

Productos naturales de origen vegetal contra el COVID-19

Mercedes Campo Fernández^{1*}; Osmany Cuesta-Rubio²; Ingrid Márquez Hernández³

Resumen

El COVID-19 se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. El uso de los productos naturales y en particular de las plantas medicinales, resulta ser una herramienta terapéutica para el tratamiento de la enfermedad y su correspondiente sintomatología. La revisión que a continuación se presenta, luego de una búsqueda en bases de datos de rigor científico, ha tenido como objetivo identificar los productos naturales de origen vegetal que pueden ser empleados, con fines preventivos o como terapias complementarias, contra dicha infección viral. Las evidencias muestran que, aunque aún no existen suficientes ensayos clínicos para definir el uso de determinados recursos vegetales, la mayoría de los autores se inclinan a sugerir aquellas plantas que han mostrado, por estudios previos, actividad antiviral, efecto mucolítico, antiinflamatorio, inmunomodulador, inmunoestimulante, mucoprotector, antitussivo, expectorante, broncodilatador, hepatoprotector, entre otros. Cabe destacar que el mayor número de publicaciones científicas relacionadas con la temática, hacen alusión a la medicina natural tradicional de China y la India. Aunque los científicos a escala mundial han dedicado esfuerzos para encontrar medicamentos preventivos o tratamientos para tal afección, aún se necesitan evidencias científicas más fehacientes (ensayos clínicos estandarizados) que puedan constatar la real eficacia y seguridad de algunas plantas medicinales o metabolitos secundarios derivados de estas.

Palabras claves: COVID-19, Productos naturales, Fitoterapia, Plantas medicinales.

Natural products of plant origin against COVID-19

Abstract

COVID-19 has become a global public health problem. The use of natural products and in particular of medicinal plants, turns out to be a therapeutic tool for the treatment of the disease and its corresponding symptoms. The review that is presented below, after a search in databases of scientific rigor, has aimed to identify natural products of plant origin that can be used, for preventive purposes or as complementary therapies, against said viral infection. The evidence shows that, although there are still not enough clinical trials to define the use of certain plant resources, most authors are inclined to suggest those plants that have shown, by previous studies, potentialities including: antiviral, mucolytic, anti-inflammatory, immunomodulatory, immunostimulants, mucoprotective, antitussive, expectorant, bronchodilator and hepatoprotective activities. It should be noted that the largest number of scientific publications related to the subject refer to the traditional natural medicine of China and India. Although scientists worldwide have dedicated efforts to find preventive drugs or treatments for this condition, more reliable scientific evidence is still needed (standardized clinical trials) that can verify the real efficacy and safety of some medicinal plants or secondary metabolites derived from them.

Keywords: COVID-19, Natural products, Phytotherapy, Medicinal plants

Recibido: 29 de marzo de 2022

Aceptado: 15 de julio de 2022

¹ Universidad Técnica de Machala. Km.5 1/2 Vía Machala Pasaje. Ecuador <https://orcid.org/0000-0002-9835-6886>

² Universidad Técnica de Machala. Km.5 1/2 Vía Machala Pasaje. Ecuador <https://orcid.org/0000-0002-9490-8735>

³ Universidad Técnica de Machala. Km.5 1/2 Vía Machala Pasaje. Ecuador <https://orcid.org/0000-0002-1629-6657>

*Autor para correspondencia: mcampo1972@yahoo.

I. INTRODUCCIÓN

La mayoría de los seres humanos nunca pensaron que el inicio del año 2020 traería un gran cambio en sus hábitos de vida. Una pandemia que, quizás para muchos, no era más que una definición que los libros anclaban a tiempos antiguos. El pasado relata sucesos biológicos como la gripe asiática (1957), la española (1918) y la rusa (1890), sin embargo, pareciera que pasaron sin dejar huellas. Resulta innegable que la inseguridad, la incertidumbre y el miedo han sido protagonistas en esta pandemia y aparejado a ello, así han sido las medidas para prevenirla y combatirla (Álvarez, 2020).

A finales de 2019, en ciudadanos de Wuhan, China, comenzaron a aparecer síntomas que tenían un gran parecido a una neumonía atípica. Tales eventos dieron inicio a investigaciones en el área de virología, lo que hizo posible identificar el agente causal de dicha enfermedad, una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2), responsable de miles de muertes a nivel mundial (Zhou *et al.*, 2020).

Desde hace dieciocho años se vienen descubriendo una gran diversidad de coronavirus, relacionados con los brotes conocidos por sus siglas en inglés como SARS (*severe acute respiratory syndrome*) (Ge *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2017).

Dentro de los síntomas más frecuentes del SARS-CoV-2 se incluyen: fiebre, tos, dolor de garganta, fatiga y dificultad para respirar, los cuales en muchos casos suelen confundirse con la sintomatología propia del virus de la influenza o de simples estados gripales (Wu y McGoogan, 2020; Osorio y Brizuela, 2021).

En los inicios de la pandemia, debido a que no existía una vacuna probada, ni un tratamiento específico para el COVID-19, se tomaron, como primera línea terapéutica, estrategias de soporte o tratamientos para aliviar la sintomatología (Akbas y Akcakaya, 2020; Alonso y Brizuela, 2021). De forma similar a los protocolos antes establecidos en epidemias anteriores, las acciones preventivas como el aislamiento, la desinfección y el uso de mascarillas quirúrgicas, jugaron un rol importante para evitar la propagación del virus los que, incluso, continúan vigentes (Boozari y

Hosseinzadeh, 2021).

Como opciones para el abordaje emergente de la enfermedad, la fitoterapia también resulta una valiosa opción, sobre todo con fines profilácticos. El uso de la medicina natural, sustentado en estudios científicos, puede reducir el curso progresivo de la enfermedad, la aparición de efectos secundarios severos, aumentar la tasa de supervivencia e incluso ofrecer beneficios en términos económicos por el bajo costo (Akbas y Akcakaya, 2020; Boozari y Hosseinzadeh, 2021).

A nivel mundial, diversas especies de plantas han sido objeto de ensayos clínicos, mostrando un excelente potencial de curación atribuido, fundamentalmente, a la capacidad que poseen sus metabolitos de reforzar el sistema inmunológico contra las enfermedades de etiología viral como el COVID-19. Aunque algunos autores plantean que la metodología de diversos ensayos clínicos realizados es cuestionable, la fitoterapia muestra un potencial prometedor para estimular el sistema inmunológico humano, disminuir los síntomas del COVID-19, el SARS y mejorar la salud general del paciente (Liu *et al.*, 2012; Sohail *et al.*, 2021).

La Medicina Tradicional China (MTC) también ha jugado un importante papel en el abordaje de la pandemia, de hecho, la efectividad de esta en enfermedades infecciosas, también fue demostrada durante la epidemia de SARS en 2003. Con relación al COVID-19 se ha afirmado que la aplicación de la MTC conjuntamente con la medicina occidental, en un estadio temprano de la enfermedad, reduce su duración, disminuye la mortalidad y retrasa la progresión de la enfermedad (Ren *et al.*, 2020).

En Ecuador, el desamparo en materia de recursos médicos en las poblaciones indígenas, la experiencia y conocimiento de las plantas medicinales, administradas con cuidado y transmitidas de generación en generación, permitió a la comunidad Shuar limitar el número de muertes por COVID-19 (Collective, 2021).

La investigación realizada concierne al campo de la fitoterapia y de la química de los productos naturales. El propósito de la revisión fue identificar las plantas y los metabolitos o compuestos químicos derivados de ellas, que podrían ser empleados con fines preventivos o como terapias complementarias, contra dicha infección viral.

MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda de información científica se realizó a través de: Science Direct, Google Scholar, Web of Science, Pubmed y Scopus. Las palabras claves empleadas para la búsqueda incluyeron: COVID-19, SARS CoV-2, antiviral, antiinflamatoria, inmunomoduladora, plantas medicinales, productos naturales y los nombres científicos de las especies vegetales de interés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

COVID-19

Generalidades sobre el virus. Síntomas característicos y abordaje terapéutico

Los coronavirus pertenecen a la familia de los virus de ARN que representan una amenaza a la salud humana, por ocasionar afecciones a nivel del tracto respiratorio, del sistema digestivo y del sistema nervioso central. Hasta finales de 2019 se conocían seis especies de coronavirus que pueden ocasionar enfermedades en el hombre: 229E, OC43, NL63 y HKU1, estos cuatro tipos son comunes y causan síntomas típicos del resfriado en personas con un sistema inmunológico fuerte. Las dos cepas restantes son el SARS-CoV y MERS-CoV, ambas responsables del síndrome respiratorio agudo. En diciembre de 2019, se descubrió el séptimo miembro de la familia de los coronavirus, como el causante de neumonías de etiología hasta ese entonces desconocida. Este virus, diferente de MERS-CoV y SARS-CoV, se le denominó inicialmente 2019-nCoV (Zhu *et al.*, 2020). El nombre 2019-nCoV fue posteriormente cambiado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) a SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) y la enfermedad causada por dicho virus se le identificó como COVID-19 (Ali y Alharbi, 2020; Boozari y Hosseinzadeh, 2021).

El período de incubación entre la infección viral y la aparición de los síntomas es de cuatro a siete días. La transmisión se produce de una persona a otra, principalmente, a través de las secreciones nasales que se liberan al estornudar o toser, al tocar superficies contaminadas o por contactos personales. Los primeros síntomas clínicos que aparecen tras la detección de la infección viral por COVID-19 son: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, dolor muscular, pérdida del gusto, tos

seca, dificultad para respirar, dolor de cabeza y neumonía (Guan *et al.*, 2020; Rothe *et al.*, 2020).

La persona contagiada con COVID-19 consigue ser clínicamente asintomática o puede presentar cuadros clínicos que van desde dificultad respiratoria aguda hasta el fallo multiorgánico. A medida que el virus viaja a través de las vías respiratorias, se desencadena una respuesta inmune natural más severa. En personas con un sistema inmunológico fuerte, los síntomas y el curso clínico pueden ser más leves debido a la respuesta inmunitaria natural; este es el caso de aproximadamente el 80% de los pacientes infectados, donde la enfermedad se limita, principalmente, a las vías respiratorias superiores (Mason, 2020). Colateralmente, también pudieran existir molestias a nivel del sistema gastrointestinal, tales como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal (Zaim *et al.*, 2020).

La vejez y la presencia de patologías preexistentes como el asma, la hipertensión y la diabetes, son parámetros importantes que pueden afectar el curso del tratamiento de dicha enfermedad (Hussain *et al.*, 2020). Además del daño causado a nivel del pulmón, pueden ocurrir fallas en varios órganos, observándose daño hepático leve, temporal o severo. La evidencia actual sugiere que el daño hepático puede ser el resultado del efecto patogénico directo del virus, la inflamación sistémica o la toxicidad de los fármacos comúnmente utilizados en estos pacientes (Garrido *et al.*, 2020).

Se cree que una respuesta inmune inflamatoria extrema es la principal causa de gravedad de la enfermedad y de las muertes que se han suscitado en pacientes con COVID-19, lo cual se traduce en un elevado nivel de citocinas y quimiocinas inflamatorias (Sapra *et al.*, 2021).

Las estrategias terapéuticas más comúnmente adoptadas en las infecciones virales suelen ser el bloqueo de la entrada del virus y la modulación de la respuesta inmunidad humoral y celular en la población no infectada. Aunque son arduos los esfuerzos a nivel mundial, hasta la fecha, no existe ningún medicamento aprobado por la agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos (por sus siglas en inglés, FDA) que pueda marcar o impedir la entrada y replicación del SARS-

CoV-2. Actualmente, el factor preponderante en la gravedad de tal enfermedad está relacionado con la activación o supresión de la respuesta inmune en el huésped.

En la búsqueda de un posible tratamiento de pacientes con COVID-19 se han utilizado varios medicamentos antiinflamatorios (dexametasona); antivirales (remdesivir, favipiravir, ritonavir, lopinavir); antiparasitarios (cloroquina e hidroxicloroquina) o antibacterianos (teicoplanina y azitromicina) e inhibidores de la citocina IL (tocilizumab, siltuximab, anakinra) (Pareja y Luque, 2020; Singh *et al.*, 2020).

PLANTAS MEDICINALES

Generalidades sobre la fitoterapia

Sin lugar a dudas las plantas constituyen un verdadero arsenal químico, del cual sólo se conoce con éxito un tercio, considerando la variedad de especies existentes a nivel mundial y aquellas inexploradas hasta hoy, sin considerar aquellas especies ya extintas (Avello y Cisternas, 2010).

En la actualidad, el retorno hacia el uso de los productos de origen natural en terapéutica, además de ser una tendencia general en la sociedad, se ha visto favorecido por el descubrimiento de serios efectos secundarios en fármacos de síntesis, así como la existencia de un mayor conocimiento químico, farmacológico y clínico de las drogas vegetales y sus productos derivados. Colateralmente, se desarrollan nuevas formas de administración de las drogas vegetales y sus extractos, para las cuales existe un mejor control de calidad sustentado en métodos analíticos de mayor precisión. Por otro lado, los productos fitoterapéuticos se consumen con frecuencia a libre demanda, ya que suelen ser menos peligrosos y por lo tanto más aptos para la automedicación (Cañigual, 2003).

Según la Organización mundial de la salud (OMS), la medicina tradicional y complementaria (MTC) es una herramienta muy importante, sobre todo, en la atención primaria de salud. La OMS reconoce la importancia de las plantas medicinales en el tratamiento y prevención de múltiples enfermedades, como también la relevancia a nivel económico, al ser una fuente de descubrimiento de nuevas drogas que, en algunos casos, tiene un

costo muy inferior a la síntesis de nuevos fármacos. El interés científico sobre las plantas medicinales, investigando su riqueza y variabilidad química, ha sido revalorizado a nivel mundial, considerándose un recurso complementario para curar, donde lo empírico ha quedado atrás dando paso a la evidencia científica (Avello y Cisternas, 2010; Organización Mundial de la Salud, 2013).

Si bien de la definición de Fitoterapia se deduce la utilización de cualquier producto de origen vegetal, independientemente de su potencia farmacológica y su toxicidad, la realidad es que dicha terapia suele emplear productos poco potentes o de potencia intermedia, es decir, con una actividad entre suave y moderada, con márgenes terapéuticos relativamente amplios, que propician tratamientos menos agresivos. Los medicamentos de Fitoterapia o medicamentos a base de plantas, salvo raras excepciones, no son apropiados para situaciones agudas o de emergencia, por lo que tienen poca trascendencia en el medio hospitalario. Son prescritos, principalmente, en afecciones crónicas y, habitualmente, en asistencia primaria de salud (Cañigual y Vila, 2005; García y Solís, 2021). Como cualquier medicamento, a los preparados fitoterapéuticos se les debe garantizar tres aspectos fundamentales: calidad, seguridad y eficacia.

La calidad es un requisito básico ya que constituye la base sobre la cual reposa la seguridad y la eficacia. En el mundo de los medicamentos a base de plantas medicinales, la problemática resulta mucho más compleja que para los medicamentos con principios activos puros. El ingrediente farmacéutico activo (IFA) de un fitomedicamento es un extracto o fracción de este con una composición química compleja, mucho más difícil de caracterizar que un compuesto puro, sea sintético o natural. Por lo general no es posible conocer todos los constituyentes químicos responsables del efecto terapéutico, incluso, con frecuencia este es el resultado de la acción sinérgica de muchos de ellos. Se debe agregar que tales moléculas bioactivas, pueden ser muy susceptibles a variaciones, influenciadas por múltiples factores intrínsecos, como el grado de maduración, o extrínsecos como el clima y el suelo. Los procesos de recolección, tratamiento post cosecha, así

como los de extracción también pueden tener una influencia importante en la calidad.

En relación a la seguridad de los fitomedicamentos, cuidado, que sean naturales no es sinónimo de inocuo. Que un compuesto químico sea perjudicial o tenga una acción terapéutica va a depender de la dosis, vía de administración, susceptibilidad del paciente y, sobre todo, de su uso racional. Aunque muchas de las plantas tienen una historia de uso muy antigua, lo cual habla a favor de su seguridad, no debe descartarse la posible aparición de reacciones adversas, contraindicaciones e incluso de interacciones con otros medicamentos, sean naturales o no. De lo anterior se deriva que la seguridad debe ser avalada por estudios de toxicidad, no solo aguda sino también crónica.

Por otro lado, se encuentra la eficacia, sustentada por la estrecha relación entre el conocimiento de la composición química de la droga vegetal, las investigaciones farmacológicas y los ensayos clínicos.

La estandarización química de los extractos vegetales resulta de gran importancia, ya que se trata de materias primas compuestas por un grupo de metabolitos, algunos activos y otros inertes, los cuales, generalmente, no son conocidos en su totalidad. La estandarización de los medicamentos naturales hace más racional, aceptable y seguro el uso de las plantas medicinales por los médicos, científicos y pacientes (Cañigueral y Vila, 2005; García y Solís, 2021).

Múltiples son las ventajas asociadas al uso de las plantas medicinales. Son efectivas para tratar diversas patologías en cada uno de los sistemas fisiológicos del organismo humano. La combinación de diversos compuestos químicos bioactivos hace al extracto un ingrediente activo de mayor eficacia que algunos de sus metabolitos de forma individual, incluso, pudieran ser mejor asimilados por el organismo y generar menos efectos adversos.

No debe olvidarse que son la opción terapéutica de más fácil acceso para poblaciones de escasos recursos. En ocasiones los tratamientos basados en fitofármacos suelen ser menos costosos que algunos elaborados a base de ingredientes activos sintéticos.

Por todas estas razones, se ha demostrado que la fitoterapia ofrece una opción eficiente no solo en la cura sino también en la prevención de muchas patologías que afectan a la humanidad. No obstante, dicha terapia puede presentar algunas desventajas y limitaciones. No por ser productos naturales significa que son totalmente inocuos, debe estudiarse su utilidad terapéutica, pero también su toxicidad, sobre todo, asociada a la dosis y al tiempo de uso. Debe considerarse, además, que hay metabolitos de interés que se presentan en concentraciones muy bajas en la droga vegetal, por lo que se requieren grandes cantidades de material vegetal. Lo anterior, lejos de resultar económico, incrementa los costos de producción.

Otros aspectos a considerar son: la debida identificación botánica de la especie medicinal para evitar confusiones que pudieran ser riesgosas y establecer cultivos sostenibles para garantizar la explotación racional de la planta medicinal según necesidades, sin ocasionar perjuicios al equilibrio biológico. Adicionalmente, pudieran generarse antagonismos o sinergismos al interactuar con otros medicamentos tanto de origen vegetal como sintético (incompatibilidad terapéutica) (Cañigueral y Vila, 2003; Cañigueral y Vila, 2005; García y Solís, 2021).

Plantas medicinales en el manejo terapéutico del COVID-19

Por todo lo antes expuesto, sin lugar a dudas, la fitoterapia resulta ser una opción complementaria para el tratamiento de diversas afecciones o incluso para prevenir enfermedades.

En relación a las infecciones virales, en la actualidad, existen medicamentos sintéticos que pueden prevenir la replicación del virus a través de diferentes mecanismos. Sin embargo, son ineludibles los efectos adversos tales como resistencia a estos fármacos, citotoxicidad y baja eficacia. Por otra parte, aunque el uso de vacunas específicas y de agentes antivirales son los métodos más efectivos para prevenir y tratar una infección viral, aún continúan las investigaciones en la búsqueda de un protocolo de tratamiento específico y clínicamente demostrado para el COVID-19.

Por esta razón, surge la necesidad de buscar alternativas terapéuticas en los recursos vegetales,

sobre todo, en los que poseen evidencias científicas para afecciones relacionadas al COVID-19. Las plantas son una fuente valiosa de metabolitos de interés medicinal, tales como: alcaloides, carotenoides, flavonoides, lignanos, terpenos, saponinas entre otros, los que se han relacionado con efectos antimicrobianos, inmunoestimulantes, antihipertensivos, antidiabéticos, antioxidantes, hepatoprotectores, cardioprotectores, etc (Sohail *et al.*, 2011).

Algunos autores han planteado la preocupación de que algunas plantas medicinales pudieran aumentar de forma perjudicial la respuesta del sistema inmune, sobre todo, durante las infecciones virales respiratorias agudas. Este fenómeno se denomina "tormenta de citoquinas" y se relaciona con niveles excesivos de citoquinas proinflamatorias y daño tisular extenso (Guo y Thomas, 2017).

Cuando la respuesta inmune protectora se ve afectada, el virus podría propagarse más rápido causando más daño a los tejidos dañados. En COVID-19, las células huésped dañadas promueven una respuesta inflamatoria en los pulmones, mediada en gran parte por macrófagos y granulocitos, lo que provoca una tormenta de citoquinas. En otras palabras, este fenómeno tiene lugar cuando el sistema inmunológico no logra mantener el virus bajo control (Shi *et al.*, 2020).



El COVID-19 puede causar infecciones en el tracto respiratorio superior, presentando síntomas muy similares a una gripe o influenza. En tales casos, plantas de reconocido efecto mucolítico, antiviral, antiinflamatorio, inmunomodulador, inmunoestimulante, mucoprotector, antitusivo, antimicrobiano, expectorante, espasmolítico, broncodilatador y hepatoprotector, podrían ser











herramientas valiosas para el tratamiento de dicha infección viral y su correspondiente sintomatología (Akbas y Akcakaya, 2020).











Tejera *et al.* (2022) determinaron el potencial como inhibidores del virus SARS-CoV-2 de varios compuestos químicos presentes en una bebida "horchata", constituida por 23 plantas. Para el estudio se combinaron métodos cromatográficos y computacionales. Las plantas empleadas para la elaboración de la bebida fueron: *Amaranthus hybridus* (ataco), *Ocimum basilicum* L. (albahaca), *Borago officinalis* L. (borraja), *Aloysia triphylla* (L'Hér.) Britton (cedrón), *Adiantum concinnum* Humb. & Bonpl. ex Wild. (culantrillo), *Equisetum bogotense* Kunth (cola de caballo), *Peperomia inaequalifolia* Ruiz & Pav. (congona), *Cinnamomum* sp. (canela), *Aerva sanguinolenta* L. (Blume). (escancel), *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni (stevia), *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (hierba luisa), *Citrus × aurantium* L. (hoja de naranja), *Plantago major* L. (llantén), *Malva* sp. (malva esencia), *Pelargonium odoratissimum* (L.) L'Hér. (malva olorosa), *Mentha × piperita* L. (menta), *Matricaria chamomilla* L. (manzanilla), *Althaea officinalis* L. (malva blanca), *Origanum vulgare* L. (orégano dulce), *Fuchsia loxensis* Kunth (pena – pena), *Pimpinella aromatica* M. Bieb. (pimpinela), *Melissa officinalis* L. (toronjil), *Viola odorata* L. (violeta). Los resultados indicaron el potencial de dicha horchata ecuatoriana como punto de partida para el desarrollo de nuevos inhibidores de las enzimas del SARS-CoV-2 (M^{pro} y PL^{pro}), sugiriendo, además, un posible efecto antiinflamatorio y antioxidante de varios de los compuestos químicos presentes.

En la tabla 1 se resumen algunas de las plantas que pudieran ser empleadas en el abordaje terapéutico del COVID-19.

Tabla 1. Plantas de interés en el abordaje terapéutico del Covid-19.

Imagen de la planta	Nombre científico (droga) (Referencia)	Nombre común	Composición química de interés	Efectos biológicos
	<i>Allium cepa</i> (bulbos) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Cebolla	Quercetina, antocianinas y tiosulfonatos	Antiviral Inmunomodulador
	<i>Allium sativum</i> (bulbos) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Ajo	Compuestos azufrados, enzimas (aliinasa) y los compuestos producidos a partir de aliina (alicina)	Antimicrobiano

	<i>Alpinia officinarum</i> (rizoma) (Akbas y Akcakaya, 2020)	Galanga	Diarilheptanoides	Antiinflamatorio Inmunomodulador
	<i>Artemisia annua</i> (hojas, tallos e inflorescencias) (Akbas y Akcakaya, 2020)	Ajenjo dulce, ajenjo chino	Lactona sesquiterpénica (artemisina)	Antiviral Inmunomodulador Antimalárico
	<i>Astragalus membranaceus</i> (raíz) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Astrágalo	Saponinas (astragalósidos)	Antiinflamatorio Inmunomodulador Antiviral
	<i>Azadirachta indica</i> (hojas) (Manzano-Santana <i>et al.</i> , 2021)	Neem	Flavonoides	Antiviral Antifúngico Antibacteriano
	<i>Camellia sinensis</i> (hojas) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Té verde	Teaflavinas, catequinas	Antiinflamatorio Prebiótico Antiviral (<i>In silico</i>)
	<i>Cinnamon sp</i> (corteza) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Canela	Ácido cinámico Cinamaldehído	Antimicrobiano Antiinflamatorio Antiviral (<i>In silico</i>)
	<i>Citrus sinensis</i> (fruto) (Ha <i>et al.</i> , 2012; Bellavite y Donzelli, 2020)	Naranja dulce	Narirutina Hesperidina	Antiinflamatorio Antiviral (<i>In silico</i>)
	<i>Coriandrum sativum</i> (hojas) (Sampangi-Ramaiah <i>et al.</i> , 2020)	Cilantro	Coriandrin	Antiviral (<i>In silico</i>)
	<i>Curcuma longa</i> (rizoma) (Manzano-Santana <i>et al.</i> , 2021)	Cúrcuma	Curcumina	Antiviral
	<i>Echinacea purpurea</i> (raíces y las sumidades floridas) (Akbas y Akcakaya, 2020)	Equinacea	Alquilamidas, derivados del ácido caféico y polisacáridos	Inmunomodulador
	<i>Eucalyptus spp</i> (hojas) (Abbass, 2020)	Eucalipto	Aceite esencial, 1,8-cineol, jensenone	Antimicrobiano Antiinflamatorio Antiviral (<i>In silico</i>)
	<i>Glycyrrhiza glabra</i> (raíz y rizomas) (Akbas y Akcakaya, 2020)	Glicirrizo, licorice	Saponinas (glicirrizina), flavonoides (liquiritina, liquiritigenina)	Antiviral Antiinflamatorio Inmunomodulador Mucoprotectivo Antitussivo
	<i>Hedera helix</i> (hojas) (Akbas y Akcakaya, 2020)	Hiedra	Saponinas (α -hederina, hederacósido C)	Espasmolítico Broncodilatador Antibacteriano Expectorante
	<i>Hypericum perforatum</i> (partes aéreas) (Masiello <i>et al.</i> , 2020)	Hierba de San Juan	Hyperforina	Antiinflamatorio
	<i>Moringa oleifera</i> (hojas) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Moringa	Fenoles (flavonoides, taninos), isotiocianatos, saponinas	Antiinflamatorio Antiviral (<i>In silico</i>)
	<i>Ocimum tenuiflorum/sanctum</i> (partes aéreas) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Albahaca morada	Eugenol, polifenoles y terpenoides	Antiinflamatorio Antiviral
	<i>Morus alba</i> (fruto, hojas y raíces) (Manzano-Santana <i>et al.</i> , 2021; Yang <i>et al.</i> , 2020)	Mora, morera	Alcaloides, antocianinas, benzofuranos y estilbenos.	Antibacteriano Antifúngico Inmunomodulador Antiviral (hepatitis B y C)

	<i>Pelargonium sidoides</i> (rizomas y tubérculos) (Akbas y Akcakaya, 2020)	Geranio	Cumarinas (umckalina) y compuestos polifenólicos	Inmunoestimulante Antimicrobiano Antiviral Expectorante Mucolítico
	<i>Phyllanthus emblica</i> (fruto) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Grosellero de la India	Phyllaemblicina-B, phyllaemblinol, Phyllaemblicina G7	Antiinflamatorio Antiviral
	<i>Piper longum</i> (raíz) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Pimienta larga	Piperlongumina Piperolactama A	Antiinflamatorio Antiviral
	<i>Salvia rosmarinus</i> (partes aéreas) (Manzano-Santana <i>et al.</i> , 2021)	Romero	Flavonoides y ácidos triterpénicos	Antiinflamatorio Antiviral
	<i>Sambucus nigra</i> (flores y frutos) (Akbas y Akcakaya, 2020)	Sáuco negro o común	Quercetina, kaempferol, isorhamnentina	Antiviral Inmunomodulador
	<i>Scutellaria baicalensis</i> (raíz) (Son <i>et al.</i> , 2020)	Escutellaria baikal	Flavonoides (baicalina, baicaleina, wogonina, scutellareina)	Antiinflamatorio Antiviral
	<i>Silybum marianum</i> (semillas) (Akbas y Akcakaya, 2020)	Cardo mariano	Flavolignanos (silibinina, isosilibinina, silicristina, silidianina)	Hepatoprotector y Antiinflamatorio
	<i>Tinospora cordifolia</i> (tallo) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Guduchi	Alcaloides, glicósidos, esteroides y lactonas diterpénicas	Antiinflamatorio Antiviral
	<i>Withania somnifera</i> (raíz) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Bufero o ginseng indio	Withanona	Antiviral Inmunomodulador
	<i>Zingiber officinale</i> (rizoma) (Sapra <i>et al.</i> , 2021)	Jenjibre	Aceite esencial, 6-gingerol, 6-shogaol	Antimicrobiano Antiinflamatorio Antiviral

Metabolitos secundarios y su potencial frente a SARS-CoV-2

Las plantas producen una gran variedad de compuestos orgánicos que pueden provocar disímiles efectos biológicos en los seres humanos. Aquellos compuestos que no resultan imprescindibles para la vida del vegetal y que cumplen diversas funciones, se conocen como metabolitos secundarios o productos naturales. Estos metabolitos presentan una gran diversidad estructural y pueden ser agrupados, entre otros, atendiendo a su origen biosintético. Muchos de ellos han jugado un importante papel en la obtención de sustancias empleadas hoy en día en la producción de medicamentos y otros, como la morfina, se siguen usando en la terapéutica actual tal y como son producidas por las especies vegetales.

Más de 60 productos naturales, que incluyen terpenoides, taninos y flavonoides, poseen actividad inhibitoria frente a enzimas fundamentales (3CL^{pro}

o PL^{pro}) para la replicación del SARS-CoV. Los valores de IC₅₀ observados en diferentes estudios, donde se evaluó la actividad inhibitoria frente a 3CL^{pro} o PL^{pro}, oscilaron entre 0,8 y 280 μM; y constituyen una evidencia del potencial de algunos constituyentes de plantas como antivirales. Dada la similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, es posible que estos productos naturales u otros provoquen una acción similar frente a SARS-CoV-2 (Boozari y Hosseinzadeh, 2021).

Diversos estudios *in silico*, *in vivo* e *in vitro* han sugerido el potencial de algunos metabolitos secundarios en el tratamiento de COVID-19. Aunque no existen suficientes estudios clínicos que avalen el uso de las plantas medicinales frente a esta enfermedad, se ha demostrado que algunos de sus constituyentes podrían ser los responsables de su empleo en la práctica clínica. La medicina tradicional ha sido ampliamente usada en China en la actual pandemia, de forma combinada con la medicina convencional (Ren *et al.*, 2020). Sin

embargo, los estudios clínicos desarrollados no parecen cumplir todos los requisitos necesarios para concluir de forma acertada sobre el potencial de las plantas medicinales

Varios grupos de investigación han evidenciado que algunos metabolitos secundarios podrían actuar de forma positiva en el tratamiento de COVID-19. La evidencia preclínica sugiere diversas maneras que incluyen: la inhibición de la invasión y replicación del virus al interactuar con proteínas claves como ACE2, TMPRSS2, 3CL^{pro}, PL^{pro} y RdRp; regulación de la respuesta inmune e inflamatoria al interactuar con citocinas inflamatorias como IL-1, TNF- e IL-8, y quimiocinas como CCL5, CCL2 e IP-10; protección contra el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) al interactuar con IL-6, PCR, dímero D y procalcitonina (Ren *et al.*, 2020).

Diversos tipos de fenoles, alcaloides y terpenoides, fundamentalmente, han sido identificados como posibles compuestos de interés en el tratamiento de COVID-19. En la tabla 2 se

incluyen ejemplos de metabolitos secundarios que han mostrado efectos antivirales, *in vitro* o *in vivo*, frente a coronavirus.

Algunos compuestos incluidos en la tabla 2, son constituyentes de plantas medicinales o alimenticias de uso frecuente en diversas partes del mundo. Los flavonoides del té verde (*Camelia sinensis*) y de los frutos de especies del género *Citrus*, las saponinas triterpénicas de diferentes productos elaborados con extracto de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) o algunos flavonoides presentes en productos derivados de soja (*Glycine max*), contienen metabolitos secundarios cuyo potencial frente a coronavirus ha sido demostrado. Algunos compuestos como los flavonoides quercetina, miricetina y kaempferol, se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal y podrían contribuir al potencial de los vegetales que los contienen. Sin embargo, estos estudios *in vitro* o *in vivo* no garantizan su eficacia, ya que su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico puede limitar o incluso impedir la actividad biológica.

Tabla 2. Plantas de interés en el abordaje terapéutico del Covid-19.

Clasificación	Compuesto (nombre común)	Actividad	Fuente vegetal	Bibliografía
Alcaloide	Tetrandrina, fungchinolina, cepharanthina	Suprimen la replicación de HCoV-OC43 en cultivos de tejidos e inhiben la expresión de las proteínas virales S y N.	<i>Stephenia tetrandra</i> S Moore	Kim <i>et al.</i> , 2019
Alcaloide	Cepharanthina	Inhibe la entrada y replicación de SARS-CoV-2 y virus homólogos.	<i>Stephania cepharantha</i> H	Rogosnitzky <i>et al.</i> , 2020
Alcaloide	Berbamina	Previene la entrada de varios coronavirus a la célula (SARS-CoV-2 y MERS-CoV)	<i>Berberis spp</i>	Huang <i>et al.</i> , 2020
Saponina triterpénica	Glycyrrhizina	Reduce la severidad de la infección por diferentes mecanismos	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Bailly y Vergoten, 2020; Laws <i>et al.</i> , 2020; Murck, 2020
Saponina triterpénica	Saikosaponina B2	Interfiere en la replicación, absorción y penetración de HCoV-229E <i>in vitro</i>	<i>Bupleurum spp.</i> , <i>Heteromorpha spp.</i> y <i>Scrophularia scorodonia</i>	Cheng <i>et al.</i> , 2006
Flavonoide	Baicalina Baicaleina	Inhiben la enzima SARS-CoV-2 CL ^{pro} <i>in vitro</i> . Inhiben la replicación de SARS-CoV-2 <i>in vivo</i> .	<i>Scutellaria baicalensis</i>	Su <i>et al.</i> , 2020

Flavonoide (Chalconas)	4-hidroxicircina, 4-hidroxiisolonchocarpina 4'-O-metilbavachalcona Brousochalcona A, Brousochalcona B, Helichrisetina Isobavachalcona Xanthoangelol, Xanthoangelol B, Xanthoangelol D-F	Actividad antiviral frente a enzimas de SARS-CoV and MERS-CoV <i>in vitro</i> .	<i>Angelica keiskei</i> <i>Broussonetia papyrifera</i> <i>Cullen corylifolia</i> <i>Broussonetia papyrifera</i> <i>Angelica keiskei</i> <i>Cullen corylifolia</i>	Park <i>et al.</i> , 2016; <i>et al.</i> , 2017; Jo <i>et al.</i> , 2019
Flavonoide (Flavanos)	30-(3-metilbut2-enil)-30,4,7-trihidroxi flavano Brousoflavono A Kazinol A y B.	Actividad antiviral frente a enzimas de SARS-CoV and MERS-CoV <i>in vitro</i> .	<i>Broussonetia papyrifera</i>	Park <i>et al.</i> , 2017
Flavonoide (Flavanol)	Epigalocatequina gallato Galocatequina galato	Actividad antiviral frente a SARS 3CL ^{pro}	<i>Camellia sinensis</i>	Nguyen <i>et al.</i> , 2012; Jo <i>et al.</i> , 2020
Flavonoide (Flavanona)	Bavachinina	Actividad frente a SARS PL ^{pro}	<i>Cullen corylifolia</i>	Kim <i>et al.</i> , 2014
Flavonoide (Flavanona)	Hesperetina	Actividad antiviral frente a SARS 3CL ^{pro}	<i>Isatis tinctoria</i> <i>Citrus spp</i>	Jo <i>et al.</i> , 2019
Flavonoide (Flavona)	Amentoflavona Apigenina Luteolina Pectolinarina Rhoifolina	Actividad antiviral frente a SARS 3CL ^{pro}	<i>Torreya nucifera</i>	Nguyen <i>et al.</i> , 2012; Jo <i>et al.</i> , 2020
Flavonoide (Flavanol)	Tomentina A-E	Actividad antiviral frente a SARS PL ^{pro}	<i>Paulownia tomentosa</i>	Cho <i>et al.</i> , 2013
Flavonoides (Flavanol)	Quercetina, Kaempferol	Actividad antiviral frente a enzimas de SARS-CoV and MERS-CoV <i>in vitro</i> .	Amplia distribución en plantas	Nguyen <i>et al.</i> , 2012; Jo <i>et al.</i> , 2020
Flavonoides (Flavanol)	Miricetina	Actividad antiviral frente a SARS 3CL ^{pro} Actividad frente a helicasa SARS-CoV <i>in vitro</i>	Amplia distribución en plantas	Keum y Jeong, 2012; Yu <i>et al.</i> , 2012.
Flavonoides (Flavanol)	Papiriflavonol A	Actividad antiviral frente a enzimas de SARS-CoV and MERS-CoV <i>in vitro</i> .	<i>Broussonetia papyrifera</i>	Park <i>et al.</i> , 2017
Flavonoides (Flavanol)	Scutellareina	Actividad frente a helicasa SARS-CoV <i>in vitro</i> .	<i>Scutellaria baicalensis</i>	Yu <i>et al.</i> , 2012
Flavonoides (Flavanol)	Herbacetina	Actividad antiviral frente a SARS 3CL ^{pro} y MERS 3CL ^{pro} .	<i>Ephedra sinica</i> Stapf <i>Sedum roseum</i>	Nguyen <i>et al.</i> , 2012; Jo <i>et al.</i> , 2019; Jo <i>et al.</i> , 2020
Flavonoides (Isoflavona)	Daidzeina Puerarina	Actividad antiviral frente a SARS 3CL ^{pro}	<i>Glycine max</i> <i>Pueraria lobata</i>	Jo <i>et al.</i> , 2020
Flavonoides (Isoflavona)	Corylifol A Neobavaisoflavona	Actividad antiviral frente a SARS PL ^{pro}	<i>Cullen corylifolia</i>	Kim <i>et al.</i> , 2014
Flavonoides (Procianidinas)	Procianidina A2 y B1	Actividad antiviral frente a SARS 3CL ^{pro}	<i>Cinnamomum cassia</i>	Zhuang <i>et al.</i> , 2009

CONCLUSIONES

Las plantas medicinales constituyen una alternativa para el tratamiento de los pacientes con COVID-19, ya que pueden contribuir a

mejorar su estado de salud. Varios metabolitos secundarios, presentes en plantas, se involucran en diferentes mecanismos que inhiben a coronavirus, demostrando un posible potencial para combatirlos.

El desarrollo de estudios multidisciplinares relacionados con plantas medicinales, en particular estudios clínicos, podrían contribuir a un mayor uso de los productos de origen vegetal para el tratamiento de COVID-19.

REFERENCIAS

- Abbass, H. S. (2020). Eucalyptus essential oil; an off-label use to protect the world from covid-19 pandemic: review-based hypotheses. *Universal J Pharm Res*, 5(4), 57-60. DOI: 10.22270/ujpr.v5i4.440.
- Akbas, M. N. y Akcakaya, A. (2020). COVID-19 and Phytotherapy. *Bezmialem Science*, 8(4), 428-438. DOI: 10.14235/bas.galenos.2020.4962
- Ali, I. y Alharbi, O. M. L. (2020). COVID-19: Disease, management, treatment, and social impact. *Sci Total Environ*, 728:138861. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138861.
- Alonso, M. J. y Brizuela L. A. (2021). Indicación farmacéutica en gripe y resfriado en el contexto del COVID-19. *Pharmaceutical Care España*, 23(1), 40-72. <https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/629>
- Álvarez, A. C. (2020). La Historia del COVID 19 en tiempos del Coronavirus. Un ensayo inconcluso. 11. <https://fh.mdp.edu.ar/revistas/index.php/pasadoabierto>
- Avello, M. y Cisternas I. (2010). Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Rev Med Chile*; 138: 1288-1293
- Bailly, C. y Vergoten, G. (2020). Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? *Pharmacology & therapeutics*, 214, 107618. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107618.
- Bellavite, P. y Donzelli, A. (2020). Hesperidin and SARS-CoV-2: new light on the healthy function of citrus fruits. *Antioxidants*, 9(8), 742. DOI: 10.3390/antiox9080742.
- Boozari, M. y Hosseinzadeh, H. (2021). Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies. *Phytotherapy Research*, 35(2), 864-876. DOI: 10.1002/ptr.6873.
- Cañigueral, S, Vila y R. (2003). La Fitoterapia racional. En: Vanaclocha B, Cañigueral S (Eds.) *Fitoterapia: Vademécum de prescripción*. 4ª Ed. Barcelona: Editorial Masson:15-27.
- Cañigueral, S. y Vila, R. (2005). La Fitoterapia como herramienta terapéutica. *Ginecología y Obstetricia Clínica*, 6(1):43-51.
- Cheng, P. W., Ng, L. T., Chiang, L. C. y Lin, C. C. (2006). Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(7), 612-616. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04415.x.
- Cho, J. K., Curtis-Long, M. J., Lee, K. H., Kim, D. W., Ryu, H. W., Yuk, H. J. y Park, K. H. (2013). Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(11), 3051-3057. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.027.
- Collective, K. (2021). Experiencing Covid-19 in the Ecuadorian Amazon rainforest. *Interactions*, 28(2), 10-13.
- García, E. C. y Solís, I. M. (Eds.). (2021). *Manual de fitoterapia*. Elsevier Health Sciences.
- Garrido, I, Liberal, R. y Macedo, G. (2020). Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther*, 52, 267-75. DOI: 10.1111/apt.15813.
- Ge, X. Y., Li, J. L., Yang, X. L., Chmura, A. A., Zhu, G., Epstein, J. H, Mazet, J.K., Ben, H., Wei, Z., Cheng, P., Yu-I, Z., Chu-Ming, L., Bing, T., Ning, W., Yan, Z., Gary, C. Shu-Yo, Z., Lin-Fa, W., Daszak, P. y Shi, Z. L. (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503(7477), 535-538. <https://doi.org/10.1038/nature12711>

- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Shan, C., Lei, D.S., Hui, B., Du, L., Li, G., Zeng, K., Yuen, R., Chen, C., Tang, T., Wang, P., Xiang, S., Li, J., Liang, Y., Peng, L., wei, Y., Liu, Y., Hu, P., Peng, J., Wang, J., Chen, G., Li, Z., Zheng, S., Qiu, J., Luo, C., Ye, S. y Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720. DOI: 10.1007/s11606-020-05762-w.
- Guo, X. J., Thomas, P. G. (2017). New fronts emerge in the influenza cytokine storm. *Semin Immunopathol*, 39, 541-50. DOI: 10.1007/s00281-017-0636-y.
- Ha, S. K., Park, H. Y., Eom, H., Kim, Y., y Choi, I. (2012). Narirutin fraction from citrus peels attenuates LPS-stimulated inflammatory response through inhibition of NF- κ B and MAPKs activation. *Food and chemical toxicology*, 50(10), 3498-3504. DOI: 10.1016/j.fct.2012.07.007.
- Hu, B., Zeng, L. P., Yang, X. L., Ge, X. Y., Zhang, W., Li, B., Jia-Zheng X., Xu-Rui S., Yun-Zhi Z., Ning W., Dong-Sheng L., Xiao-Shuang Z., Mei-Niang W., Daszak, P., Lin-Fa W., Jie C. y Shi, Z. L. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS pathogens*, 13(11), e1006698. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006698.
- Huang, L., Li, H., Yuen, T. T. T., Ye, Z., Fu, Q., Sun, W., Xu, Q., Yang, Y., Fuk-Woo, J., Zhang, G., Chu, H., Qi, W., Yue, J. y Yue, J. (2020). Berbamine inhibits the infection of SARS-CoV-2 and flaviviruses by compromising TPRMLs-mediated endolysosomal trafficking of viral receptors (LDLR). *Emerg Microbes Infect.*,10(1), 1257-1271. DOI: 10.1080/22221751.2021.1941276
- Hussain, A., Kaler, J., Tabrez, E., Tabrez, S. y Tabrez, S. S. (2020). Novel COVID-19: A comprehensive review of transmission, manifestation, and pathogenesis. *Cureus*, 12:e8184. DOI: 10.7759/cureus.8184
- Jo, S., Kim, H., Kim, S., Shin, D. H. y Kim, M. S. (2019). Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Chemical biology & drug design*, 94(6), 2023-2030. DOI: 10.1111/cbdd.13604.
- Jo, S., Kim, S., Shin, D. H. y Kim, M. S. (2020). Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35(1), 145-151. DOI: 10.1080/14756366.2019.1690480.
- Keum, Y. S. y Jeong, Y. J. (2012). Development of chemical inhibitors of the SARS coronavirus: viral helicase as a potential target. *Biochemical pharmacology*, 84(10), 1351-1358. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.08.012.
- Kim, D. E., Min, J. S., Jang, M. S., Lee, J. Y., Shin, Y. S., Park, C. M., Song, J., Kim, H., Kim, S., Young-Hee, J. y Kwon, S. (2019). Natural bis-benzylisoquinoline alkaloids-tetrandrine, fangchinoline, and cepharanthine, inhibit human coronavirus OC43 infection of MRC-5 human lung cells. *Biomolecules*, 9(11), 696. DOI: 10.3390/biom9110696.
- Kim, D. W., Seo, K. H., Curtis-Long, M. J., Oh, K. Y., Oh, J. W., Cho, J. K., Lee, K. y Park, K. H. (2014). Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 29(1), 59-63. DOI: 10.3109/14756366.2012.753591.
- Laws, M.; Surani, Y.M.; Hasan, M.M.; Chen, Y.; Jin, P.; AlAdhami, T.; Chowdhury, M.; Imran, A.; Psaltis, I.; Jamshidi, S., Nahar, K. y Rahman, K. Current Trends and Future Approaches in Small-Molecule Therapeutics for COVID-19. *Curr. Med. Chem.* 2020, 27, 1-19. DOI: 10.2174/0929867327666200721161840.
- Liu, X., Zhang, M., He, L. y Li, Y. (2012). Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004882.pub3>.
- Manzano-Santana, P. I., Tivillin, J. P. P., Chóez-Guaranda, I. A., Lucas, A. D. B. y Katherine, A. (2021). Potential bioactive compounds of medicinal plants against new Coronavirus (SARS-CoV-2): A review. *Bionatura. Latin American Journal of Biotechnology and Life Sciences*. 6 (1), 1653-1658. DOI: 10.21931/RB/2021.06.01.30.
- Masiello, P., Novelli, M., Beffy, P. y Menegazzi, M.

- (2020). Can Hypericum perforatum (SJW) prevent cytokine storm in COVID-19 patients? *Phytotherapy Research*. 1-3, DOI: 10.1002/ptr.6764. DOI: 10.1002/ptr.6764.
- Mason, R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*, 55:2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020.
- Murck, H. (2020). Symptomatic protective action of glycyrrhizin (licorice) in COVID-19 infection? *Frontiers in immunology*, 11, 1239. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01239
- Nguyen, T. T. H., Woo, H. J., Kang, H. K., Nguyen, V. D., Kim, Y. M., Kim, D. W., Ahn, S., Xia, Y., y Kim, D. (2012). Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*, *Biotechnology letters*, 34(5), 831-838. DOI: 10.1007/s10529-011-0845-8.
- Organización Mundial de la Salud. (2013). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95008>
- Osorio, M. J. A., y Rodicio, L. A. B. (2021). Indicación farmacéutica en gripe y resfriado en el contexto del COVID-19. *Pharmaceutical Care España*, 23(1), 40-72. Recuperado a partir de <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/629>.
- Pareja, A. y Luque, J. C. (2020). Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(2). DOI: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.13>.
- Park, J. Y., Ko, J. A., Kim, D. W., Kim, Y. M., Kwon, H. J., Jeong, H. J., Cha, Y., Ki, P., Woo, L. y Ryu, Y. B. (2016). Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31(1), 23-30. DOI: 10.3109/14756366.2014.1003215
- Park, J. Y., Yuk, H. J., Ryu, H. W., Lim, S. H., Kim, K. S., Park, K. H., Young, B. R. y Lee, W. S. (2017). Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 32(1), 504-512. DOI: 10.1080/14756366.2016.1265519
- Ren, J. L., Zhang, A. H. y Wang, X. J. (2020). Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res*, 155:104743. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104743
- Rogosnitzky, M., Okediji, P. y Koman, I. (2020). Cepharanthine: A review of the antiviral potential of a Japanese-approved alopecia drug in COVID-19. *Pharmacological Reports*, 1-8. DOI: 10.1007/s43440-020-00132-z
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C. y Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England journal of medicine*, 382(10), 970-971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468
- Sampangi-Ramaiah, M. H., Vishwakarma, R. y Shanker, R. U. (2020). Molecular docking analysis of selected natural products from plants for inhibition of SARS-CoV-2 main protease. *Curr. Sci*, 118(7), 1087-1092.
- Sapra, L., Bhardwaj, A., Azam, Z., Madhry, D., Verma, B., Rathore, S. y Srivastava, R. K. (2021). Phytotherapy for treatment of cytokine storm in COVID-19. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 26(5), 51-75. DOI: 10.52586/4924
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Pianceti, M., Ippolito, G. y Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*, 27(5), 1451-1454.
- Singh, T. U., Parida, S., Lingaraju, M. C., Kesavan, M., Kumar, D. y Singh, R. K. (2020). Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacological Reports*; 72, 1479-1508.
- Sohail, M. N., Rasul, F., Karim, A., Kanwal, U. y Attitalla, I. H. (2011). Plant as a source of natural antiviral agents. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 6(12), 1125-1152.

- Sohail, M. I., Siddiqui, A., Erum, N. y Kamran, M. (2021). Phytomedicine and the COVID-19 pandemic. *Phytomedicine*, 693-708. DOI: 10.1016/B978-0-12-824109-7.00005-4
- Song, J. W., Long, J. Y., Xie, L., Zhang, L. L., Xie, Q. X., Chen, H. J. y Li, X. F. (2020). Applications, phytochemistry, pharmacological effects, pharmacokinetics, toxicity of *Scutellaria baicalensis* Georgi. and its probably potential therapeutic effects on COVID-19: a review. *Chinese Medicine*, 15(1), 1-26.
- Su, H., Yao, S., Zhao, W., Li, M., Liu, J., Shang, W., Hang, X., Changjiang, K., Kungian, Y., Hong, L., Jingshan, S., Wei, T., Zhang, Z., Jianping, Z., Hualliang, J., Fang, B., Yan, W. y Xu, Y. (2020). Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease *in vitro*. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.038687>
- Tejera, E., Pérez-Castillo, Y., Toscano, G., Noboa, A. L., Ochoa-Herrera, V., Giampieri, F. y Álvarez-Suarez, J. M. (2022). Computational modeling predicts potential effects of the herbal infusion “horchata” against COVID-19. *Food chemistry*, 366, 130589. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.130589
- Wu, Z. y McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*, 323, 1239.
- Yang, L., Wu, Z., Ren, X., Yang, F., He, G., Zhang, J., Dong, J., Sun, L., Zhu, Y., Du, J., Zhang, S. y Jin, Q. (2013). Novel SARS-like betacoronaviruses in bats, China, 2011. *Emerging infectious diseases*, 19(6), 989.
- Yang, Y., Islam, M. S., Wang, J., Li, Y., y Chen, X. (2020). Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1708.
- Yu, M. S., Lee, J., Lee, J. M., Kim, Y., Chin, Y. W., Jee, J. G., Jum-Goo, J., Young-Sam, K. y Jeong, Y. J. (2012). Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(12), 4049-4054.
- Zaim, S, Chong, J. H., Sankaranarayanan, V. y Harky, A. (2020). COVID-19 and multi-organ response. *Current Problems in Cardiology*, 45, 100618.
- Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Hao-Rui, S., Yan, Z., Be, L., Chao-Lin, H., Hui-Dong, Ch., Jing, Ch. Yun, L., Hua, G., Ren-Di, J., Mei-Qin, L., Ying, Ch., Xu-Rui, S., Xi, W., Xiao-Shuang, Z....y Zheng-Li, S.. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.*, 579, 270–273.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, Gao, G. F., Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*, 382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Zhuang, M., Jiang, H., Suzuki, Y., Li, X., Xiao, P., Tanaka, T., Hong, L., Baofen, Y., Hiroki, S., Zhang, L., Qin, CH., Sagamura, K., y Hattori, T. (2009). Procyanidins and butanol extract of Cinnamomi Cortex inhibit SARS-CoV infection. *Antiviral Res* 82:73–81.