

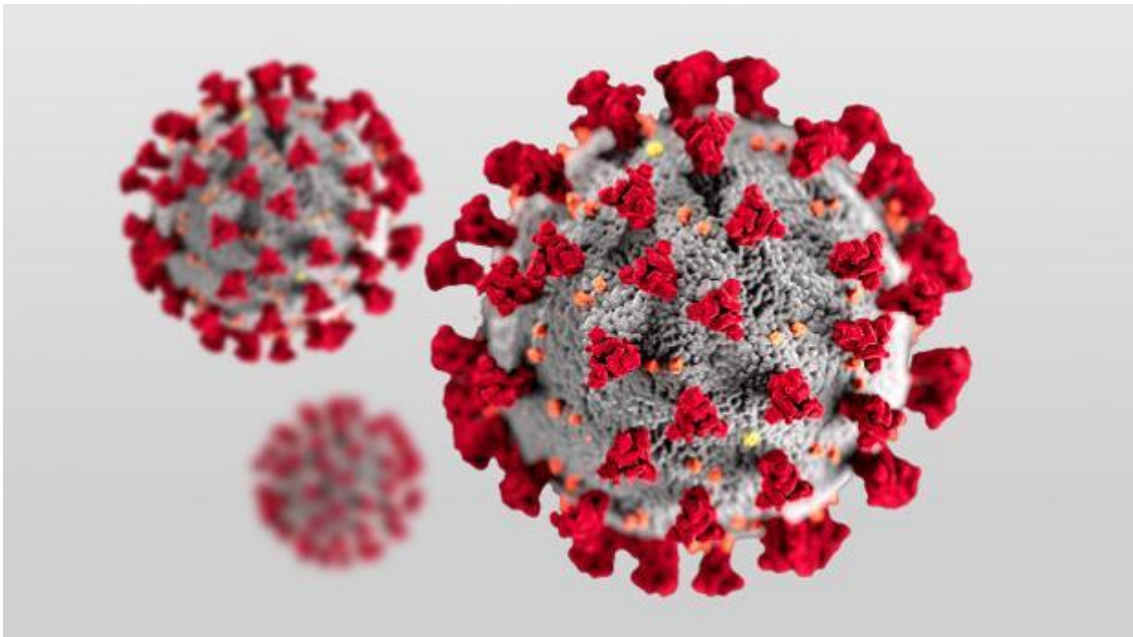


UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

FITOTERAPIA EN PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. APLICACIÓN COVID-19.



Autora: Ana Isabel Gálvez Rodríguez

Tutora: Ana María Quílez Guerrero



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo de Fin de Grado (TFG)

Revisión bibliográfica

Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

Fitoterapia en prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas. Aplicación COVID-19.

Autora: Ana Isabel Gálvez Rodríguez

Tutora: Ana María Quílez Guerrero

Departamento de Farmacología

Sevilla, Julio 2021

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades infecciosas son una de las principales causas de muerte en el mundo, especialmente en los países menos desarrollados donde las medidas higiénicas son más precarias. Dentro de los agentes responsables de estas enfermedades se encuentran los virus, y un ejemplo de ello es el SARS-CoV-2, el virus que ha provocado la actual pandemia en la que vivimos. Pertenece a la familia *Coronaviridae* y provoca una enfermedad (COVID-19) con síntomas muy diversos que afectan principalmente al sistema respiratorio y cardiovascular y que puede llegar a ser mortal. Al ser una patología nunca antes vista, no existe tratamiento y es por ello que la investigación mundial está enfocada a día de hoy en buscar una cura para la COVID-19. **Objetivos:** Realizar una revisión de las evidencias científicas del uso de plantas medicinales en determinadas infecciones virales, así como identificar las especies que se están utilizando frente a la COVID-19 y su potencial como futuro tratamiento antiviral. **Metodología:** Se han revisado bases de datos, libros científicos, monografías y recursos online de organismos sanitarios mundiales. **Resultados:** De toda la información publicada, las especies seleccionadas para este trabajo (debido a que son las que mayor evidencia poseen) son *Melissa officinalis* L. frente al Virus del Herpes Simple, *Sambucus nigra* L. para el Virus de la Influenza y *Bupleurum* spp. en el caso del Virus de la Hepatitis C. En cuanto al SARS-CoV-2, las especies más prometedoras son *Withania somnifera* (L.) Dunal., *Curcuma longa* L., *Artemisia annua* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Echinacea* spp. y *Silybum marianum* (L.) Gaertn. **Conclusiones:** Las especies presentadas cuentan con un perfil farmacológico conocido y seguro y con un gran potencial como tratamiento antiviral, por lo que es necesario la realización de más estudios preclínicos y clínicos que validen su uso.

Palabras clave:

Plantas medicinales, virus, COVID-19, actividad antiviral.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Concepto de enfermedad infecciosa	1
1.2. Infecciones víricas: características de los virus	1
1.2.1. Componentes del virión	1
1.2.2. Ciclo de replicación.....	2
1.3. Familia Coronaviridae	3
1.3.1. Estructura de los coronavirus.....	4
1.4. SARS-CoV-2	4
1.4.1. Origen y epidemiología.....	4
1.4.2. Transmisión	5
1.4.3. Patología	6
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
4.1. Plantas medicinales útiles frente al Herpes Simple	8
4.2. Plantas medicinales útiles frente al Virus Influenza	10
4.3. Plantas medicinales útiles frente al Virus de la Hepatitis C	13
4.4. Plantas medicinales útiles frente a la COVID-19	15
4.5. Tabla resumen de las plantas usadas para la COVID-19	33
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de enfermedad infecciosa

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades infecciosas son aquellas que están causadas por microorganismos patógenos como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos, y que pueden transmitirse, directa o indirectamente, de una persona a otra.

Estas enfermedades suponen, desde hace siglos, una amenaza para la salud pública y la economía mundial. En las últimas décadas, han surgido alrededor de unas 30 nuevas infecciones, de las cuales la mayoría son zoonosis, es decir, enfermedades infecciosas en los animales que pueden ser transmitidas al hombre. Dicho aumento de agentes infecciosos está influido por factores como el cambio climático, la resistencia a fármacos e insecticidas o los cambios demográficos (sobre todo el aumento de la movilidad y las migraciones), entre otros (Cerdeira et al., 2008; Nii-Trebi, 2017).

Todo esto constituye un reto para la sociedad actual, la cual se encuentra en una continua búsqueda de remedio para estas enfermedades, entre los que encontramos vacunas, fármacos sintéticos y medicamentos de origen natural procedentes principalmente de especies vegetales medicinales u organismos marinos.

1.2. Infecciones víricas: características de los virus

Los virus son entidades biológicas de muy pequeño tamaño que en su forma más elemental están formados únicamente por un segmento de ácido nucleico protegido por una cubierta proteica. La unidad anatómica y funcional es el virión, una estructura inerte que carece de estructuras biosintéticas, lo que significa que los virus no pueden multiplicarse por sí mismos pero poseen un material genético que contiene información necesaria para que puedan replicarse gracias a los componentes metabólicos de las células que invaden, haciéndolos parásitos obligados. A pesar de esto, cabe destacar que no todos los virus son patógenos.

1.2.1. Componentes del virión

Material genético

Puede ser ARN o ADN, pero nunca ambos tipos a la vez. Al mismo tiempo puede ser de una o dos hebras, lineal, circular o fragmentado. Porta toda la información necesaria para la codificación y la replicación de las proteínas del virus.

Cápside

Se trata de una cubierta proteica que contiene el material genético, formada por unas subunidades estructurales o protómeros, que pueden ser de un solo tipo o de distinto tipo, asociadas de una forma específica. Su función es proteger al genoma frente a agentes que puedan dañarlo y también intervienen en la unión a receptores y tienen capacidad antigénica, provocando una respuesta inmunitaria en el hospedador.

El conjunto formado por el material genético y la cápside forma el denominado nucleocápside, en el que también se pueden albergar determinadas enzimas específicas del virus que intervienen en la infección y la replicación.

Envoltura

Consiste en una bicapa lipídica con proteínas asociadas que rodea al nucleocápside. Generalmente procede de la propia célula hospedadora por gemación en las membranas celulares, pero también incorporan proteínas codificadas por los genes virales que pueden formar espículas que van a actuar en el proceso de reconocimiento de la célula a infectar, otorgando especificidad en la infección.

No todos los virus poseen envoltura, lo cual nos permite clasificarlos como virus envueltos o desnudos según la presencia o la ausencia de esta.

1.2.2. Ciclo de replicación

Para poder llevar a cabo la infección de la célula y la replicación y diseminación del virus, este tiene que someterse a varios cambios y etapas.

- I. **Adhesión.** Consiste en la unión del virus a la célula hospedadora mediante la interacción de receptores de la membrana celular y de la superficie del virus.
- II. **Penetración.** Supone la entrada del virus a la célula con el objetivo de transferir su genoma. El mecanismo de entrada puede ser endocitosis mediada por receptores o fusión de membranas.
- III. **Desnudamiento.** Proceso por el cual el virus pierde sus cubiertas proteicas (envoltura y cápside) permitiendo la liberación del material genético.
- IV. **Replicación.** Las enzimas de la célula hospedadora llevan a cabo la biosíntesis de las estructuras virales: ácido nucleico viral, proteínas estructurales (las que constituyen el virión) y proteínas no estructurales (las que participan en el ciclo de replicación).

- V. **Ensamblaje.** El ácido nucleico y las proteínas anteriormente sintetizadas se unen para producir las nuevas partículas infecciosas (viriones).
- VI. **Liberación.** Por distintos mecanismos, los viriones salen de la célula y quedan libres en el medio extracelular para poder seguir infectando otras células y repetir el ciclo (Adamo, 2018).

1.3.Familia Coronaviridae

Existen una gran cantidad de virus distribuidos en todo tipo de ecosistemas. Para poder clasificarlos, se reúnen en familias según las características comunes que posean. En nuestro caso, nos vamos a centrar en la familia Coronaviridae, perteneciente al orden Nidovirales y compuesta por una serie de virus que infectan a vertebrados (mamíferos y aves) y que suelen generar patologías respiratorias y digestivas (Siddell et al., 1983).

En esta familia encontramos más de doce virus incluidos en cuatro géneros diferentes: α , β , γ y δ . Los géneros γ y δ son específicos de aves y los géneros α y β de mamíferos, de los cuales se han descrito siete que afectan a humanos. Por un lado, observamos cuatro virus que provocan enfermedades leves y que son los Coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1. Los otros tres, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, son altamente patógenos (Malik, 2020).

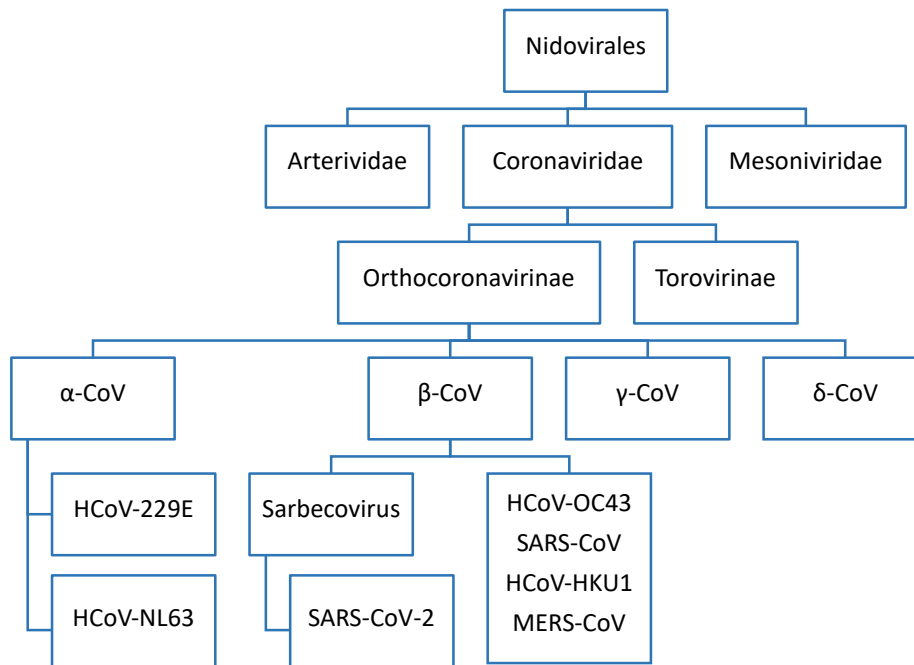


Figura 1: Clasificación de Coronavirus Humanos. Adaptado de Malik, 2020.

1.3.1. Estructura de los coronavirus

Los viriones de la familia Coronaviridae son partículas esféricas de entre 60 y 220 nm. En la superficie presentan unas proteínas en forma de espícula, de unos 20 nm, que les otorga una forma de corona solar, lo cual da nombre al grupo (Siddell et al., 1983).

En cuanto al material genético, presentan una molécula de ARN monocatenario que puede estar entre 27.317 y 31.357 nucleótidos, siendo considerado el genoma más grande conocido entre los virus de ARN (Brian and Baric, 2005). Dicho material contiene los genes para codificar las cuatro proteínas estructurales principales:

- **Proteína S, spike:** Responsable de la formación de las espículas en la superficie del virus y, por tanto, la responsable de la unión del virus a la célula huésped a través de la interacción con los receptores. Presenta dos subunidades, S1 que constituye el dominio del receptor y S2 que forma el tallo de la espícula. Estas dos subunidades son escindidas por una proteasa de la célula hospedadora.

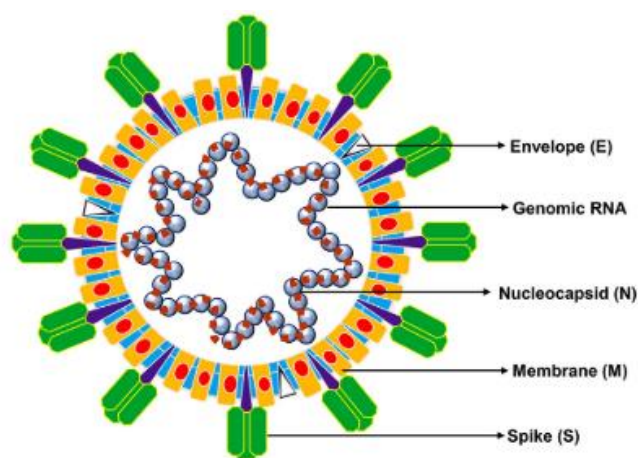


Figura 2: Estructura general de los coronavirus.
Fuente: Kirtipal et al., 2020.

- **Proteína M, membrana:** Es la más abundante de todas y va a definir la forma de la envoltura viral. Puede adquirir dos conformaciones diferentes para promover la unión.
- **Proteína E, envoltura:** Presenta un tamaño inferior al resto. Participa en el ensamblaje y la salida del virus, siendo imprescindible para la producción y la maduración de los viriones.
- **Proteína N, nucleocápside:** Al igual que la proteína E, está involucrada en el ensamblaje y la salida del virus (Malik, 2020).

1.4.SARS-CoV-2

1.4.1. Origen y epidemiología

En Diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan (China), puso en conocimiento de la OMS la aparición de un brote de neumonía cuyo origen no se había identificado. Tras tomar muestras de personas enfermas, se aisló y secuenció el agente

patológico, concluyendo que se trataba de un betacoronavirus desconocido hasta entonces (Hu et al., 2020).

Ante el aumento de casos de infectados con el nuevo virus, el 30 de Enero de 2020, la OMS clasificó esta situación como “Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional” debido al riesgo potencial de transmisión de la enfermedad entre distintos países. Pocos días después, el 11 de Febrero, se hace oficial el nombre dado a la patología emergente: Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV por sus iniciales en inglés) clasifica al agente como SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2) (Wang et al., 2020).

Debido a la alta transmisibilidad del virus y a la movilidad internacional de personas, la propagación del virus aumentó a gran velocidad, contando a fecha de Mayo de 2021 con más de 160 millones de contagiados y más de 3 millones de fallecidos a nivel mundial, según datos ofrecidos por la OMS.

1.4.2. Transmisión

Se han descrito distintos mecanismos para la transmisión del SARS-CoV-2:

- Por microgotas emitidas por el paciente infectado y que viajan cortas distancias por el aire hasta llegar al nuevo hospedador. Es la vía principal y requiere un contacto estrecho entre infectado y no infectado.
- Por aerosoles: microgotas de menor tamaño que viajan a distancias más largas y pueden permanecer suspendidas en el aire por un tiempo prolongado.
- Por contacto con superficies o fómites: las microgotas pueden contaminar las superficies y las manos, las cuales al ponerse en contacto con las mucosas de la boca, nariz u ojos, pueden transportar el virus.

Es importante destacar que tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos son capaces de transmitir suficiente carga viral como para infectar a otra persona (Wang et al., 2020).

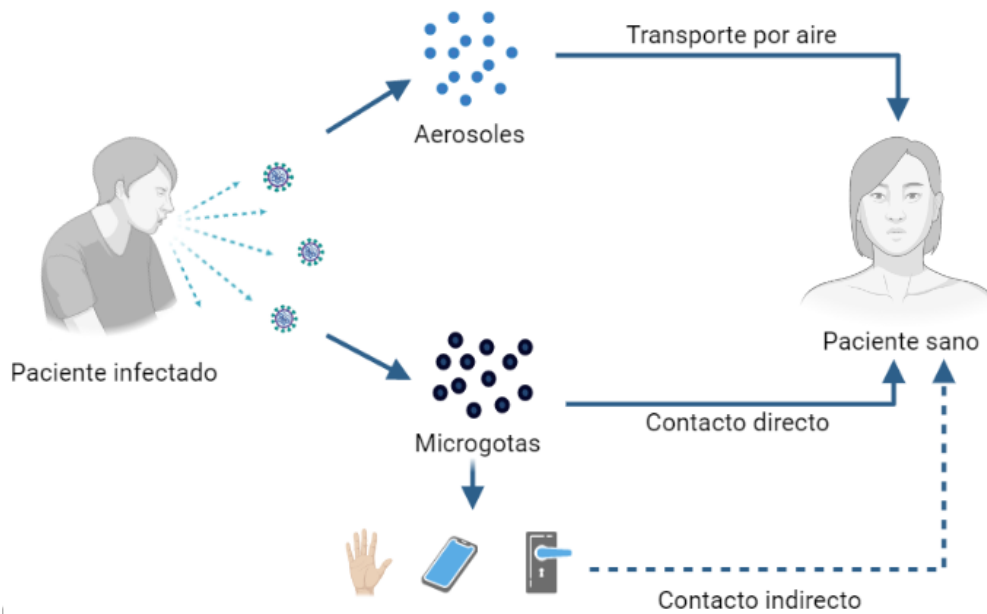


Figura 3: Mecanismos de transmisión de SARS-CoV-2. Adaptado de Harrison et al., 2020. Creado con BioRender.

1.4.3. Patología

Una vez que el SARS-CoV-2 ingresa en el organismo humano, la proteína S, de la que hablamos anteriormente, va a reconocer al receptor celular, que se trata de la enzima convertidora de angiotensina II (ECAII). Tras el contacto, actúan dos proteasas del hospedador: la Proteasa 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2) y la Catepsina L que facilitan la escisión de la proteína S y la entrada del virus a la célula (Harrison et al., 2020; Hu et al., 2020).

El receptor ECAII se expresa en abundantes tejidos del organismo. Principalmente lo encontramos en el tracto respiratorio, en las células epiteliales de la tráquea, los bronquios y los alveolos, y también en los monocitos alveolares y los macrófagos. Además, lo podemos encontrar también en venas y arterias, células del sistema inmune, intestino y riñones. Esta amplia distribución hace que haya un gran número de células susceptibles a ser infectadas (Kirtipal et al., 2020).

En cuanto a los síntomas de la enfermedad, existe una amplia variedad de los mismos. Encontramos desde pacientes que son asintomáticos, a pacientes con síntomas muy graves que pueden llegar a causar la muerte. Se describen tres niveles de la enfermedad:

- **Leve:** cursa con fiebre, tos seca, cansancio, pérdida del gusto y el olfato y neumonía bilateral leve.

- **Severo:** presenta disnea, disminución de la saturación de oxígeno en sangre y aumento de la frecuencia respiratoria, entre otros. Puede llegar a requerir ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- **Crítico:** se produce un síndrome agudo respiratorio grave debido a una tormenta de citoquinas, como Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), Interleukina 6 (IL-6) e IL-10 (Jalali, 2020), que provoca una destrucción de las células del sistema inmune. Todo esto lleva a un fallo multiorgánico que puede desencadenar el fallecimiento del paciente (Hu et al., 2020; Kirtipal et al., 2020; Wang et al., 2020).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

A lo largo de la historia, son muchos los beneficios que los principios activos de origen natural han ofrecido a la salud de las personas. Distintas plantas medicinales y preparados fitoterápicos han sido usados como tratamiento único o coadyuvante de distintas enfermedades, entre ellas las enfermedades infecciosas. Además, muchos de los fármacos sintéticos provienen de copias o semisíntesis de sustancias de origen natural.

Actualmente, la pandemia causada por el SARS-CoV-2, está provocando la enfermedad y la muerte de miles de personas en todo el mundo. A día de hoy, son varias las vacunas existentes en el mercado, pero aún no se ha desarrollado ningún fármaco eficaz para combatir la enfermedad. En esta búsqueda de un tratamiento, la OMS ha autorizado los ensayos clínicos con especies naturales usadas en la medicina tradicional.

Es por esto que el presente trabajo tiene como objetivos:

- Realizar una revisión de las plantas medicinales usadas en enfermedades causadas por virus.
- Identificar las especies y fitoterápicos empleados actualmente en la prevención y en tratamiento de la COVID-19 y sus evidencias científicas.

3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo la presente revisión bibliográfica se ha utilizado información proveniente de distintas bases de datos (Pubmed, Science Direct, Cochrane, Google Académico y Fitoterapia), libros científicos sobre Botánica, Fitoterapia y Virología, y otros recursos online como páginas web de organismos sanitarios como la OMS o la Agencia Europea del Medicamento.

Para comenzar, se obtuvo información acerca de las características de los virus como agentes infecciosos y más en profundidad del coronavirus SARS-CoV-2, causante de la actual pandemia. Tras ello, se realizó una búsqueda de especies botánicas con capacidad antiviral, usando los términos de búsqueda “medicinal plants”, “antiviral”, “viral infection” o “phytotherapy”. Para la búsqueda más concreta de las plantas descritas se usaron como términos el nombre común o científico de la planta y la enfermedad a tratar.

La recopilación de información se realizó entre febrero y mayo de 2021, extrayendo aproximadamente 100 artículos con fecha desde 2004 hasta 2021, de los cuales, se han incluido 62 en la revisión; junto con 4 citas correspondientes a 4 libros. Se han excluido todos aquellos que no hacían referencia a estudios farmacológicos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Plantas medicinales útiles frente al Herpes Simple

El herpes simple es un virus perteneciente a la familia Herpesviridae; son virus envueltos y con genoma de ADN lineal y bicatenario. Encontramos dos subtipos del virus del Herpes Simple (VHS), el VHS-1 y VHS-2. El tipo 1 causa herpes labiales, queratitis herpética y gingivostomatitis, mientras que el tipo 2 provoca lesiones en el tracto genital y constituye una infección de transmisión sexual (Schnitzler et al., 2008).

❖ *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae)

- Descripción botánica



Figura 4: *Melissa officinalis* L.
Fuente: Fitoterapia, 2021.

La melisa, limoncillo o toronjil es un arbusto perenne de entre 30 y 125 cm de alto. Posee un tallo recto, ramificado, cuadrangular y generalmente glabro. Sus hojas tienen peciolo y son de forma ovalada, de unos 6 cm de largo y 3 cm de ancho. En ocasiones presentan pelos glandulares o glándulas puntuales en la parte posterior. Por otro lado, las flores son de color blanco o rosa pálido y se encuentran en grupos de 4 a 12 flores que brotan en verano (Shakeri et al., 2016).

- Distribución geográfica

Actualmente se extiende por todo el mundo. Aunque su origen no está bien definido, la zona Este del Mediterráneo y el Oeste de Asia están consideradas como la zona originaria.

Además, su cultivo está extendido por gran parte de Europa (Allahverdiyev et al., 2004; Shakeri et al., 2016).

- **Modo de preparación**

Para la administración por vía oral se pueden realizar distintos preparados como infusiones, tinturas o extractos fluidos.

En nuestro caso, la administración será vía tópica por lo que se prepara una crema con un 1% de extracto acuoso liofilizado (70:1), que se aplica de 2 a 4 veces al día desde la aparición de los síntomas hasta varios días después de la curación de las lesiones (European Medicines Agency, 2013; Koytchev et al., 1999).

- **Composición química**

La droga está constituida por las hojas. Estas contienen mayoritariamente compuestos volátiles como neral (23,4%), genaral (16,5%) y citronelal (13,7%), que presumen ser los responsables de la actividad antiviral. También encontramos otros compuestos como triterpenos (ácido ursólico y ácido oleanólico), flavonoides (glicósidos de luteolina, quercetina, apigenina y kenferol) y derivados hidroxicinámicos (ácidos cafeico y clorogénico, y en particular el ácido rosmarínico).

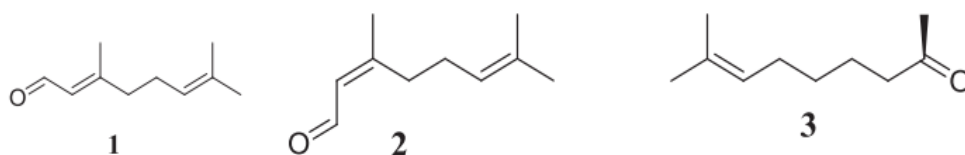


Figura 5: Geranial (1), Neral (2) y Citronellal (3). Fuente: Shareki et al, 2016.

Esta composición puede variar en función del clima, la estación y las condiciones geográficas, así como por el proceso de obtención (Fitoterapia, 2021; Shakeri et al., 2016).

- **Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos y clínicos**

El extracto de *M. officinalis* tiene una acción directa sobre el virus en el primer paso de la infección, ya que provoca un aumento de la densidad del virión VHS-1 impidiendo su entrada a la célula huésped y, por tanto, su replicación (Koytchev et al., 1999; Shakeri et al., 2016). Esta inhibición de la replicación la podemos ver en diversos ensayos de reducción en placa, en los que se observa una disminución de hasta el 98'8% del título de VHS-1 (Schnitzler et al., 2008).

Al ver el potencial de la planta frente al VSH-1, se realizó un ensayo doble ciego y aleatorizado realizado con 66 pacientes (34 con tratamiento y 32 con placebo), que mostraba

que la aplicación de una crema con extracto de melisa disminuye la intensidad de los síntomas del herpes labial y además aumenta el tiempo entre episodios recurrentes (Koytchev et al., 1999). Estos resultados se ven apoyados por otros dos estudios (uno multicéntrico con 115 pacientes y otro doble ciego con 166 pacientes) que demuestran la actividad antiviral del preparado, el cual aumenta su eficacia si se aplica justo al inicio de los síntomas (Koytchev et al., 1999; Shakeri et al., 2016).

Por otro lado, en cuanto al VHS-2, se ha observado que el aceite esencial de *M. officinalis* no previene la entrada del virus a la célula, pero se está estudiando qué otro mecanismo lleva a cabo. Existen estudios *in vitro* que afirman que los compuestos volátiles inhiben la proliferación del VHS-2 hasta en un 97,2% y que este efecto es proporcionalmente inverso a la concentración del virus (Allahverdiyev et al., 2004; Schnitzler et al., 2008; Shakeri et al., 2016).

- Seguridad

Se han descrito casos de reacciones cutáneas de hipersensibilidad, pero no se conoce la frecuencia. Por esto, se contraindica si existe una hipersensibilidad ya conocida a la droga. Tampoco existe información suficiente sobre la seguridad del preparado en casos de embarazo y lactancia y en menores de 12 años.

Por último, no se han encontrado interacciones relevantes, aunque algunos ensayo *in vitro* e *in vivo* reflejan una inhibición de la hormona estimulante del tiroides por parte del extracto acuoso de melisa (Shakeri et al., 2016).

4.2. Plantas medicinales útiles frente al Virus Influenza

El virus influenza pertenece a la familia Orthomyxoviridae, y la infección en humanos provoca fiebre alta, tos, dolor muscular, malestar general y moqueo (Luo, 2012).

❖ *Sambucus nigra* L. (Adoxaceae)

- Descripción botánica

El saúco es un arbusto de hoja caducifolia, que puede llegar a alcanzar los 10 metros de altura. Posee una corteza de color gris pardo, con ramas arqueadas. Las hojas son compuestas y opuestas, de aproximadamente 20 cm de longitud y tienen el borde aserrado. Las flores son de color blanco y se agrupan en racimos terminales. Por último, los frutos son bayas globosas de unos 8mm de diámetro, jugosas y comestibles (Grajales, Galvis and Quirama, 2015).



Figura 6: Fruto de *S. nigra* L.
Fuente: Fitoterapia, 2021.

- Distribución geográfica

La especie es originaria de Europa, norte de África y este de Asia, encontrándose en bosques húmedos y ambientes mediterráneos. Sin embargo, su cultivo se ha extendido también hacia el centro y sur de América (Grajales, Galvis and Quirama, 2015; Porter and Bode, 2017).

- Modo de preparación

Tanto la flor como el fruto de *S. nigra* presentan acciones farmacológicas. En el caso de infección por el virus de la influenza, la droga que está indicada es el fruto. Se puede tomar en forma de infusión (2-10 gramos, varias veces al día) o como jarabe (15 ml, 4 veces al día). Este jarabe se encuentra de forma comercial bajo el nombre de Sambucol® que se trata de un extracto del fruto al 38% en una solución de jarabe de glucosa, agua purificada, ácido cítrico y sorbato de potasio (Zakay-Rones et al., 2004).

- Composición química

Las bayas de saúco son ricas en compuestos fenólicos como el ácido fenólico, flavonoides, catequinas y abundantes proantocianidinas, principalmente cianidina-3-glucósido (66%) y cianidina-3-sambubiósido (32%).

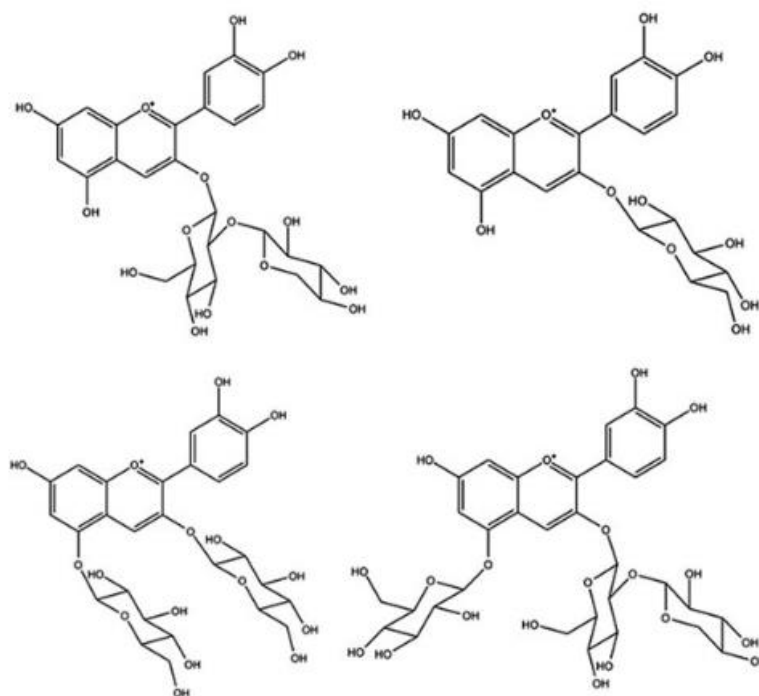


Figura 7: Antocianinas del fruto de *S.nigra* L. En orden desde la esquina superior izquierda: cianidina-3-sambubiódido, crisantemina, cianidina-3-sambubiósido-5-glucósido y cianidina-3-glucósido. Fuente: Porter and Bode, 2017.

Encontramos también lectinas que intervienen en procesos de reconocimiento de azúcares y que se conocen como SNAs (por su traducción al inglés “*S. nigra* agglutinins”). La semilla del fruto desecado contiene un 0,1% de hemaglutinina (SNA-III). Dentro de las SNA también encontramos unas proteínas inactivadoras de ribosomas que tienen la capacidad de unirse a células específicas, lo que las convierte en candidatas para ser usadas como agentes terapéuticos (Fitoterapia, 2021; Kinoshita et al., 2012; Porter and Bode, 2017).

- **Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos y clínicos**

Las lectinas presentes en el fruto del saúco presentan gran afinidad por el ácido siálico de la membrana de las células huéspedes, especialmente por el ácido siálico- α -2,6-galactosa y el ácido N-acetilneuramínico- α -2,6-galactosa. Debido a esto, las lectinas actúan como inhibidor competitivo de la hemaglutinina del virus, impidiendo así la unión del virus a la célula. Además, distintos autores apuntan a que los flavonoides contenidos en la droga estimulan el sistema inmune, provocando un aumento de las citoquinas producidas por los monocitos (Akram et al., 2018; Porter and Bode, 2017; Zakay-Rones et al., 2004).

Un estudio realizado *in vitro* con un extracto concentrado de bayas de saúco, demostraba la actividad inhibitoria de la proliferación viral, siendo esta mayor en las primeras etapas de la infección. Este mismo estudio valoraba el efecto en ratones, viéndose que la administración de una dosis de entre 1 y 5 mg del extracto durante 3 días, causaba una reducción significativa del título viral encontrado en fluidos bronquiales de los individuos (Kinoshita et al., 2012).

Para comprobar el efecto del tratamiento en humanos, se realizaron ensayos clínicos que corroboran la actividad de *S. nigra* frente al virus de la influenza. En un estudio aleatorizado, doble ciego con grupo placebo realizado con 60 pacientes se observó como en el grupo de tratamiento (15ml de jarabe cuatro veces al día durante 5 días) los síntomas desaparecieron 4 días antes que en el grupo control. Esto se ha visto apoyado por más ensayo clínicos en los que se han utilizado distintas formas farmacéuticas como pastillas y cápsulas, habiendo en todos una mejora significativa de los síntomas gripales en los pacientes (Porter and Bode, 2017; Zakay-Rones et al., 2004).

- **Seguridad**

No se han descrito contraindicaciones ni interacciones para el fruto de *S. nigra* L. (Porter and Bode, 2017).

4.3. Plantas medicinales útiles frente al Virus de la Hepatitis C

El virus de la Hepatitis C (VHC), es un virus de RNA perteneciente a la familia Flaviviridae. Supone el mayor agente causante de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Lan et al., 2012).

❖ *Bupleurum* spp. (Umbelliferae)

- Descripción botánica

El género *Bupleurum* alberga una serie de arbustos, subarbustos o hierbas perennes, glabras y generalmente sin restos fibrosos en la base. Las hojas son de color glauco o verde, indivisas, subsentadas o envainadoras y presentan una nerviación pinnado-reticulada o paralela. Poseen umbelas compuestas con flores hermafroditas. Los pétalos son uniformes, con el ápice incurvado y de color amarillo o amarillo verdoso. Los frutos son ovoides u oblongos (Neves, 2003).



Figura 8: Flor de *Bupleurum* L.
Fuente: Hospital MTC, 2021.

- Distribución geográfica

Podemos encontrar más de 200 especies incluidas en el género, aunque de ellas, solo 26 son fuente de droga, y solo *Bupleurum chinense* DC. y *B. scorzonifolium* Willd. están recogidas en la Farmacopea de la República de China. Todas estas especies se encuentran distribuidas mundialmente, especialmente en el hemisferio norte, Europa, Asia y el Norte de África (Yao et al., 2013).

- Modo de empleo

La droga es la raíz, conocida como *Radix Bupleuri*, la cual la podemos encontrar en distintos preparados usados en la Medicina Tradicional China. La forma habitual de uso es realizando una decocción de entre 3 y 9 gramos de la droga (Yao et al., 2013).

- Composición química

Los metabolitos más importantes de la droga de *Bupleurum* spp. son las saikosaponinas que constituyen aproximadamente el 2% del peso total de la raíz seca (en algunas especies pueden llegar al 7%). Existen más de 120 tipos de estas saponinas, de las cuales las más importantes son las siguientes:

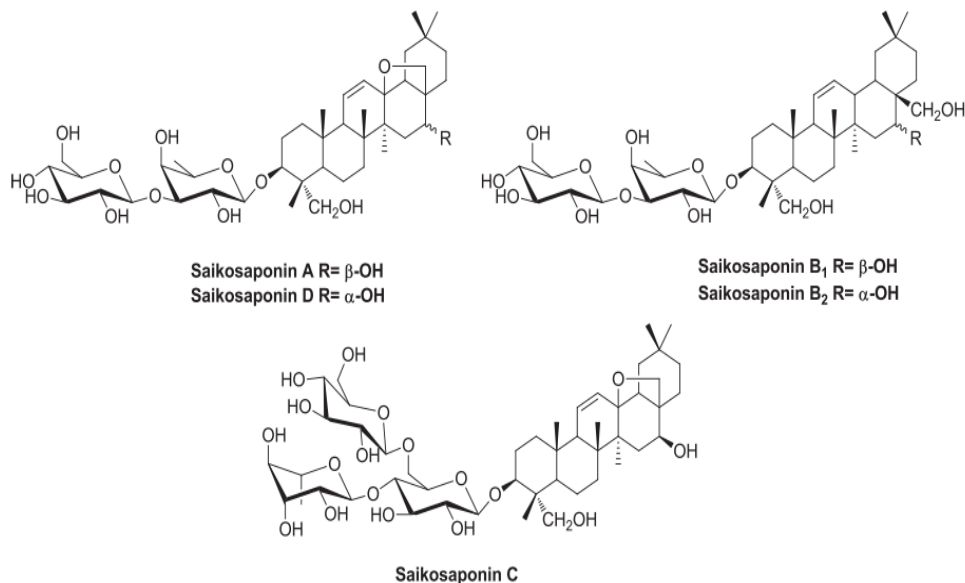


Figura 9: Saikoponinas. Fuente: Li et al., 2018.

- **Saikosaponina A y D:** poseen actividad anticancerígena, antiinflamatoria, antialérgica, antioxidante, anticonvulsinante y proapoptótica. También inhiben la proliferación y la activación de células T, actuando como inmunosupresor.
 - **Saikosaponina C:** Estimula el crecimiento y la migración de células endoteliales y la formación de capilares sanguíneos.
 - **Saikosaponina B2:** Es la responsable de la actividad antiviral frente al virus de la hepatitis C y del efecto hepatoprotector (Lin et al., 2015; Yao et al., 2013).
- **Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos y clínicos**

No se conoce exactamente cuál es el mecanismo por el cual *Bupleurum* spp. actúa contra el VHC, pero sí se han realizado ensayos preclínicos que muestran que las saikosapinas (Ss) son capaces de neutralizar los viriones y prevenir el ataque viral.

En un estudio realizado *in vitro*, se determinó la concentración más efectiva a la que las distintas saikosapinas bloqueaban la infección viral, obteniendo las siguientes: Ssa = 8 μ M, Ssb2 = 50 μ M, Ssc = 200 μ M, and Ssd = 2 μ M. Tras esto, se vio que la Ssb2 era capaz de bloquear la infección actuando sobre la glicoproteína E2 del virus y neutralizando las partículas virales libres, mientras que el resto eran más efectivas durante la fusión con la célula. Por último, se valoró si la Ssb2 bloqueaba al virus también en células hepáticas humanas, obteniendo resultados positivos (Lin et al., 2015).

No se han publicado aún ensayos clínicos que corroboren esta actividad, pero aun así, el género *Bupleurum* se muestra un buen candidato como tratamiento contra la Hepatitis C, sobre todo en cepas resistentes a otros antivirales.

- Seguridad

Los efectos adversos han sido valorados en ratas y ratones, y se ha concluido que son dosis dependientes y que se manifiestan al superar la dosis máxima indicada. Los ratones sufrieron síntomas agudos de toxicidad como pérdida de peso, aumento de la frecuencia cardiaca, disnea, inquietud, marcha anormal y convulsiones. Por otro lado, también se observó una toxicidad crónica que afectó principalmente a la función hepática (Yao et al., 2013).

4.4. Plantas medicinales útiles frente a la COVID-19

❖ *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae)

- Descripción botánica

Se trata de una planta que presenta una altura aproximada de un metro y medio. Tiene una raíz axonomorfa alargada que alcanza más de un metro de longitud si contamos las raicillas secundarias. Sus hojas son compuestas, alternas y elípticas con 4 u 8 pares de folíolos. Las flores brotan en verano, disponiéndose en racimos con flores de color azul-violeta. El fruto, como es característico de la familia, se trata de una legumbre aplanada y alargada unos 2 cm (Alonso, 2007).



Figura 10: Hojas, flor y fruto de *Glycyrrhiza glabra* L.
Fuente: Fitoterapia, 2021.

- Distribución geográfica

El regaliz es originario de Europa y del centro de Asia, encontrándose también en algunos países del norte africano (aquellos que tienen clima mediterráneo). Suele crecer en suelos cercanos a ríos y cultivos, los cuales son ricos y arenosos. A día de hoy, se cultiva en muchos países del mundo como pueden ser España, India, Turquía, China, Irán y Rusia (Alonso, 2007).

- Modo de preparación

Se realiza una infusión de 1,5-5 g de droga (raíz), lo que equivale a 60-200 mg de ácido glicirrónico, divididos en varias dosis. También se puede usar 1,5-5 mL de extracto fluido etanólico normalizado (Fitoterapia, 2021).



Figura 11: Raíz de *G. glabra* L.
Fuente: Fitoterapia, 2021.

- Composición química

La droga está constituida por la raíz, la cual posee una gran cantidad de principios activos, lo que le otorga un amplio abanico de efectos farmacológicos. De entre todos ellos, los componentes más activos son:

- Saponósidos triterpénicos (2-15%): glicirricina o ácido glicirricico o glicirricínico y glabraninas A y B, entre otros.
- Flavonoides (1-2%): Dentro de este grupo podemos encontrar flavanonas (liquiritigenina, glabrol), chalconas (isoliquiritósido, licochalconas), isoflavonas (formonometina, glabridina) e isoflavenos.

En menor cantidad también contiene cumarinas, esteroides, polisacáridos, almidón (25-30%), glucosa y sacarosa (3-10%) (Fitoterapia, 2021; Ng et al., 2021).

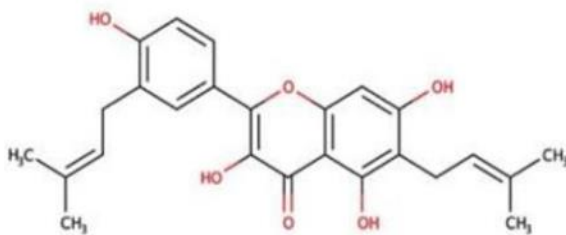


Figura 13: Glyasperin A. Fuente: Sinha et al., 2020.

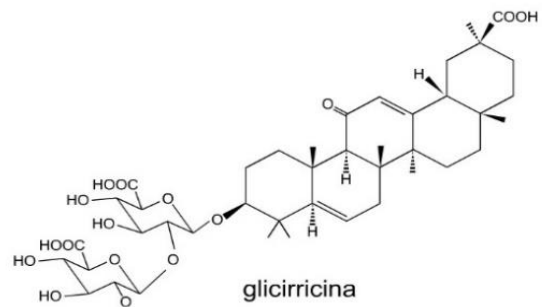


Figura 12: Glicirrina o ácido glicirricínico. Fuente: Plantas y hongos, 2021.

- Mecanismos de acción y ensayos farmacológicos y clínicos

En el caso del regaliz, vamos a diferenciar dos acciones; por un lado, la acción antiviral frente al SARS-CoV-2 que se ha demostrado en diversos estudios *in vitro* e *in silico*, y por otro lado, una serie de efectos que ayudan al tratamiento sintomático de la COVID-19.

En primer lugar, determinados componentes de *G. glabra* son capaces de unirse a proteínas claves en el proceso infeccioso del SARS-CoV-2. Sinha et al. realizaron un estudio farmacoinformático en el cual valoraban la afinidad del ácido glicirricico y la glyasperin A por las proteínas S y endorribonucleasa 15 no estructural (Nsp15) y la comparaban con la de dos compuestos sintéticos, Lopinavir y Ribavirina. De este estudio, se vio que el ácido glicirricico presentaba una energía de unión con la proteína S de -9,2 Kcal/mol, siendo esta superior que la del Lopinavir (-7,4 Kcal/mol) y de la Ribavirina (-5,6 Kcal/mol). Y por otro lado, glyasperin A presentaba mayor afinidad por la Nsp15, con una energía de unión de -9,2 Kcal/mol, siendo

también superior a la de los compuestos sintéticos (-8,3 y -6,6 Kcal/mol, respectivamente). Estos resultados establecen al ácido glicirrónico y a glyasperin A como potentes supresores de la entrada y la replicación del virus en la célula (Sinha et al., 2020).

En concordancia con Sinha et al. (2020), Srivastava et al. (2020) apuntan de nuevo al ácido glicirrónico y a otras dos moléculas, liquiritigenina y glabridina, como inhibidores de la actividad catalítica de la proteasa principal de virus. Estos resultados, unidos al resto de ensayos realizados, sitúan al ácido glicirrónico como una molécula clave en la búsqueda de un inhibidor del coronavirus.

En cuanto al alivio sintomático de la COVID-19, las actividades antiinflamatoria, antitusiva e inmunoestimulante del regaliz van a jugar un papel muy importante. El ácido glicirrónico actúa como ligando de los receptores Toll, provocando una disminución significativa de la Interleukina-6 (IL-6), y modifica las vías de señalización del Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) y la IL-7, haciendo que se reduzca la tormenta de citoquinas que provoca el virus. Por otro lado, el extracto de regaliz posee actividad antitusiva y espasmolítica con efecto protector en la mucosa, lo cual va a ser útil para aliviar la tos constante que presentan los pacientes. Y por último, los principios activos del regaliz, favorecen la activación del sistema inmune ya que promueven la maduración y la diferenciación de linfocitos y macrófagos, así como de granulocitos y células natural killer, haciendo que el organismo esté mejor preparado para combatir una infección (Jalali, 2020; Ng et al., 2021).

- **Seguridad**

A dosis superiores a las establecidas, puede dar lugar a efectos secundarios como hipertensión, retención de fluidos e hipocaliemia. Por ello, no se recomienda un consumo excesivo de regaliz en personas mayores de 40 años y en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Además, los pacientes que toman fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o diuréticos, deben abstenerse de tomar regaliz ya que este aumenta el riesgo de hipocaliemia que presentan este tipo de fármacos y puede contrarrestar la acción de los antihipertensivos. El consumo concomitante de regaliz y fármacos como la warfarina o la digoxina está completamente desaconsejado (Ng et al., 2021).

El uso prolongado debe ser supervisado por un médico, sobre todo en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca y diabetes (debido a su contenido en glúcidos).

Por último, no hay suficientes datos sobre seguridad en el embarazo y la lactancia (Fitoterapia, 2021).

❖ *Echinacea* spp. (Asteraceae)

- Descripción botánica



Figura 14: *E. purpurea*.
Fuente: Farmanatur, 2021.

Las especies del género *Echinacea* son hierbas perennes de medio metro de altura máxima. Presenta una raíz axonomorfa y el tallo es delgado, hueco y vellosos. Las hojas tienen tacto áspero y forma lanceolada o linear, son enteras y miden entre 7'5 y 20 cm de largo.

La Equinácea, al pertenecer a la familia Asteraceae, se caracteriza por tener flores compuestas. En este caso, la inflorescencia es solitaria y forma un capítulo con flores tubulares, de color púrpura, y flores liguladas de color púrpura (*E. purpurea* (L.) Moench), malva (*E. angustifolia* DC.) o blanco (*E. pallida* Nutt.) y unos 3cm de largo. Las flores tubulares dan a la planta un aspecto puntiagudo al cual debe su nombre, ya que el término *Echinacea* proviene del griego “echinos” que significa “erizo”. La floración ocurre desde mediados de verano hasta principio de otoño (Alonso, 2007).

- Distribución geográfica

Su origen es el centro y sudoeste de los Estados Unidos donde crece de forma silvestre en prados y bosques. Actualmente se cultiva en países como Australia, China, Nueva Zelanda y también en Norteamérica, siendo la *E. purpurea* la especie más cultivada debido a su mayor crecimiento (Alonso, 2007).

- Modo de preparación

Dentro del género *Echinacea*, existen distintas drogas y por tanto, distintos métodos de preparación y administración:

- **Sumidad florida de *E. purpurea* (L.) Moench:** parte aérea desecada, entera o cortada. Realizado una expresión de la droga se obtiene un zumo del cual la dosis para adultos será entre 6 y 9 ml al día.
- **Raíz de *E. purpurea* (L.) Moench:** parte subterránea seca, entera o cortada. Se realiza una tintura en etanol al 55% con una proporción 1:5, y se administra 60 gotas, tres veces al día.
- **Raíz de *E. angustifolia* DC.:** parte subterránea, entera o troceada. Con 900mg de droga se obtiene un extracto hidroetanólico que corresponde a la dosis indicada para adultos.

- **Raíz de *E. pallida* Nutt.:** raíz desecada, entera o troceada. En este caso se puede usar un extracto líquido en etanol 30% en proporción 1:11 o una tintura en etanol 55%, 1:5, administrando 60 gotas, tres veces al día (Fitoterapia, 2021).

- Composición química

Entre todos los componentes de *Echinacea* spp., encontramos dos grandes grupos:

- Alquilamidas: la gran mayoría son isobutilamidas derivadas del ácido dodeca-2E,4E,8Z,10E/Z-tetraenoico.
- Derivados del ácido cafeico: principalmente ácido achicórico y ácido caftárico en la parte aérea y equinacósido, cinarina y ácido clorogénico en las raíces.

Otros compuestos de menor relevancia son flavonoides, mucopolisacáridos y glicoproteínas (Alonso, 2007).

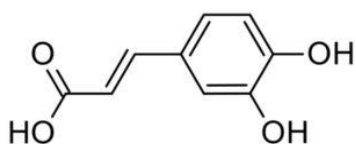


Figura 15: Ácido caféico.
Fuente: Lifeder, 2021.

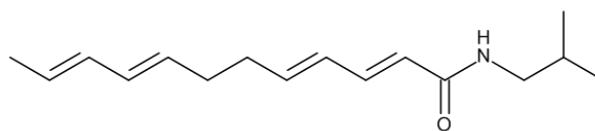


Figura 16: Ácido dodeca-2E,4E,8Z,10E/Z-tetraenoico.
Fuente: Laboratory of the Government Chemist, 2021.

- Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos y clínicos

A día de hoy, existen estudios que valoran la actividad antiviral del extracto de *Echinacea* spp. frente a SARS-CoV-2. En primer lugar, Signer et al. (2020) llevaron a cabo un ensayo *in vitro* en el cual usaban un producto llamado Equinaforce, que se trata de un extracto hidroetanólico de *E. purpurea* fresca con etanol al 65% y una concentración final de 16mg/ml de droga. El objetivo era comprobar el efecto del extracto frente a distintos coronavirus que incluían desde el HCoV-229E, causante de resfriados comunes, hasta los más patógenos como el MERS-CoV, SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2. Para ello, se usaron cultivos epiteliales que fueron infectados con los distintos virus, simulando una infección natural. Tras esto, se trataron directamente con el extracto de *E. purpurea* y se obtuvo una inactivación completa de todos los virus (Signer et al., 2020).

Por otro lado, Bharadwaj et al. realizaron un estudio computacional con el objetivo de encontrar moléculas que actuaran como antagonistas de la Mpro y que por tanto, inhibieran el ciclo del virus. Estas moléculas las buscaron de entre los componentes de *E. angustifolia*, y, tras realizar un screening, cinco constituyentes mostraron resultados significativos: equinacósido,

quercetagina 7-glucósido, levan N, inulina y ácido 1,3-dicafeoilquínico. Todas estas estructuras mostraron una energía de unión mayor de -10kcal/mol y además, una alta estabilidad conformacional en la unión con Mpro (Bharadwaj et al., 2021). Viendo los resultados de ambos autores, se puede suponer que la actividad antiviral de la equinácea se debe a que sus componentes se unen a las proteínas del virus, y que los extractos de esta especie pueden ser un profiláctico frente a los virus de la familia Coronaviridae, debido a la gran similitud estructural de sus miembros.

La Equinácea ha sido siempre popularmente usada en el tratamiento de resfriados, gracias a la demostrada actividad inmunomoduladora que presentan sus extractos, la cual no pasa desapercibida en el tratamiento de la COVID-19. Las alquilamidas poseen la capacidad de unirse selectivamente a los receptores cannabinoideos tipo 2 (CB2R), que son moduladores del sistema inmune. La unión a estos receptores y la estimulación de los mismos produce una reducción de la respuesta inflamatoria, sin producir los efectos psicológicos derivados de la estimulación de los CB1R. Gracias a la disminución de la producción de citoquinas y al aumento de anticuerpos, el extracto de equinácea es beneficioso para tratar la tormenta de citoquinas que se produce en los pacientes con COVID-19 (Brendler et al., 2020; Hensel et al., 2020).

- **Seguridad**

Se han descrito distintos efectos adversos como fiebre, náuseas y vómitos en administración parenteral, y reacciones alérgicas en administración tópica. Por vía oral no se han visto efectos adversos.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los principios activos o a las plantas de la familia Asteraceae no deben consumir ningún producto derivado de la Equinácea. De igual modo, está contraindicado en pacientes con enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, lupus eritematoso, tuberculosis, etc.), en tratamiento con inmunosupresores (metotrexato, ciclosporina) o con algún tipo de inmunodeficiencia, debido a la actividad inmunoestimulante de la planta. La seguridad en embarazo y lactancia no ha sido confirmada.

Por último, se recomienda que los preparados parenterales no superen las tres semanas de tratamiento y en vía oral y tópica no deben superar las ocho semanas (Alonso, 2007).

❖ *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Asteraceae)

- Descripción botánica

Silybum marianum, conocida popularmente como Cardo mariano, es una planta anual que posee un tallo erecto con canales y una altura que va desde los 30 cm a los 1'5m. Sus hojas son pecioladas en la base, mientras que el resto son sésiles. Tienen forma oblongo-lanceoladas, pinnatífidas y con margen dentado-espinoso; de color verde y nerviación blanca. Las flores se encuentran en un capítulo semiesférico solitario que puede llegar a medir medio metro de largo, son de color rojizo o violeta. Por último, el fruto se trata de un aquenio encorvado y ovoidal, de 8 x 4 mm, y que adquiere un color café al madurar (Alonso, 2007; Castroviejo, 2014).



Figura 17: *Silybum marianum*.
Fuente: Encyclopedia of life, 2021.

- Distribución geográfica

Esta planta es originaria del Mediterráneo (sur de Europa, Norte de África, Creta, Grecia, Irán y Afganistán). Posteriormente ha sido introducida en América, centro de Asia, Islas Canarias y sur de Australia. El cardo mariano crece a los lados de los caminos, en tierras infértiles y pedregosas, y en climas soleados (Alonso, 2007; Palit et al., 2021).

- Modo de preparación

Según la Farmacopea Europea, el cardo mariano puede ser administrado de distintas formas:

- Infusión: 3-5 g en 100ml, cuya posología es 2-3 veces al día.
- Polvo: 300-600mg, 2 o 3 veces al día.
- Extracto seco: estos pueden prepararse con distintos disolventes que pueden ser etanol al 96%, acetato de etilo o metanol al 90%. Estos extractos tendrán un contenido en silimarina del 30 al 65% expresado como silibinina; la administración se hará unas 3 o 4 veces al día.
- Extracto blando: obtenido con etanol al 60%, administrado 2 veces al día (Medicines Agency, 2018).

- Composición química

La droga del cardo mariano consiste en el fruto maduro y desecado. Este fruto contiene silimarina, que es una mezcla de distintos flavonolignanos de los que destacamos la silibina, isosilibina, silicristina, isosilicristina y silidianina. De todos ellos, el constituyente más importante es la silibina que supone el 65-80% del total del extracto y que consiste en una mezcla equimolar de dos diasterómeros: silibina A y silibina B. Debido a la gran contribución de la silibina en la silimarina, se habla de ellas indistintamente, asumiendo que la actividad farmacológica se debe esencialmente a la silibina.

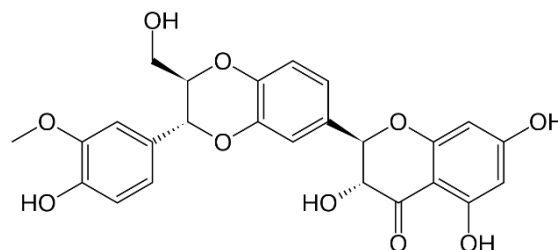


Figura 18: Silibina.
Fuente: Wikidata, 2021.

Por otro lado, en menor cantidad, también posee flavonoides (taxifolina, quercetina y kemferol, entre otros), ácidos grasos y triglicéridos (Fitoterapia, 2021; Palit et al., 2021).

- Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos y clínicos

La silimarina es un compuesto que posee una conocida actividad hepatoprotectora, avalada por diversos estudios científicos. Dichos estudios demuestran también la seguridad de los preparados de cardo mariano para uso humano. El hecho de que ya se conocieran los perfiles farmacológicos y toxicológicos de estos compuestos, fue un punto clave para que Sardanelli et al. eligieran la silimarina como candidata para un estudio sobre terapia contra la COVID-19. Tras un análisis *in silico*, se observó que la silibina mostraba gran afinidad por la proteasa principal, uniéndose en el sitio activo de la misma con una energía de $-8'9\text{kcal/mol}$, y formando un complejo estable. Viendo este resultado positivo, se realizó *in vitro* el cálculo de la concentración inhibitoria media de la silimarina frente a la Mpro, obteniendo un valor de $47,11\text{mg/L}$ (Sardanelli et al., 2021).

Siguiendo la misma lógica de usar compuestos ya conocidos, Speciale et al. valoraron, *in silico*, las posibles interacciones de la silibina con el SARS-CoV-2. De los análisis computacionales, se destaca que la silibina formaba un complejo muy estable con la proteína S (energía de unión de $-8'97\text{kcal/mol}$), con enlaces fuertes. Además, no solo interacciona con la proteína S, sino que también, tal y como habían afirmado Sardanelli et al. (2021), mostraba afinidad por diversos residuos del sitio activo de la proteasa principal. Por último, también llevaron a cabo un ensayo *in vivo* con líneas celulares humanas del que se concluye que el pretratamiento de dichas células con silimarina, reduce la producción de IL-6 y otros factores proinflamatorios inducidos por el

TNF- α ; y de igual modo, reduce la producción de distintas moléculas que favorecen la aparición de coágulos y de trombos, principales causas de muerte de los infectados (Speciale et al., 2021).

El mecanismo por el cual la silibina podría favorecer la curación de pacientes con COVID-19 que manifiestan un Síndrome Agudo Respiratorio Grave (SARG) es mediante la inhibición de una molécula llamada STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription). Este compuesto se encuentra fosforilado (activado) en un alto porcentaje de los cánceres de pulmón y también en los pacientes con SARG. Bosch-Barrera et al. han publicado desde 2016 a la actualidad distintos estudios que demuestran la inhibición directa de STAT3 por la silibina. Uniendo estas conclusiones a los conocimientos sobre la COVID-19, se plantea que el tratamiento de los pacientes con extractos de cardo mariano podría mejorar la mortalidad y morbilidad. Para confirmar esta hipótesis, se están realizando ensayos *in vivo* con pacientes COVID, pero a día de hoy no se conocen sus resultados (Bosch-Barrera et al., 2020).

- **Seguridad**

Distintos estudios muestran que el uso de cardo mariano en humanos es seguro en dosis terapéuticas e incluso en dosis altas de 700mg tres veces al día durante 24 semanas. Aunque se ha visto que se pueden dar algunos desordenes gastrointestinales como náuseas, diarreas o sequedad de boca.

Existe algún ensayo clínico que muestra que no se producían efectos adversos en las embarazadas, pero aún son necesarios más estudios para determinar la seguridad en este estado.

Por último, no se han descrito grandes interacciones con otros medicamentos ya que no ejerce efectos en el citocromo P450. Aun así, debe ser administrado con precaución en concomitancia con fármacos de estrecho margen terapéutico (Soleimani et al., 2019).

❖ *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae)

- Descripción botánica



Figura 19: *Curcuma longa* L.
Fuente: *Encyclopedia of life*, 2021.

La cúrcuma es una planta perenne y herbácea que mide alrededor de 2 metros de alto. Sus hojas, de color verde uniforme, son grandes (pueden llegar a medir más de un metro), lanceoladas y pecioladas. No suele florecer, pero al hacerlo, las flores se reúnen en espigas densas que aparecen a final de primavera hasta mediados de verano; son flores amarillas blanquecinas de 10-15cm y adquieren un color rosa más intenso en la parte superior. No produce semillas por lo que se reproduce a través de esquejes del rizoma. Dicho rizoma es de forma ovoidal con tubérculos de forma cilíndrica; de color marrón en el exterior y naranja intenso en el interior (Alonso, 2007; Saiz de Cos, 2014).

- Distribución geográfica

Es originaria del sudeste de Asia, más específicamente de India y Vietnam. Más tarde se ha introducido en países con climas tropicales, con ambiente cálido-húmedo y de abundantes precipitaciones, como son China, Pakistán, Indonesia o Sri Lanka. Crece en suelos arcillosos, fértiles y húmedos (Alonso, 2007; Saiz de Cos, 2014).

- Modo de preparación

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, European Medicines Agency), establece las siguientes formas y posologías para la administración raíz de cúrcuma:

- Polvo: 1'5 a 3 gramos al día.
- Infusión: 0'5-1g, tres veces al día
- Tintura: en etanol al 70%; si la proporción es 1:10, la posología es de 0'5-1ml tres veces al día. Si es de 1:5, 10 ml en una sola dosis (EMA et al., 2017).



Figura 18: Rizoma y polvo de *C.longa*.
Fuente: *Encyclopedia of life*, 2021.

La curcumina tiene muy poca estabilidad y solubilidad en medio acuoso y además es metabolizada muy rápidamente en el hígado, por ello, su biodisponibilidad es baja. Con el objetivo de aumentar la biodisponibilidad y la eficacia de la curcumina, también se han

desarrollado otras formas farmacéuticas como comprimidos, liposomas, nanopartículas y nanomicelas (Dourado et al., 2021).

- Composición química

Los principales constituyentes son compuestos fenólicos, pertenecientes a los curcuminoides, y que suponen el 2-9% de la planta. Destacamos cuatro de ellos: el diferuloilmetano o curcumina I, demetoxicurcumina (curcumina II), bisdemetoxicurcumina (curcumina III) y la ciclocurcumina. Estos polifenoles son los responsables del color naranja y del sabor picante y amargo que caracteriza a la cúrcuma.

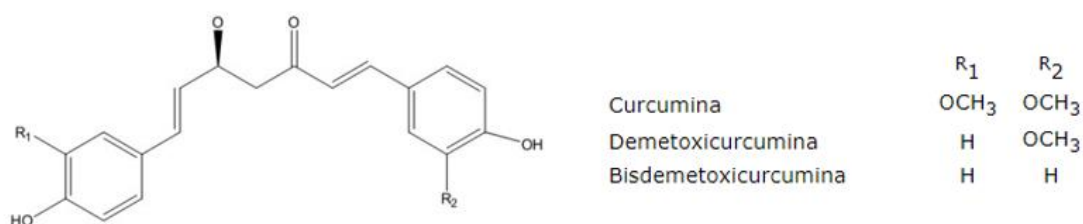


Figura 19: Principales curcuminoides de *C. longa*. Fuente: Alvis et al., 2012.

También posee aceites volátiles compuestos por terpenoides que dan el olor a la planta. Destaca la turmerona, una lactona sesquiterpénica que supone un 60% de la composición del aceite (Saiz de Cos, 2014).

- Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos y clínicos

La cúrcuma ha demostrado tener numerosos efectos terapéuticos como analgésico, antiinflamatorio, antiséptico y anticarcinogénico, así como antiviral frente a numerosos virus como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, el Virus de Epstein-Barr o el Virus Respiratorio Sincitial, entre otros (Emirik, 2020). Estas evidencias han hecho que se considere a la cúrcuma como potencial tratamiento para la COVID-19.

Se han realizado estudios *in silico* que valoran la capacidad de la curcumina de unirse a distintas proteínas esenciales del virus, lo que provocaría la inhibición de las mismas y por tanto, bloquearía la entrada y replicación del virus. Por un lado, Emirik (2020) estudió la unión de los más de 20 constituyentes de la cúrcuma con las proteínas Mpro, S y RNA polimerasa, comparándolos con nueve de los tratamientos que se han ido probando en los pacientes COVID19, como la Hidroxicloroquina, Remdesivir o Lopinavir, entre otros. Concluyó que prácticamente todos los constituyentes de la cúrcuma podían inhibir las proteínas citadas anteriormente.

Sin embargo, otros estudios apuntan directamente a determinados derivados de la curcumina como la ciclocurcumina, que es capaz de unirse al sitio activo de la Mpro con una energía de $-6'77$ kcal/mol, mayor que la de la Hidroxicloroquina (Rajagopal, 2020). Y por otro lado, la curcumina III que interacciona con la proteína S con una energía de unión de $-10'98$ kcal/mol (Patel et al., 2020). Por tanto, si observamos los resultados de todos los estudios en global, vemos cómo se abre un amplio abanico de posibilidades tanto de moléculas como de dianas diferentes que podrían ser usadas como tratamiento antiviral.

En cuanto a estudios clínicos, no se ha realizado ninguno que valore la actividad antiviral de la cúrcuma frente al SARS-CoV-2, pero sí sobre el tratamiento sintomático. Todos ellos se han realizado con formulaciones en nanopartículas de curcumina. En un ensayo doble-ciego y con grupo placebo realizado con 80 pacientes, se observó una disminución significativa de la expresión y secreción de agentes proinflamatorios como la IL- 1β o IL-6 en los pacientes tratados con curcumina. Los síntomas como la fiebre, la tos y la disnea también mejoraron significativamente en comparación con el grupo placebo (Valizadeh et al., 2020).

Otro ensayo clínico realizado con 41 pacientes (21 en el grupo de tratamiento y 20 en el grupo control) mostró, de igual forma que el anterior, que en los pacientes que habían sido tratados durante dos semanas con Sinacurcumina (nanomicelas con 40mg de curcuminoídes) los síntomas desaparecieron con mayor rapidez que en el grupo control. Además, la necesidad de ventilación asistida y los días de hospitalización también fueron significativamente menores y sin que ningún paciente presentara un empeoramiento de la infección (lo que sí ocurrió en el 40% de los pacientes del grupo control) (Saber-Moghaddam et al., 2021).

Por último, Tahmasebi et al. realizaron un estudio aleatorio, doble-ciego y con grupo placebo, con 40 pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos y otros 40 con síntomas leves. En él cuantificó la cantidad de células Th17, un tipo de linfocito que aparece en la tormenta de citoquinas y que provoca inflamación. Los pacientes tratados con curcumina mostraban una reducción significativa de las células Th17 y de los factores inflamatorios asociadas a ellas, por lo tanto, la mejora sintomática de los pacientes se relaciona con dicha reducción, al igual que ocurría en el estudio de Valizadeh et al. al aminorar otros factores implicados en la tormenta de citoquinas (Tahmasebi et al., 2021).

- Seguridad

Según numerosos estudios en cultivos celulares, en animales y en humanos, la cúrcuma y la curcumina son sustancias seguras incluso a altas dosis, aunque a largo plazo pueden generar alteraciones en la mucosa gástrica, así como sequedad de boca y flatulencias.

Está contraindicada en pacientes con oclusión de las vías biliares, cálculos, colangitis o úlceras gástricas. En cuanto al embarazo y la lactancia, los distintos estudios muestran que la curcumina no posee efectos mutagénicos en animales, pero se necesitan más estudios en humanos, por lo que no se recomienda su consumo (Alonso, 2007; Soleimani et al., 2018).

❖ *Withania somnifera* (L.) Dunal. (Solanaceae)

- Descripción botánica

Withania somnifera (Ws), también conocida como Ashwaganda o Ginseng indio, es un



Figura 20: Hojas y fruto de *W. somnifera*.
Fuente: Flora de las Islas Canarias, 2021.

arbusto que puede llegar a medir hasta 120cm de altura. Presenta ramas leñosas y pilosas. Las hojas son ovaladas, simples y opuestas; también poseen pilosidad que es más abundante en el envés. Las flores son pequeñas (1-1'5cm) de color verde o amarillo y aparecen en la primavera. Los frutos son unas bayas rojas que se encuentran en un cáliz membranoso e hinchado (Alonso, 2007; Tsay et al., 2016).

- Distribución geográfica

Tiene su origen en el sur de África, pero actualmente la podemos encontrar en países como España, Marruecos, Egipto, Palestina, Pakistán o India, entre otros. Crece bien en tierras arenosas y en climas con temperatura de unos 30°C (Alonso, 2007; Tsay et al., 2016).

- Modo de empleo

La droga más usada es la raíz, la cual se puede administrar en forma de polvo seco (3-6 gramos al día), como extracto seco que contenga al menos un 1'5% de witanólidos (300-500mg) o como extracto fluido en proporción 1:2 (6-12ml al día) (Alternative Medicine Review, 2021).

Hay evidencias de que el tallo y las hojas de *W. somnifera* también poseen gran cantidad de principios activos y podrían ser usadas como drogas (Kumar et al., 2020).

- Composición química

Encontramos una gran diversidad de constituyentes, generalmente flavonoides, alcaloides y el grupo más numeroso que es el de las lactonas esteroidales. En este último grupo destacamos los siguientes compuestos: somniferina, witanina, witaferina A y B, witanólidos (A, B, C, D, E, G, J, L, M, N, O, P, Q, R y S), witanona, witanósidos (II, III, IV, V, VI, X y XI), quercetina y quercetina-3-o-galactosil-rhamnosil-glucósido (QGRG), entre muchos otros (Khanal et al., 2020).

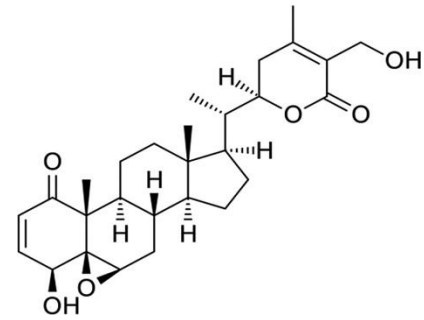


Figura 21: Witaferina A.
Fuente: Bachar et al., 2020.

- Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos y clínicos

La Ashwaganda ha sido tradicionalmente usada para diversas patologías, y ha sido sometida a numerosos estudios (*in silico*, *in vitro*, en animales y en humanos) que demuestran las distintas actividades farmacológicas: ansiolítica, antidepresiva, antimicrobiana, antioxidante, antiinflamatoria, anticonvulsionante, inmunomoduladora y protectora de distintos órganos (Khanal et al., 2020). El conocimiento de estas actividades y del potencial de la planta, han hecho que se ponga el foco en ella para estudiar su posible acción contra el SARS-CoV-2 y la COVID-19.

Un nutrido número de autores han llevado a cabo estudios *in silico* en búsqueda de constituyentes de *W. somnifera* que tuvieran la estructura idónea para unirse a las proteínas virales. Si los clasificamos según a la proteína que se unen, podemos destacar los siguientes resultados:

- **Unión a ECAII y TMPRSS2.** Como ya se ha comentado anteriormente, la ECAII es la enzima a la cual se une el SARS-CoV-2 para hacer su entrada en el organismo humano; por tanto, su bloqueo evitaría que el virus penetrara en la célula y continuara con la infección. Entre todos los componentes de Ws, witanólido B, witanósido IV y witanósido V son los que presentan mejor unión a la ECAII (Kalra et al., 2021; Srivastava et al., 2020). Además, según Kalra et al. (2021), el extracto de Ws reduce el nivel de ECAII en el organismo, lo cual ayudaría a disminuir la infección ya que el virus no tendría receptor al que unirse. Esto entra en controversia con los resultados de otros autores como Straughn y Kakar, que afirman que el nivel de ECAII no varía y que esto es también beneficioso ya que una disminución del nivel de ECAII provoca una acumulación de Angiotensina-II que empeora la enfermedad (Straughn and Kakar, 2020). Por otro lado, la witaferina A y el witanólido N, se pueden unir a TMPRSS2, proteasa que también es usada por el virus para entrar en la célula, y además logran una disminución de la

expresión de la misma, por lo que estos dos componentes podrían prevenir la infección mediante dos mecanismos distintos (Kumar et al., 2020).

- **Unión a proteína S.** Según distintos autores, el witanósido A, witanósido X, QGRG o la witaferina A son moléculas capaces de interactuar con la proteína S para inhibirla, formando uniones incluso más fuertes que las de compuestos como la hidroxicloroquina (Khanal et al., 2020; Srivastava et al., 2020; Straughn and Kakar, 2020).
- **Unión a proteínas no estructurales.** PL-pro y 3CL-pro son dos proteasas virales que intervienen en la replicación viral y que por tanto son esenciales para la diseminación del virus. Según los estudios de Srivastava et al. y Khanal et al., los witanólidos B, G y J presentan energías de unión a PL-pro y 3CL-pro superiores a -8kcal/mol lo que los convierte en posibles inhibidores de dichas proteasas (Khanal et al., 2020; Srivastava et al., 2020).
- **Unión a proteína E.** La inhibición de esta proteína, encargada de proporcionar la envoltura del virus, está siendo menos estudiada pero, si tenemos en cuenta las relaciones que puede establecer con las proteínas del hospedador y la importancia de la envoltura para la continuidad del virus, la proteína E se convierte en una diana interesante. Alharbi concluye que más de 25 componentes de WS son capaces de unirse a esta proteína con enlaces estables y fuertes (Alharbi, 2021).

Aunque hemos destacado las moléculas más prometedoras de cada ensayo, en todos ellos se muestra que la mayoría de los constituyentes de WS poseen características que los convierten en candidatos para el desarrollo de un nuevo fármaco antiviral contra el SARS-CoV-2. Para llegar a esto son necesarios más estudios *in vitro* e *in vivo*.

Además de la actividad antiviral que nos puede ofrecer *W. somnifera*, esta planta posee numerosos efectos farmacológicos (que han sido avalados por ensayos *in vitro*, *in vivo* y ensayos clínicos) que pueden ser útiles para el tratamiento de la COVID-19, y que se exponen en la figura 22.

- Seguridad

Los distintos estudios tanto en animales como en humanos, demuestran que, a dosis adecuadas (hasta 625mg dos veces al día), el extracto de Ws es bien tolerado y no provoca efectos adversos. También es seguro en pacientes con distintas patologías como artritis reumatoide, esquizofrenia o diabetes. Sin embargo, está contraindicado su uso en el embarazo y en concomitancia con fármacos sedantes y ansiolíticos como las benzodiazepinas, ya que puede potenciar el efecto de estos (Alonso, 2007; Saggam et al., 2021).

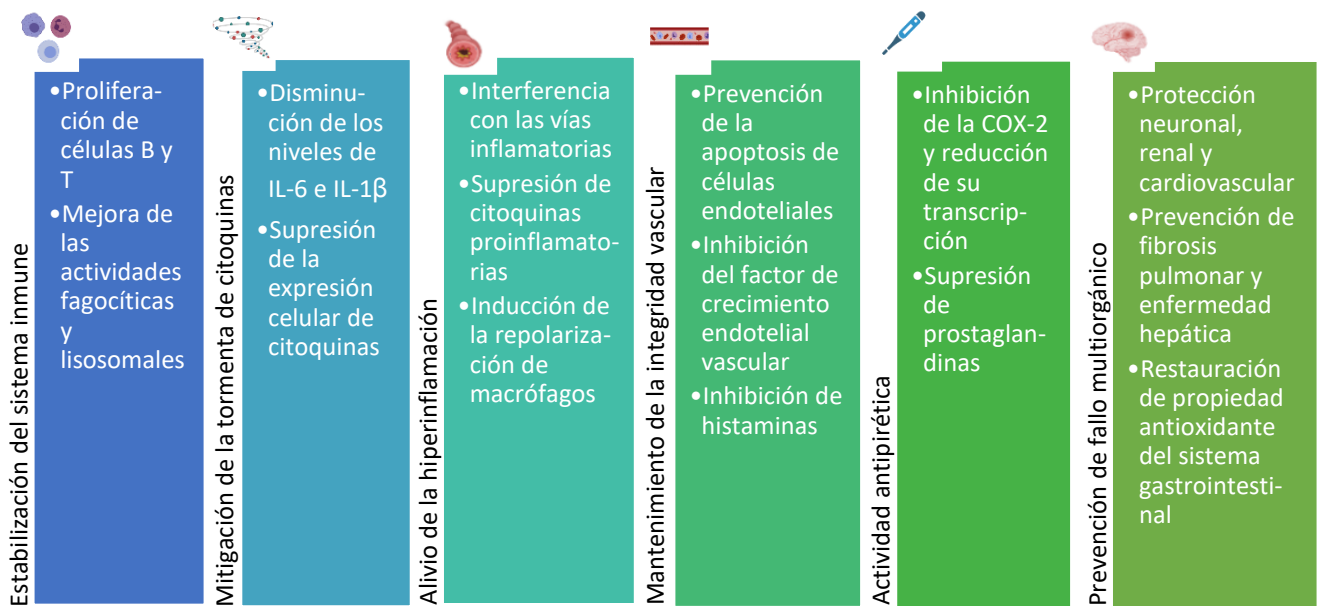


Figura 22: Papel de *W. somnifera* en los distintos estados de la COVID-19. Adaptado de Saggam et al., 2021.

❖ *Artemisia annua* L. (Asteraceae)

- Descripción botánica

Artemisia annua, también conocida como ajeno chino o ajeno dulce, es una hierba anual de la familia de las Compuestas, que puede alcanzar una altura de hasta 2 metros. Posee un tallo verdoso a violáceo, cilíndrico y erecto, con abundantes ramas. Las hojas son alternas y con una superficie vellosa. Las flores son pequeñas, pendiculadas y de color amarillo (Alonso, 2007).



Figura 23: *A. annua*.
Fuente: Kapepula et al., 2020.

- **Distribución geográfica**

Se desarrolla en zonas trópicas con precipitaciones no muy abundantes. Está ampliamente distribuida en Asia (China, Japón, Corea, India o Rusia) y también crece en zonas de Norteamérica y sur de Europa (Alonso, 2007).

- **Modo de preparación**

La indicación tradicional de *A. annua* es el tratamiento de la malaria, y para su uso se prepara en forma de infusión. La dosis recomendada para adulto es de 5g de hojas secas (o 25g de hojas frescas) en un litro de agua, el cual se divide en 4 fracciones de 250ml que se administran cada seis horas (Balagizi et al., 2017).

- **Composición química**

El ajeno dulce posee más de 220 constituyentes aislados e identificados entre los que encontramos monoterpenos, sesquiterpenos, triterpenos, flavonoides y, en menor medida, cumarinas y compuestos aromáticos. De entre todos ellos, el más destacable es la artemisina que es una lactona sesquiterpénica responsable de la actividad antimalárica de la planta (Kapepula et al., 2020).

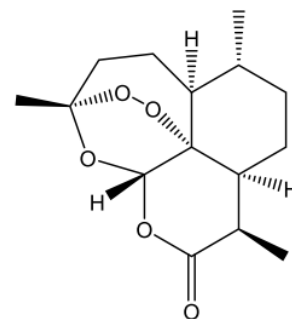


Figura 24: Artemisina.
Fuente: Kapepula et al., 2020.

- **Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos y clínicos**

Los primeros meses de la pandemia, ante el desconocimiento de la enfermedad y la emergencia de buscar un tratamiento, países como Sudáfrica o Madagascar usaron, sin tener evidencias ni datos clínicos, extractos de distintas especies de *Artemisia* para intentar frenar los contagios y los fallecimientos. Por miedo a que este uso provocara resistencias en el tratamiento de la malaria, la OMS contraindicó en un primer momento el uso de *Artemisia* spp. frente al coronavirus. Sin embargo, posteriormente rectificó su recomendación y alentó a la investigación sobre la eficacia de este género como tratamiento de la COVID-19 (Nie et al., 2021).

Como respuesta a esta invitación, encontramos distintos tipos de estudios con *Artemisia* spp. En primer lugar, existen ensayos *in silico* que se basan en la comparación de la artemisina y sus derivados (artesanato y artemeter) con otros tratamientos como la hidroxiclороquina, el remdesivir o la ivermectina. Sehailia y Chemat (2020) estudiaron la unión a la proteína S, mientras que Rai et al. (2020) también analizaron la interacción con otras proteínas como la ARN polimerasa o la helicasa. Ambos autores llegan a la misma conclusión: según los resultados de

sus estudios, los componentes de *Artemisia* pueden inhibir el SARS-CoV-2 de forma más eficaz y segura que los tratamientos actuales.

Por otro lado, también se han realizado estudios *in vitro* que muestran distintos resultados. Cao et al. apostaron por valorar la acción de las moléculas por separado, obteniendo que el derivado arteanuina B es el componente que más eficacia antiviral presenta (Cao et al., 2020). Por el contrario, otros autores como Nair et al. y Nie et al. utilizaron extractos de *Artemisia* spp. en vez de aislar las moléculas. Estos dos estudios sugerían que la artemisina no es la molécula responsable de la inhibición del virus, ya que algunos de los extractos usados provenían de la especie *Artemisia afra* Jacq. ex Willd., que no posee artemisina en su composición y que sin embargo presentaba actividad antiviral (Nie et al., 2021). Por lo tanto, concluyeron que todos los constituyentes de *Artemisia* spp. ejercen una actividad sinérgica que provoca una inhibición del SARS-CoV-2 (incluyendo las variantes británica y sudafricana) en concentraciones que serían fácilmente alcanzables en humanos con el consumo de estos extractos (Nair et al., 2021; Nie et al., 2021).

Para concluir, en un ensayo clínico reciente con 41 pacientes COVID-19, se trató a 23 de ellos con una combinación de artemisina y piperquina, un fármaco antipalúdico. El grupo tratado tardó un tiempo significativamente menor en conseguir niveles indetectables del virus en su organismo, y también disminuyeron los días de estancia hospitalaria de estos pacientes (Li et al., 2021).

- **Seguridad**

La administración de preparados de *A. annua* es, generalmente, bien tolerada y no se han descrito efectos adversos importantes. A pesar de ello, se ha visto que la artemisina atraviesa la barrera placentaria, por lo que está contraindicada en caso de embarazo (Alonso, 2007).

4.5. Tabla resumen de las plantas usadas para la COVID-19

En la tabla 1 se presenta un resumen de las especies investigadas con acción frente al SARS-CoV-2, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión a proteínas del virus o del hospedador. Todas ellas son seguras siempre que sean usadas a las dosis recomendadas y se tenga en cuenta las posibles interacciones y contraindicaciones especificadas.

Tabla 1: Especies usadas en el tratamiento de la COVID-19.

Especie (Nombre común)	Droga	Constituyentes principales	Actividad coadyuvante en el tratamiento sintomático	Referencia
<i>Artemisia annua</i> L. (Ajenjo dulce)	Hojas	Monoterpenos, triterpenos, sesquiterpenos, flavonoides y cumarinas	Inmunomoduladora y antipirética	Balagizi et al., 2017
<i>Curcuma longa</i> L. (Cúrcuma)	Raíz y rizoma	Curcuminoides (Curcumina I, II y III y ciclocurcumina)	Disminución de agentes proinflamatorios como IL-1 β , IL-6 o linfocitos Th17	Tahmasebi et al., 2021; Valizadeh et al., 2020
<i>Echinacea</i> spp. (Equinácea)	Sumidad florida y raíz	Alquilamidas y derivados del ácido cafeico	Inmunomoduladora (unión a CB2R). Disminuye la inflamación y la tormenta de citoquinas	Brendler et al., 2020; Hensel et al., 2020
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Regaliz)	Raíz	Saponósidos triterpénicos (glicirricina o ácido glicirricínico) y flavonoides	Inmunomoduladora (disminución de IL), antitusiva y espasmolítica	Jalali, 2020; Ng et al., 2021
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn (Cardo mariano)	Fruto maduro y desecado	Silimarina (mezcla de flavonolingnanos entre los que destaca la silibina)	Inhibición de STAT3 (compuesto fosforilado presente en pacientes con SARG)	Bosch-Barrera et al., 2020
<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal (Ashwaganda)	Raíz	Lactonas sesquiterpénicas, flavonoides y alcaloides	Inmunoestimulante, mitigación tormenta de citoquinas, antiinflamatoria, antipirética y protección vascular, neuronal y renal	Saggam et al., 2021

5. CONCLUSIONES

- I. Existen evidencias suficientes para el uso de determinadas plantas medicinales en infecciones virales: *Melissa officinalis* L. está oficialmente indicada para el tratamiento tópico del herpes simple y *Sambucus nigra* L. para la infección por el virus influenza, ya que se conoce su mecanismo de acción y su perfil farmacológico. Mientras, otras están en proceso de investigación, como las especies del género *Bupleurum* spp. frente al virus de la hepatitis C. Además de las nombradas en esta revisión, se puede encontrar un amplio registro de usos tradicionales de plantas con actividad antiviral.
- II. Encontramos 6 especies medicinales que se sitúan como punto clave en la investigación frente a la COVID-19 debido a que presentan numerosas moléculas que actúan bloqueando la infección por el SARS-CoV-2 mediante la unión a sus proteínas principales. Dichas especies, en orden decreciente de evidencia científica, son: *Withania somnifera* (L.) Dunal., *Curcuma longa* L., *Artemisia annua* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Echinacea* spp. y *Silybum marianum* (L.) Gaertn.
- III. Además de esta acción antiviral, las plantas citadas presentan una serie de acciones farmacológicas útiles en el tratamiento sintomatológico de la COVID-19. Destaca la actividad inmunomoduladora (por la cual se mitiga la tormenta de citoquinas), el efecto antiinflamatorio, el antipirético y el antitusivo, que pueden mejorar la sintomatología de la enfermedad y disminuir tiempo de estancia hospitalaria.
- IV. Es importante y necesaria la realización de un mayor número de estudios preclínicos y clínicos que validen el uso de plantas medicinales como tratamiento o como coadyuvantes en la COVID-19. La urgencia de encontrar un tratamiento para esta nueva enfermedad requiere recopilar todos los conocimientos posibles y hacer uso de las evidencias de seguridad ya disponibles sobre las especies descritas, las cuales, a las dosis recomendadas, son bien toleradas y no presentan efectos adversos relevantes.

6. BIBLIOGRAFÍA

Artículos

- Akram M, Tahir IM, Shah SMA, Mahmood Z, Altaf A, Ahmad K, et al. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. *Phyther Res* 2018;32:811–22. <https://doi.org/10.1002/ptr.6024>.
- Alharbi RA. Structure insights of SARS-CoV-2 open state envelope protein and inhibiting through active phytochemical of ayurvedic medicinal plants from *Withania somnifera*. *Saudi J Biol Sci* 2021. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.03.036>.
- Allahverdiyev A, Duran N, Ozguven M, Koltas S. Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against Herpes simplex virus type-2. *Phytomedicine* 2004;11:657–61. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.07.014>.
- Alvis A, Arrazola G, Martinez W. Evaluación de la Actividad y el Potencial Antioxidante de Extractos Hidro-Alcohólicos Evaluación de la Actividad y el Potencial Antioxidante de Extractos Hidro-Alcohólicos de Cúrcuma (*Cúrcuma longa*) Evaluation of Antioxidant Activity and Potential Hydro-Alcoholic Extracts of Cúrcuma (*Curcuma longa*) 2012;23:11–8. <https://doi.org/10.4067/S0718-07642012000200003>.
- Balagizi IK, Hirt H, Lindsey K, Mbuta KK. *Natural Medicine in the Tropics : Treatments NATURAL MEDICINE IN THE TROPICS : 2017*.
- Bharadwaj S, El-Kafrawy SA, Alandijany TA, Bajrai LH, Shah AA, Dubey A, et al. Structure-Based Identification of Natural Products as SARS-CoV-2 Mpro Antagonist from *Echinacea angustifolia* Using Computational Approaches. *Viruses* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/v13020305>.
- Bosch-Barrera J, Martin-Castillo B, Buxó M, Brunet J, Encinar JA, Menendez JA. Silibinin and SARS-CoV-2: Dual Targeting of Host Cytokine Storm and Virus Replication Machinery for Clinical Management of COVID-19 Patients. *J Clin Med* 2020;9:1770. <https://doi.org/10.3390/jcm9061770>.
- Brendler T, Al-Harrasi A, Bauer R, Gafner S, Hardy ML, Heinrich M, et al. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phyther Res* 2020:1–19. <https://doi.org/10.1002/ptr.7008>.
- Brian DA, Baric RS. Coronavirus genome structure and replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005;287:1–30. https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4_1.
- Cao R, Hu H, Li Yufeng, Wang X, Xu M, Liu J, et al. Anti-SARS-CoV-2 potential of artemisinins in

- vitro. *ACS Infect Dis* 2020;6:2524–31. <https://doi.org/10.1021/ACSINFECDIS.0C00522>.
- Cerda Lorca J, Valdivia C. G, Valenzuela B. MT, Venegas L. J. Cambio climático y enfermedades infecciosas. Un nuevo escenario epidemiológico. *Rev Chil Infectol* 2008;25:447–52. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182008000600006>.
 - Dourado D, Freire DT, Pereira DT, Amaral-Machado L, Alencar ÉN, de Barros ALB, et al. Will curcumin nanosystems be the next promising antiviral alternatives in COVID-19 treatment trials? *Biomed Pharmacother* 2021;139:111578. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111578>.
 - EMA, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/329755/2017. European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L. (*C. domestica* Valetton), rhizoma 2017;44:7.
 - Emirik M. Potential therapeutic effect of turmeric contents against SARS-CoV-2 compared with experimental COVID-19 therapies: in silico study. *J Biomol Struct Dyn* 2020;0:1–14. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1835719>.
 - European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. *Community Herb Monogr* 2013;44:1–7.
 - Grajales, Galvis B, Quirama. Características, manejo, usos y beneficios del saúco (*Sambucus nigra* L.) con énfasis en su implementación en sistemas silvopastoriles del Trópico Alto. Features, management, uses and benefits of saúco (*Sambucus nigra* L.) with emphasis on its implementat. *Rev Investig Agrar y Ambient* 2015;6:155–68.
 - Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* 2020;41:1100–15. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.
 - Hensel A, Bauer R, Heinrich M, Spiegler V, Kayser O, Hempel G, et al. Challenges at the Time of COVID-19: Opportunities and Innovations in Antivirals from Nature. *Planta Med* 2020;86:659–64. <https://doi.org/10.1055/a-1177-4396>.
 - Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
 - Jalali A. A pharmacology-based comprehensive review on medicinal plants and phytoactive constituents possibly effective in the management of COVID-19 2020:1–14. <https://doi.org/10.1002/ptr.6936>.
 - Kalra RS, Kumar V, Dhanjal JK, Garg S, Li X, Kaul SC, et al. COVID19-inhibitory activity of withanolides involves targeting of the host cell surface receptor ACE2: insights from computational and biochemical assays. *J Biomol Struct Dyn* 2021;0:1–14.

<https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1902858>.

- Kapepula PM, Kabengele JK, Kingombe M, van Bambeke F, Tulkens PM, Kishabongo AS, et al. Artemisia Spp. derivatives for COVID-19 Treatment: Anecdotal use, political hype, treatment potential, challenges, and road map to randomized clinical trials. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103:960–4. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0820>.
- Khanal P, Chikhale R, Dey YN, Pasha I, Chand S, Gurav N, et al. Withanolides from *Withania somnifera* as an immunity booster and their therapeutic options against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* 2020;0:1–14. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1869588>.
- Kinoshita E, Hayashi K, Katayama H, Hayashi T, Obata A. Anti-influenza virus effects of elderberry juice and its fractions. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012;76:1633–8. <https://doi.org/10.1271/bbb.120112>.
- Kirtipal N, Bharadwaj S, Gu S. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses Nikhil. *Infect Genet Evol* 2020;85.
- Koytchev R, Alken RG, Dundarov S. Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring Herpes labialis. *Phytomedicine* 1999;6:225–30. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(99\)80013-0](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80013-0).
- Kumar V, Dhanjal JK, Bhargava P, Kaul A, Wang J, Zhang H, et al. Withanone and Withaferin-A are predicted to interact with transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) and block entry of SARS-CoV-2 into cells. *J Biomol Struct Dyn* 2020;0:1–13. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1775704>.
- Lan KH, Wang YW, Lee WP, Lan KL, Tseng SH, Hung LR, et al. Multiple effects of honokiol on the life cycle of hepatitis C virus. *Liver Int* 2012;32:989–97. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02621.x>.
- Li G, Yuan M, Li H, Deng C, Wang Q, Tang Y, et al. Safety and efficacy of artemisinin-piperazine for treatment of COVID-19: an open-label, non-randomised and controlled trial. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57:106216. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106216>.
- Li XQ, Song YN, Wang SJ, Rahman K, Zhu JY, Zhang H. Saikosaponins: a review of pharmacological effects. *J Asian Nat Prod Res* 2018;20:399–411. <https://doi.org/10.1080/10286020.2018.1465937>.
- Lin LT, Chung CY, Hsu WC, Chang SP, Hung TC, Shields J, et al. Saikosaponin b2 is a naturally occurring terpenoid that efficiently inhibits hepatitis C virus entry. *J Hepatol* 2015;62:541–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.040>.

- Luo M. Influenza virus entry. *Adv Exp Med Biol* 2012;726:201–21. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0980-9_9.
- Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 2020;42:3–11.
- Medicines Agency E. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus Final Discussion in Working Party on European Union monographs and list 2018;44.
- Nair MS, Huang Y, Fidock DA, Polyak SJ, Wagoner J, Towler MJ, et al. *Artemisia annua* L. extracts inhibit the in vitro replication of SARS-CoV-2 and two of its variants. *J Ethnopharmacol* 2021;274. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114016>.
- Ng SL, Khaw KY, Ong YS, Goh HP, Kifli N, Teh SP, et al. Licorice: A Potential Herb in Overcoming SARS-CoV-2 Infections. *J Evidence-Based Integr Med* 2021;26:1–8. <https://doi.org/10.1177/2515690X21996662>.
- Nie C, Trimpert J, Moon S, Haag R, Gilmore K, Kaufer BB. In vitro efficacy of *Artemisia* extracts against SARS-CoV-2. *BioRxiv* 2021.
- Nii-Trebi NI. Emerging and Neglected Infectious Diseases: Insights, Advances, and Challenges. *Biomed Res Int* 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5245021>.
- Palit P, Mukhopadhyay A, Chattopadhyay D. Phyto-pharmacological perspective of Silymarin: A potential prophylactic or therapeutic agent for COVID-19, based on its promising immunomodulatory, anti-coagulant and anti-viral property. *Phyther Res* 2021:1–12. <https://doi.org/10.1002/ptr.7084>.
- Patel A, Rajendran M, Shah A, Patel H, Pakala SB, Karyala P. Virtual screening of curcumin and its analogs against the spike surface glycoprotein of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *J Biomol Struct Dyn* 2020;0:1–9. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1868338>.
- Porter RS, Bode RF. A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (*Sambucus nigra* L.) Products. *Phyther Res* 2017;31:533–54. <https://doi.org/10.1002/ptr.5782>.
- Rajagopal K. Activity of Phytochemical Constituents of *Curcuma longa* (Turmeric) Against SARS-CoV-2 Main Protease (Covid19): Anin-Silico Approach. *Int J Pharm* 2020;6:1–10.
- Saber-Moghaddam N, Salari S, Hejazi S, Amini M, Taherzadeh Z, Eslami S, et al. Oral nano-curcumin formulation efficacy in management of mild to moderate hospitalized coronavirus disease-19 patients: An open label nonrandomized clinical trial. *Phyther Res* 2021;2019:1–8. <https://doi.org/10.1002/ptr.7004>.

- Saggam A, Limgaokar K, Borse S, Chavan-Gautam P, Dixit S, Tillu G, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal: Opportunity for Clinical Repurposing in COVID-19 Management. *Front Pharmacol* 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.623795>.
- Saiz de Cos P. *Cúrcuma I* (*Curcuma longa* L.). *REDUCA (Biología)* 2014;7:84–99.
- Sardanelli AM, Isgr C, Palese LL. SARS-CoV-2 Main Protease Active Site Ligands in the Human Metabolome 2021:1–11.
- Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J. *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine* 2008;15:734–40. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.04.018>.
- Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol* 2016;188:204–28. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>.
- Siddell SG, Anderson R, Cavanagh D, Fujiwara K, Klenk HD, Macnaughton MR, et al. Coronaviridae. *Intervirology* 1983;20:181–9. <https://doi.org/10.1159/000149390>.
- Signer J, Jonsdottir HR, Albrich WC, Strasser M, Züst R, Ryter S, et al. Author Correction: In vitro virucidal activity of Echinaforce®, an *Echinacea purpurea* preparation, against coronaviruses, including common cold coronavirus 229E and SARS-CoV-2 (*Virology Journal*, (2020), 17, 1, (136), 10.1186/s12985-020-01401-2). *Virol J* 2020;17:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01439-2>.
- Sinha SK, Prasad SK, Islam MA, Gurav SS, Patil RB, AlFaris NA, et al. Identification of bioactive compounds from *Glycyrrhiza glabra* as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. *J Biomol Struct Dyn* 2020;0:1–15. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1779132>.
- Soleimani V, Delghandi PS, Moallem SA, Karimi G. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review. *Phyther Res* 2019;33:1627–38. <https://doi.org/10.1002/ptr.6361>.
- Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phyther Res* 2018;32:985–95. <https://doi.org/10.1002/ptr.6054>.
- Speciale A, Muscarà C, Molonia MS, Cimino F, Saija A, Giofrè SV. Silibinin as potential tool against SARS-Cov-2: In silico spike receptor-binding domain and main protease molecular docking analysis, and in vitro endothelial protective effects. *Phyther Res* 2021:1–10.

<https://doi.org/10.1002/ptr.7107>.

- Srivastava A, Siddiqui S, Ahmad R, Mehrotra S, Ahmad B, Srivastava AN. Exploring nature's bounty: identification of *Withania somnifera* as a promising source of therapeutic agents against COVID-19 by virtual screening and in silico evaluation. *J Biomol Struct Dyn* 2020;0:1–51. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1835725>.
- Straughn AR, Kakar SS. Withaferin A: A potential therapeutic agent against COVID-19 infection. *J Ovarian Res* 2020;13:1–5. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00684-x>.
- Tahmasebi S, El-Esawi MA, Mahmoud ZH, Timoshin A, Valizadeh H, Roshangar L, et al. Immunomodulatory effects of nanocurcumin on Th17 cell responses in mild and severe COVID-19 patients. *J Cell Physiol* 2021;236:5325–38. <https://doi.org/10.1002/jcp.30233>.
- Tsay HS, Shyur LF, Agrawal DC, Wu YC, Wang SY. Medicinal plants - recent advances in research and development. Springer Singapore; 2016. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-1085-9>.
- Valizadeh H, Abdolmohammadi-vahid S, Danshina S, Ziya Gencer M, Ammari A, Sadeghi A, et al. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020;89:107088. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107088>.
- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:1–17. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>.
- Yao R, Zou Y, Chen X. Traditional Use, Pharmacology, Toxicology, and Quality Control of Species in Genus *Bupleurum* L. *Chinese Herb Med* 2013;5:245–55. [https://doi.org/10.1016/s1674-6384\(13\)60036-2](https://doi.org/10.1016/s1674-6384(13)60036-2).
- 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;32:132–40. <https://doi.org/10.1177/147323000403200205>.

Libros

- Adamo M.P. *Virología: un enfoque integral de las infecciones virales humanas* [En Línea]. Editorial Brujas, 2018 [consultado 15 Feb 2021]. Disponible en: <https://elibro--net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus/105489?page=6>

- Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutraceuticos [En Línea]. Rosario: Corpus Editorial, 2007 [consultado 26 Abril 2021]. Disponible en: <https://elibro-net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus/67141?page=864>
- Castroviejo Bolívar S. Flora Ibérica: plantas vasculares de la Península Ibérica e Islas Baleares. Vol XVI [En Línea]. Madrid: Editorial CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2014 [consultado 16 May 2021]. Disponible en: <https://elibro-net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus/41783?page=1>
- Neves S. Flora Ibérica: plantas vasculares de la Península Ibérica e Islas Baleares. Vol X [En Línea]. Madrid: Editorial CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2003 [consultado 21 Abril 2021]. Disponible en: http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/10_129_47%20Bupleurum.pdf

Páginas web

- Alternative Medicine Review [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v9-2-211.pdf>
- Encyclopedia of life [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://eol.org/>
- Farmanatur [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://revistafarmanatur.com/>
- Flora de las Islas Canarias [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://floracanaria.com/>
- Hospital Medicina Tradicional China [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.hospitalmtc.com/investigaciones/2018/10/10/raiz-de-bupleurum-chai-hu>
- Laboratory of the Government Chemist [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.lgcstandards.com>
- Lifeder [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.lifeder.com/>
- Organización mundial de la salud. Temas de salud [en línea]. [Consultado Febrero 2021]. Disponible en: https://www.who.int/topics/infectious_diseases/es/
- Plantas y hongos [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.plantasyhongos.es>
- Wikidata [en línea]. [Consultado Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.wikidata.org/wiki/Q425702>
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID19) Dashboard [en línea]. [Consultado 14 Mayo 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>