios durante viajes que involucren vuelos de larga distancia.

En otro estudio, donde se administró Echinilin o placebo a voluntarios al inicio del resfriado durante un periodo de 7 días, con ocho dosis (5 ml/dosis) el día uno y tres dosis los días posteriores, encontraron que la disminución en la puntuación sintomática diaria total fue más evidente en el grupo de equinácea que en el grupo de placebo. Además, los efectos se asociaron con un aumento significativo y sostenido del número total de glóbulos blancos, monocitos, neutrófilos y células asesinas (NK) circulantes. Los mecanismos por los cuales se logran estos efectos aún son desconocidos (38).

En otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluaron la capacidad de *Echinacea purpurea* para prevenir la infección por rinovirus tipo 39 (RV-39). En dicho estudio participaron 48 adultos previamente sanos quienes recibieron equinácea o placebo, 2,5 ml 3 veces al día, durante 7 días antes y 7 días después de la inoculación intranasal con RV-39. Se encontró que un total del 92% de los receptores de equinácea y el 95% de los receptores de placebo estaban infectados y desarrollaron resfriados en el 58% de los receptores de equinácea y el 82% de los receptores de placebo ( $P = 114$ , según la prueba exacta de Fisher) (39).

En otro estudio realizado con la finalidad de investigar la seguridad y la eficacia del extracto de *Echinacea purpurea* en la prevención de síntomas del resfriado común en un grupo durante un tiempo de 4 meses, participaron 755 sujetos sanos a quienes se les administró el extracto o placebo. Se tomaron muestras de las secreciones nasales en resfriados agudos y se examinaron en busca de virus. Encontraron que la seguridad de la equinácea no era inferior a la del placebo, sin embargo, la equinácea redujo el número total de días acumulados con síntomas de resfriado dentro del grupo (40).

Las complicaciones inflamatorias y su reversión con extracto de equinácea fueron evaluadas en un estudio donde se comprobó la actividad de un preparado estandarizado de *Echinacea* para inhibir la inducción viral de varias citocinas en tres tipos líneas de células epiteliales. Todos los virus probados, rinovirus 1A y 14, virus de la influenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus tipos 3 y 11 y virus del herpes simple tipo 1, indujeron una secreción sustancial de IL-6 e IL-8, además de varias otras quimiocinas. En todos los casos, la equinácea inhibió esta inducción. Además, se observó una potente actividad virucida (41).

En el año 2009, ante la pandemia de la gripe H1N1, se realizó un estudio con extracto de *Echinacea purpurea* comparado con Tamiflu® en diferentes líneas celulares. El H1N1 humano tipo IV, aviar altamente patógeno IV (HPAIV) de los tipos H5 y H7, así como el de origen porcino IV (S-OIV, H1N1), fueron inactivados en ensayos de cultivo celular por la preparación *E. purpurea*. Asimismo, los ensayos de hemaglutinación mostraron que el extracto inhibió la actividad de unión al receptor del virus, lo que sugiere que el extracto interfiere con la entrada del virus en las células. Además, no se observaron variantes en estudios de paso secuenciales con el virus H5N1 ante *E. purpurea*, en contraste con Tamiflu®, que sí produjo virus resistentes. De la misma forma, los virus resistentes al Tamiflu® si eran susceptibles al extracto (42).

### La espirulina

La espirulina (*Arthrospira platensis*) es una cianobacteria filamentosa que flota libremente en el agua y tiene una larga historia de uso documentado. En un estudio de eficacia contra la influenza revelaron que el extracto de espirulina inhibe la formación de placa viral en una amplia gama de virus de influenza, incluidas las cepas resistentes al oseltamivir. Asimismo, se descubrió que el extracto de espirulina actúa en una etapa temprana de la infección para reducir la producción de virus en las células y mejorar la supervivencia en ratones infectados con influenza, identificándose la inhibición de la hemaglutinación de la influenza como uno de los mecanismos involucrados (43).

En un estudio de modelo animal con H1N1 evaluaron el producto Immulina® (extracto comercial de la cianobacteria *Arthrospira platensis*). En este experimento alimentaron a los ratones con el producto durante 30 días antes y 21 días después de la infección por el virus de la influenza A (H1N1) y mostraron una reducción estadísticamente significativa en la gravedad de la infección comparado con el grupo de control. Además, se observó que los ratones alimentados con Immulina® mostraron menos pérdida de peso, aumento del apetito, disminución de los signos clí-

nicos de la enfermedad y puntuaciones de histopatología pulmonar más bajas (44).

### El saúco

En los últimos años, la baya del saúco ha ganado popularidad en la investigación y la comunidad en general debido a sus propiedades antioxidantes (45), antidiabéticas (46), antiinflamatorias e inmunomoduladoras (47), así como antivirales y antibacterianas. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado por placebo participaron 312 pasajeros que realizaban un viaje. Los viajeros tomaron cápsulas estandarizadas de saúco (*Sambucus nigra* L.) o placebo 10 días antes del viaje hasta 4/5 días después de llegar al destino. Encontraron que la mayoría de los episodios de resfriado ocurrieron en el grupo de placebo (17 frente a 12). Aunque la diferencia no fue significativa, los participantes del grupo placebo tuvieron una duración significativamente mayor de días de episodios de resfriado (117 frente a 57,  $p=0,02$ ), además de una puntuación promedio de síntomas también significativamente mayor (583 frente a 247,  $p=0,05$ ) (48). En otro estudio se evaluó la actividad antimicrobiana del extracto de *Sambucus nigra* L. y se investigó el potencial inhibidor del extracto sobre la propagación del virus de la influenza A de tipo H5N1 y una cepa del virus de la influenza B utilizando ensayos de bromuro de 3-(4,5- dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT) y de enfoque. De esta manera se demostró que un extracto líquido de saúco muestra un efecto inhibidor sobre la propagación de virus de influenza, además de actividad antibacteriana con cepas gram positivas de *Streptococcus pyogenes* y el grupo C y G de estreptococos, entre otros (49).

En varias investigaciones se ha comprobado que la fruta de *Sambucus nigra* tiene acción antiviral. En un estudio usaron cultivos de células epiteliales humanas (A549) infectadas con el virus de la influenza H9N2. Los resultados que se encontraron sugieren que el tratamiento con saúco se puede asociar a la balsa lipídica que funciona como plataforma para la formación de la fusión e inhibir la liberación de partículas de virión de la secuencia infecciosa en las células infectadas (50).

En otro estudio aleatorizado, doble ciego y comprobado con placebo, se investigó la eficacia y seguridad del jarabe de saúco oral estandarizado para el tratamiento de las infecciones por influenza A y B. Participaron 60 pacientes (de 18 a 54 años) que padecían síntomas similares a los de la influenza. Se encontró que en los pacientes que recibieron 15 ml de jarabe de saúco o placebo cuatro veces al día durante 5 días, aliviaron sus síntomas en 4 días en promedio y el uso de medicación

de rescate fue significativamente menor que en los que recibieron placebo (51).

### El regaliz

El regaliz (y su fitoconstituyente más importante, la glicirricina) es una hierba común que se ha utilizado en la medicina tradicional china durante siglos y diferentes estudios han demostrado que estos metabolitos poseen muchas actividades farmacológicas, tales como actividades antivirales, antimicrobianas, antiinflamatorias, antitumorales, entre otras (52).

En un estudio se investigaron los efectos de una preparación de glicirricina parenteral aprobada (Stronger Neo-Minophafen C) sobre la replicación del virus de la influenza A H5N1 altamente patógena. La investigación encontró que la glicirricina inhibió la expresión inducida por H5N1 de varias moléculas proinflamatorias, como también disminuyó la migración de monocitos hacia los sobrenadantes de células A549 infectadas con H5N1. El mecanismo por el cual esta sustancia activa interfiere con la replicación de H5N1 y la expresión génica proinflamatoria inducida por H5N1 incluye la inhibición de la formación de especies reactivas de oxígeno (53). En otro estudio se investigó el mecanismo por el cual la glicirricina protege a las células de la infección por el virus de la influenza A. Se observó que el tratamiento con esta molécula conduce a una clara reducción del número de células pulmonares humanas infectadas, así como a una reducción del análisis de dosis infecciosa de cultivo celular al 50% (TCID 50) en un 90%. El análisis de diferentes protocolos de tratamiento de con glicirricina sugirió que el efecto antivírico se relacionaba con la inhibición temprana en el ciclo de replicación del virus. Además, la revisión de captación de virus demostró de forma inequívoca una reducción de la captación de virus en varias células tratadas (54).

Se demostró en un estudio que la glicirricina inhibe la replicación del SARS-CoV *in vitro* y se comprobó la actividad anti-SARS-CoV de 15 derivados de glicirricina. La introducción de 2-acetamido-beta-d-glucopiranosilamina en la cadena de glucósidos de glicirricina resultó en una actividad anti-SARS-CoV 10 veces mayor en comparación con glicirricina (55).

### La granada

La *Punica granatum* L. es una de las frutas comestibles más antiguas. Se cultiva ampliamente en muchos países tropicales y subtropicales del mundo, y se ha utilizado ampliamente en la medicina popular por sus múltiples beneficios. Numerosos estudios han indicado los efectos antioxidantes, antiaterogénicos, anticancerígenos, antiinflamatorios, antimicrobianos y

antiinfecciosos de la cáscara de granada y los extractos de frutas (56).

En una investigación *in vitro* realizada con la finalidad de evaluar la actividad del extracto de la cáscara de granada contra la influenza A mediante un ensayo de reducción del efecto citopático, de hemaglutinina y TCID 50, se comprobó el efecto inhibitor del extracto en las líneas celulares MDCK (células de riñón canino) donde la producción de virus se redujo significativamente con extracto crudo, fracciones de n-butanol y acetato de etilo de una manera dependiente de la dosis ( $p < 0.05$ ) (56).

En otro estudio usaron alcohol etílico para extraer los componentes activos de *Punica granatum* L. Se encontró que el extracto de granada inhibió la actividad de la polimerasa viral, la replicación del ARN viral y la expresión de la proteína viral, y, aunque no pudo afectar la inhibición de la hemaglutinación y la actividad virucida, sí fue capaz de inhibir la adsorción del virus y los primeros pasos de la replicación de la influenza (57).

### Otras especies vegetales

Tradicionalmente, las preparaciones de las hojas *Psidium guajava* L., popularmente conocido como guayaba, se han utilizado en la medicina popular en varios países. Los usos más comunes pueden ser bactericidas y virucidas (58). Esto concuerda con los resultados de los ensayos de inhibición directa en donde se usó infusión de las hojas de guayaba, que pudo inhibir notablemente el crecimiento de los aislados clínicos de influenza A (H1N1). Asimismo, pudo inhibir la hemaglutinación viral y la actividad de la sialidasa. Por lo tanto, parece ser eficaz para el control de los virus de la influenza pandémica y epidémica, incluidas las cepas resistentes al oseltamivir (59).

El *Zingiber officinale* (jengibre) es una especie común y ampliamente utilizada. Es rico en varios componentes químicos, incluidos compuestos fenólicos, terpenos, polisacáridos, lípidos, ácidos orgánicos y fibras crudas. Existen varios estudios que reportan beneficios antibacterianos, incluso contra patógenos clínicos multi-resistentes (60), pero también se encuentran algunos antivirales (61).

En un estudio *in vitro* se analizó el efecto del extracto de agua caliente de jengibre fresco y seco sobre el virus sincitial respiratorio humano (HRSV), donde se comprobó mediante un ensayo la reducción de placa en líneas celulares del tracto respiratorio superior (HEp-2) y bajo (A549) humano. Se encontró que el jengibre fresco es capaz de inhibir la formación de placa inducida por HRSV en las líneas celulares HEp-2 y A549 (62).

El *Allium sativum* (ajo) es una planta que se ha utilizado ancestralmente como aromatizante, agente antimicrobia-

no y antidiarreico. En un estudio se utilizó el extracto de ajo contra el virus de la bronquitis infecciosa (IBV). En dicho resultado se mostró que el extracto de ajo podría tener un efecto sobre el virus en fase de replicación. Además, se observó que el extracto de ajo tiene un efecto significativo sobre la cepa M41 (63).

Los aceites esenciales obtenidos de las plantas medicinales son de naturaleza aromática y se les atribuyen una variedad de actividades biológicas como antimicrobianas (64,65). En uno de estos estudios se evaluaron 63 tipos de aceites esenciales para determinar la actividad anti-influenza. En los ensayos se demostró que 11 de los 62 aceites esenciales poseían actividad anti-influenza. Además, los aceites de mejorana (*Origanum majorana*), salvia (*Salvia officinalis*) y anís (*Pimpinella anisum* L.) exhibieron una actividad anti-influenza superior al oseltamivir sin mostrar toxicidad a la misma concentración del fármaco (66).

En un estudio reciente con el aceite esencial del ajo, donde usaron la técnica de acoplamiento molecular para determinar el efecto inhibitorio de los compuestos activos sobre la proteína de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en relación a la infección por SARS-CoV-2, pudieron demostrar que existe un acoplamiento de 17 de los 18 compuestos del aceite esencial de ajo en las estructuras complejas de la proteína ACE2. De este modo, se convierte en una valiosa fuente natural de antiviral (67).

## CONCLUSIONES

Existe una vasta cantidad de información científica referente a la actividad antiviral de muchas plantas medicinales especialmente contra el virus H1N1, SARS CoV-1, entre otros. Además, los ensayos clínicos revisados y analizados refieren que algunas especies vegetales pueden ser capaces de aliviar los síntomas del resfrío común y disminuir la carga viral.

Las propiedades recopiladas en la presente revisión provienen de fuentes confiables para la disposición de los profesionales involucrados en la salud humana. Aunque, la gran mayoría de los estudios encontrados son preclínicos, pueden ser utilizados como referencia para ampliar, corroborar o corregir lo aquí encontrado. Además, servir como punto de referencia para los ensayos clínicos que permitan a la comunidad científica tener las herramientas suficientes para enfrentar la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 ya que hasta el momento no existe una cura efectiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez C, Collado JC. Características y tratamiento del paciente oncológico en el marco de la actual pandemia de la COVID-19. *Rev haban cienc méd.* 2020; 19(0).

2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020; 395(10223):470-3.

3. Polansky H, Lori G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): first indication of efficacy of Gene-Eden-VIR/Novirin in SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(6): 105971.

4. Saz-Peiró P. Prevención y tratamientos ante una nueva epidemia: El coronavirus 19 desde el criterio de la medicina naturista. *Medicina naturista.* 2020; Vol. 14, Nº 2: 49-64.

5. Vela-Ruiz J, Alfaro-Amez, Barrio-Healey S. Copaiba oil, a therapeutic proposal for SARS-CoV-2. *Medicina naturista.* 2020; Vol. 14, Nº2: 126-8.

6. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1708-17.

7. Rodenas P. Diferentes formas de entender la medicina integrativa. *Medicina Naturista,* 2017; Vol. 11 - N.º 1: 9-14.

8. Saz-Peiró P. Medicina Naturista. Definiciones. *Medicina Naturista vol.1, Nº 1.* 3-8.

9. Saz-Peiró P, Ortiz-Lucas M. Tratamiento de la gripe desde el criterio naturista. *Medicina Naturista.* 2009; Vol. 3, Nº 1: 37-44.

10. Lecour S, Lamont KT. Natural polyphenols and cardioprotection. *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11:1191-9.

11. Zandi K, Teoh BT, Sam SS, Wong PF, Mustafa MR, Abubakar S. Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. *Virology.* 2011; 8:560.

12. Johari J, Kianmehr A, Mustafa MR, Abubakar S, Zandi K. Antiviral activity of baicalein and quercetin against the Japanese encephalitis virus. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13: 16785-95.

13. Ciesek S, von Hahn T, Colpitts CC, Schang LM, Friesland M, Steinmann J, et al. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry. *Hepatology.* 2011; 54:1947-55.

14. Calland N, Albecka A, Belouza S, Wychowski C, Duverlie G, Descamps V, et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate is a new inhibitor of Hepatitis C virus entry. *Hepatology.* 2012; 55: 720-9.

15. Huang HC, Tao MH, Hung TM, Chen JC, Lin ZJ, Huang C. Epigallocatechin-3-gallate inhibits entry of hepatitis B virus into hepatocytes. *Antiviral Res.* 2014;111: 100-11.

16. Weber C, Sliva K, von Rhein C, Kummerer BM, Schnierle BS. The green tea catechin, epigallocatechin gallate inhibits chikungunya virus infection. *Antiviral Res.* 2015;113: 1-3.

17. Carneiro BM, Batista MN, Braga AC, Nogueira ML, Rahal P. The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. *Virology.* 2016; 496: 215-8.

18. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A, Chowdhuri S. Evaluation of green tea polyphenols as novel coronavirus (SARS CoV-2) main protease (Mpro) inhibitors - an in silico docking and molecular dynamics simulation study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020; 1-13.
19. Sodagari H, Bahramsoltani R, Farzaei MH, Abdolghaffari AH, Rezaei N, Taylor- Robinson AW. Tea polyphenols as natural products for potential future management of HIV infection - an overview. *J. Natl. Remedies*. 2016;16:60-72.
20. Chen CN, Lin CPC, Huang KK, Chen WC, Hsieh HP, Liang PH, Hsu JTA. Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by theaflavin-3,3'-digallate (TF3) Evidence-Based Complementary Alternat. Med. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005; 2(2): 209-15.
21. Lin SC, Ho CT, Chuo WH, Li S, Wang T, Lin CC. Effective inhibition of MERS- CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 144.
22. Deguchi A. Curcumin targets in inflammation and cancer. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2015;15:88-96.
23. Pulido-Moran M, Moreno-Fernández J, Ramírez-Tortosa C, Ramírez-Tortosa M. Curcumin and Health. *Molecules*. 2016; 21:264.
24. Kim Y, Clifton P. Curcumin, Cardiometabolic Health and Dementia. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15:2093.
25. Lelli D, Sahebkar A, Johnston TP, Pedone C. Curcumin use in pulmonary diseases: State of the art and future perspectives. *Pharmacol. Res*. 2017;115:133- 48.
26. Bright JJ. Curcumin and autoimmune disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2007;595:425-51.
27. Sordillo PP, Helson L. Curcumin Suppression of Cytokine Release and Cytokine Storm. A Potential Therapy for Patients with Ebola and Other Severe Viral Infections. *In Vivo*. 2015; 29:1-4.
28. Bauvois B, Dauzonne D. Aminopeptidase-N/CD13 (EC 3.4.11.2) inhibitors: Chemistry, biological evaluations, and therapeutic prospects. *Med. Res. Rev*. 2006; 26:88-130.
29. Chen TY, Chen DY, Wen HW, Ou JL, Chiou SS, Chen JM, et al. Inhibition of Enveloped Viruses Infectivity by Curcumin. *PLoS ONE*. 2013; 8(5): e62482.
30. Chen DY, Shien JH, Tiley L, Chiou SS, Wang SY, Chang TJ, et al. Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity. *Food Chemistry*. 2010; 119(4):1346-51.
31. Dairaku I, Han Y, Yanaka N, Kato N. Inhibitory effect of curcumin on IMP dehydrogenase, the target for anticancer and antiviral chemotherapy agents. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 2010; 74(1):185-7.
32. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine*. 2003; 10(1):66-86.
33. Hudson J, Vimalanathan S. Echinacea: A Source of Potent Antivirals for Respiratory Virus Infections. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2011; 4(7): 1019-31.
34. Signer J, Jonsdottir H, Albrich W, Strasser M, Züst R, Ryter S, et al. In vitro virucidal activity of Echinaforce®, an Echinacea purpurea preparation, against coronaviruses, including common cold coronavirus 229E and SARS-CoV-2. *Virologia*. 2020; 17: 136.
35. Melchart D, Walther E, Linde K, Brandmaier R, Lersch C. Echinacea root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Arch. Fam. Med*. 1998;7:541-5.
36. Hall H, Fahlman M, Engels H. Echinacea purpurea and mucosal immunity. *Int. J. Sports Med*. 2007; 28(9):792-7.
37. Tiralongo E, Lea RA, Wee SS, Hanna MM, Griffiths LR. Randomised, double Blind, placebo-controlled trial of Echinacea supplementation in air travellers. *Evid. Based Complement. Altern. Med*. 2012; 2012:1-9.
38. Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD, Ritchey TW, Monto AS. *Echinacea purpurea* for prevention of experimental rhinovirus colds. *Clin. Infect. Dis*. 2004;38(10):1367- 71.
39. Sharma M, Anderson SA, Schoop R, Hudson JB. Induction of pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized *Echinacea*, a potent antiviral herbal extract. *Antivir. Res*. 2009; 83:165-70.
40. Chen YH, Chang GK, Kuo SM, Huang SY, Hu IC, Lo YL, et al. *Sci Rep*. 2016; 6: 24253.
41. Netzel M, Strass G, Herbst M, Dietrich H, Bitsch R, Bitsch I, Frank T. The excretion and biological antioxidant activity of elderberry antioxidants in healthy humans. *Food Res. Int*. 2005; 38:905-10.
42. Badescu M, Badulescu O, Badescu L, Ciocoiu M. Effects of *Sambucus nigra* and *Aronia melanocarpa* extracts on immune system disorders within diabetes mellitus. *Pharm. Biol*. 2015; 53:533-9.
43. Krawitz C, Mraheil M, Stein M, Imirzalioglu C, Domann E, Pleschka S, et al. Inhibitory activity of a standardized elderberry liquid extract against clinically-relevant human respiratory bacterial pathogens and influenza A and B viruses. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11:6.
44. Goel V, Lovlin R, Chang C, Slama J, Barton R, Gahler R, et al. A proprietary extract from the echinacea plant (*Echinacea purpurea*) enhances systemic immune response during a common cold. *Phytother. Res*. 2005;19(8):689-94.
45. Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and efficacy profile of *Echinacea purpurea* to prevent common cold episodes: a randomized, double-blind, pla-

- cebo-controlled trial. Evid. Based Complement. Altern. Med. 2012; 2012:1-7.
46. Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Antiviral properties and mode of action of standardized *Echinacea purpurea* extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV) Virol. J. 2009; 6:197.
47. Pugh N, Edwall D, Lindmark L, Kousoulas K, Iyer A, Haron M, et al. Oral administration of a Spirulina extract enriched for Braun-type lipoproteins protects mice against influenza A (H1N1) virus infection. Phytomedicine. 2015; 22(2): 271- 6.
48. Gray AM, Abdel-Wahab YH, Flatt PR. The traditional plant treatment, *Sambucus nigra* (elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions in vitro. J. Nutr. 2000; 130:15-20.
49. Tiralongo E, Wee S, Lea R. Elderberry supplementation reduces cold duration and symptoms in air-travellers: a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. BMC Complement Altern Med. 2011; 11:6.
50. Shahsavandi S, Ebrahimi M, Farahanib A. Interfering With Lipid Raft Association: A Mechanism to Control Influenza Virus Infection By *Sambucus nigra*. Iran J Pharm Res. 2017; 16(3): 1147-54.
51. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. J Int Med Res. 2004; 32(2):132-40.
52. Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y, Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. Acta Pharm Sin B. 2015; 5(4): 310-5.
53. Michaelis M, Geiler J, Naczek P, Sithisarn P, Leutz A, Doerr H, et al. Glycyrrhizin Exerts Antioxidative Effects in H5N1 Influenza A Virus-Infected Cells and Inhibits Virus Replication and Pro-Inflammatory Gene Expression. PLoS One. 2011; 6(5): e19705.
54. Wolkerstorfer A, Kurz H, Bachhofner N, Szolar O. Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell. Antiviral Res. 2009; 83(2): 171-8.
55. Hoefer G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Baltina L, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus. J Med Chem. 2005; 48:1256-9.
56. Moradi MT, Karimi A, Shahrani M, Hashemi L, Ghaffari-Goosheh MS. Anti- Influenza Virus Activity and Phenolic Content of Pomegranate (*Punica granatum L.*) Peel Extract and Fractions. Avicenna J Med Biotechnol. 2019; 11(4): 285-91.
57. Moradi MT, Karimi A, Rafieian-Kopaei M, Rabiei-Fardonbeh M, Momtaz H. Pomegranate peel extract inhibits internalization and replication of the influenza virus: An in vitro study. Avicenna J Phytomed. 2020; 10(2): 143-51.
58. Díaz-de-Cerio E, Verardo V, Gómez-Caravaca A, Fernández-Gutiérrez A, Segura- Carretero A. Health Effects of *Psidium guajava* L. Leaves: An Overview of the Last Decade. Int J Mol Sci. 2017; 18(4): 897.
59. Sriwilaijaroen N, Fukumoto S, Kumagai K, Hiramatsu H, Odagiri T, Tashiro M, Suzuki Y. Antiviral effects of *Psidium guajava* Linn. (guayaba) tea on the growth of clinical isolated H1N1 viruses: Its role in viral hemagglutination and neuraminidase inhibition. Antivir. Res. 2012; 94:139-46.
60. Mao QQ, Xu XY, Cao AY, Gan RY, Corke H, Beta T, et al. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). Foods. 2019; 8(6): 185.
61. Degenhardt J, Köllner TG, Gershenzon J. Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants. Phytochemistry. 2009; 70(15-16):1621-37.
62. Thuy B, My T, Hai N, Hieu L, Hoa T, Loan H, et al. Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. ACS Omega. 2020; 5(14): 8312- 20.