Revisión del efecto antiviral e inmunomodulador de plantas Medicinales a propósito de la pandemia COVID-19

Review of antiviral and immunomodulatory effects of herbal medicine with reference to pandemic COVID-19

Juan Huaccho-Rojas[1,2], Alfonso Balladares[3], Wendy Yanac-Tellería[4], Carolay Lidsey Rodríguez.[5], Martha Villar-López[2]
[1]Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú. Médico Cirujano
[2]Comité de Medicina Tradicional, alternativa y Complementaria, Colegio Médico del Perú. Especialista en Medicina Interna
[3]Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Estudiante de Farmacia y Bioquímica
[4]Sociedad Científica de San Fernando, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Estudiante de Medicina Humana
[5]Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú. estudiante de Medicina Humana
Autor de correspondencia: Martha Villar-López. mavillar3377@gmail.com
Received/Recibido: 07/28/2020 Accepted/Aceptado: 08/15/2020 Published/Publicado: 10/09/2020 DOI: 10.5281/zenodo.4407706

Resumen

La pandemia producida por el virus SARS-CoV-2 es el gran enigma que enfrenta la salud global debido a su rápida expansión, ante este escenario, la fitoterapia ha demostrado desde tiempos inmemorables su importancia en el aporte de innovaciones terapéuticas. En este contexto, se efectuó una revisión de las referencias bibliográficas oficiales del país, cruzándolas con la base de datos Natural medicine del Instituto Karolinska, obteniendo 25 plantas medicinales con efecto antiviral e inmunomodulador. Luego se utilizó tres bases de datos: Scopus, Google académico y BVS-MTCI, los que mediante un screening focalizado en ambos efectos para virus ARN, quedaron 79 artículos, correspondientes a 14 plantas medicinales; de ellas 7 presentaron efectos anti-coronavirus: *Sambucus nigra*, *Chinaca purpurea, Astragalus membranaceus, Glycyrrhiza glabra*, *Eucaliptus globulus, Aloe vera,* y *Camellia sinensis;* estas tres últimas, además, poseen un potencial efecto contra SARS-CoV-2, por lo que se propone profundizar en el estudio terapéutico de las mismas.

Palabras clave: Factores Inmunológicos, plantas medicinales, antivirales, infección por coronavirus.

Abstract

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus is the greatest issue facing global health due to its rapid expansion. Given this scenario, the phytotherapy has demonstrated its importance since time immemorial providing therapeutic innovations. In this context, a review of the official bibliographic references of the country was carried out, crossing them with the Natural medicine database of the Karolinska Institute, obtaining 25 medicinal plants with antiviral and immunomodulatory effects. Then, three databases were used: Scopus, Google Scholar and BVS-MTCI, which through a focused screening in both effects for RNA viruses, it was left 79 articles, corresponding to 14 medicinal plants; of these plants, 7 presented anti-coronavirus effects: *Sambucus nigra*, *Echinacea purpurea*, *Astragalus membranaceus*, *Glycyrrhiza glabra*, *Eucalyptus globulus*, *Aloe vera*, and *Camellia sinensis*; the last three from these, in addition, have a potential effect against SARS-CoV-2, and for this reason, an in-depth study of their therapeutic properties is proposed.

Keywords: Immunologic factors, medicinal plants, antiviral agents, coronavirus infections.

Introducción

En el año 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se originó la enfermedad COVID-19, que es provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2[1]. Este virus se extendió con rapidez por todo el mundo y en marzo del 2020 fue declarada una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[2]. Las características comunes en el COVID-19 son fiebre, tos, opresión en el pecho y disnea, el 80 % de los casos son leves, sin embargo, casos más graves presentan un rápido deterioro, linfopenia, bajo nivel de células Natural killer (NK) y posteriormente la tormenta de interleucinas inflamatorias (IL-6, IL-10, IL-8) y TNF-α (Factor de necrosis tumoral alfa); ocasionando elevación de los parámetros de inflamación, como el incremento de la proteína C reactiva (PCR); a ello se agrega vasculitis, hipercoagulabilidad, coagulación intravascular diseminada y daño de múltiples órganos[3].

Al momento no existe un tratamiento definitivo, sin embargo, han surgido muchas propuestas, entre ellas, la hidroxicloro-

quina, cloroquina, azitromicina, ivermectina, corticoides, interferón beta 1a (IFN-β 1a), lopinavir/ritonavir, tociluzimab, remdisevir, favipavir, umifenovir, plasma convaleciente, por mencionar algunos, pero hasta el momento ninguno ha demostrado efectividad comprobada[4]. Una de las opciones terapéuticas más efectivas la constituyen las vacunas, que aún están en desarrollo y que demorarán en poder ser usadas.

La búsqueda de un tratamiento para COVID-19, enfermedad que está diezmando a la humanidad, se vuelve realmente gravitante esta palabra no está en el diccionario de la RAE this word is not in the RAE dictionary. Con el fin de mejorar el arsenal farmacológico se está reutilizando medicamentos antiguos y efectivos contra otras patologías. Es de suma importancia entonces, recurrir a nuevas estrategias terapéuticas a partir de lo que siempre ha constituido una fuente importante de recursos para el tratamiento, las plantas medicinales, para asumir estrategias preventivas en el control de varias enfermedades, incluidas las infecciones virales respiratorias. Ya en el pasado, la medicina tradicional peruana contribuyó con el conocimiento del árbol de la "quina" (*Cinchona officinalis L.*) de donde se extrajo la quinina que por síntesis originó la cloroquina y la hidroxicloroquina, útiles para malaria, artritis reumatoide, lupus eritematoso, entre otros[5]Irrelevante Irrelevant.

Las plantas tienen actividad antiviral positiva *in vitro* e *in vivo*, se ha observado que su efecto puede ser diferente contra los virus ARN o ADN, con o sin envoltura; e incluso contra diferentes tipos o cepas de un virus, y adicionalmente, tener un efecto inmunomodulador[6].

Por todo lo mencionado, es importante identificar las plantas medicinales con acción antiviral y/o inmunomoduladora que puedan ayudar a afrontar la pandemia o que se conviertan en un potencial medicamento para COVID-19. En razón a ello, se realizó una búsqueda sistemática en la literatura científica sobre plantas medicinales que cuentan con evidencias de estudios preclínicos o clínicos en estas dos acciones: antiviral y/o inmunomoduladora.

Metodología

La presente revisión fue realizada durante el mes de marzo e inicios de abril del 2020, para seleccionar las plantas medicinales a usar, se hizo un cruce entre la base de datos Natural medicine del Instituto Karolinska de Suecia y el listado de referencias bibliográficas que sustentan la seguridad y uso tradicional de recursos naturales en la Resolución Directoral Nº140-2012-DIGEMID, emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del país, de ello se obtuvo 25 plantas.

Posteriormente, se realizó una primera búsqueda en las bases de Google académico, Scopus y BVS-MTCI donde se obtuvo 5 172 030 de artículos de las plantas escogidas. En una segunda búsqueda, mediante el cruce del nombre científico, el nombre común y el descriptor de la planta con las variables "inmunomodulador", "inmunoestimulante" y "antirretroviral", utilizando el operador booleano AND para cada uno de los cruces ya mencionados tanto en español como en inglés. Se obtuvo 96 432 artículos, de las que se seleccionaron las 14 plantas con mayor evidencia científica y efecto antiviral contra virus ARN (DECS/MESH), con un total de 421 artículos científicos encontrados. Por último, se seleccionaron 7 plantas con estudios que sugieren efecto anticoronavirus, obteniéndose una matriz única de 231 artículos científicos, realizando una selección de estos, primando los artículos de revisión, ensayos clínicos y originales, junto con una correcta identificación botánica de la planta quedando 61 artículos para esta revisión.

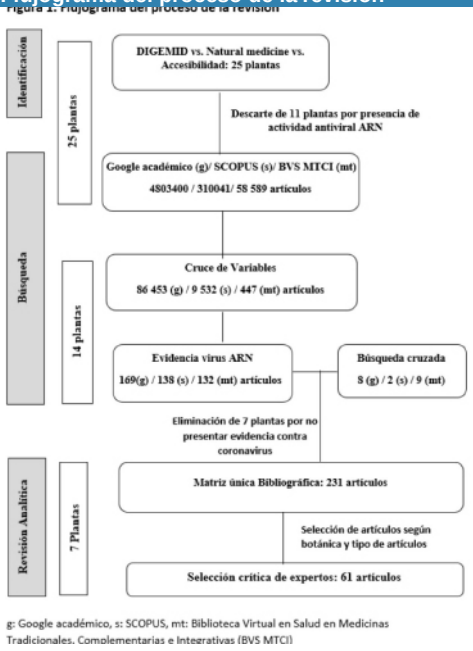
Para la extracción de información relevante de los artículos, se realizó una matriz diseñada en "Google Docs", donde se valoraron los estudios de manera cualitativa con presencia o no de las variables ya mencionadas. El descarte de los mismos se dio de manera simultánea. Se optó por el formulario de búsqueda avanzada en las bases de datos ya mencionadas, donde se usaron descriptores MESH y DECS, así como palabras relacionadas a la búsqueda: nombres científicos, nombres en inglés y términos relacionados.

Los resultados de la revisión de la literatura en las tres bases de datos descritas señalaron 14 plantas como aquellas con la mayor evidencia científica en sus propiedades antivirales e inmunomoduladoras. Estas se describen en la ***Tabla 1***.

Tabla 1. Plantas con mayor evidencia científica

NOMBRE CIENTÍFICO	NOMBRE COMÚN
Aloe vera	Sábila
Astragalus membranaceus	Astrágalo
Camellia sinensis	Té verde/ té negro
Crothon lechleri	Sangre de grado o drago
Echinacea purpurea	Equinácea
Eucalyptus globulus	Eucalipto
Glycyrrhiza glabra	Regaliz
Mentha piperita	Menta
Morinda citrifolia	Noni
Moringa oleífera	Moringa
Panax gingseng	Ginseng
Sambucus nigra	Sauco
Uncaria sp	Uña de gato
Viscum album	Muérdago

Figura 1. Flujograma del proceso de la revisión



g: Google académico, s: SCOPUS, mt: Biblioteca Virtual en Salud en Medicinas Tradicionales. Complementarias e Integrativas (BVS MTCI)

A continuación, se resumen las plantas que presentan estudios con acción anti-coronavirus:*Aloevera, Astragalo membranaceus, Camellia sinensis, Echinacea purpurea, Eucalyptus globulus, Glycyrrhiza glabra y Sambucus nigra.* Las otras siete plantas medicinales que no mostraron evidencia contra este virus se describen en el ***Anexo N°1,*** junto a las plantas que se exponen en los siguientes párrafos.

***Aloe vera* (L.) Burm. f., "Sábila".**

La sábila, planta xerofítica perenne perteneciente a la Xanthorrhoeaceae, crece en áreas secas y calientes, siendo nativa de África subsahariana, la península de Arabia Saudita y las islas Indo-oceánicas. En sus hojas encontramos 2 componentes: el látex y el gel. El látex se caracteriza por contener polifenoles y ser rico en antraquinonas como aloe-emodina, aloesina, aloína A y aloína B. El gel tiene como principal compuesto bioactivo el acemanano, además de β-sitosterol, bradicinasas y glicoproteínas[8].

Presenta actividad inmunomoduladora a través de la acción de polisacáridos como el acemanano. Ayuda a la maduración de células dendríticas, y de linfocitos CD8 y CD4. Interviene en la regulación de IL-8 e IL-6 mediante el receptor tipo toll 5 (TLR-5), así como de IL-1, TNF-α e IL-10. También ayuda a la regulación de síntesis de prostaglandina E2 y la ruta de la ciclooxigenasa por aloína y aloe-emodina[9,10].

Presenta actividad antiviral ARN, principalmente mediada por antraquinonas. Se ha evidenciado efecto contra el virus de la influenza A (H1N1 y H3N2) y de tipo B, donde la aloína, a través de la inhibición de la neuraminidasa del virus, redujo la carga viral en los pulmones y la mortalidad en ratones [11]. También se observa acciones contra los virus dengue serotipos 1, 2, 3 y 4[12]; virus de la encefalitis japonesa y enterovirus[13]. En un análisis computacional se ha reportado que el componente aloe-emodina tiene efecto inhibidor potencial contra la proteasa principal del SARS-CoV-2[14].

***Astragalus membranaceus* (Fisch) Bunge, Astrágalo**

Es una planta perenne que pertenece a la familia Leguminosae. En su raíz, tallo y hojas encontramos flavonoides, saponinas (astragalósidos) y polisacáridos[15,16]. Además, en la raíz se encontró fracciones de proteínas con actividad denominadas AMWP[17].

Estudios realizados en pollos reportan un incremento en los niveles de IL-4, IL-6 e IL-10 así como inducción sobre IL-2, IL-10, IL-12, TNF e IFN-γ ante influenza A serotipos H9N2 y H5N1 respectivamente. Aumento de IgM e IgG en el animal inmunosuprimido[16.] Además, las fracciones 2, 4 y 6 de AMWP mejoraron la proliferación de linfocitos esplénicos, macrófagos peritoneales y células derivadas de médula ósea en ratones[17.]

Los polisacáridos del astrágalo inducen la actividad de células natural killer (NK), y regulan las vías del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) y TLR4 después de haber sido estimuladas por lipopolisacáridos, disminuyendo las citocinas proinflamatorias producidas[16]. Los flavonoides estimulan el índice fagocítico de los macrófagos, la hipersensibilidad de tipo retardada, así como la inducción de óxido nítrico (NO) y citocinas IL-1β, IL-6, TNF-α e IFN-γ[18]. Los astragalósidos I y IV presentan efecto contra el virus Coxsackie B3, observándose disminución de los títulos del virus y la infiltración de células mononucleares en ratones infectados[15,19].

También presenta efecto antirretroviral contra virus de Influenza A serotipo H1N1, debido al aumento de la actividad de Superóxido dismutasa y la reducción del contenido de malondialdehído. Al mismo tiempo de aumentar la inmunidad al regular la expresión de TAK1 (quinasa asociada a TAT 1), TBK1 (quinasa 1 de unión a TANK), IRF3 (factor regulador del interferón 3) e IFN-β mediante la vía de señalización TLR3[20]. Así mismo contra virus Epstein Barr, VIH (virus de inmunodeficiencia humana), hepatitis B extracelular y bronquitis infecciosa aviar (perteneciente a la familia coronavirus) [21,22]. Sobre esta actividad, un estudio clínico demuestra que en un grupo de 28 pacientes VIH positivos, entre 14 y 30% tuvieron una reducción mínima en la carga viral de 0.5 log[23].

***Camellia sinensis* L., "Té"**

Arbusto perenne que pertenece a la familia Theaceae, es originaria del sur de China y sudeste de Asia , crece áreas tropicales y subtropicales. En sus hojas y corteza encontramos saponinas y gran cantidad de polifenoles, dentro de los que destacan el ácido tánico, las catequinas como EGCG (epigalocatequina-3-galato), y, las teaflavinas como TF3 (teaflavina-3,3′-digalato) y TF2B (3-isoteaflavina-3 galato). De acuerdo al proceso de manufactura es clasificado en té verde, té negro, té blanco, té rojo y té azul[24,25].

Mejora la actividad de linfocitos y células NK[26], así como las saponinas regulan positivamente los linfocitos T helper, Th1 (IL-1, IL-2, IL-12, IFN-g y TNF-α) y negativamente Th2 (IL-8 e IL-10), esto en presencia de ovoalbúmina[27]. También, se reporta estimulación de linfocitos T reguladores y efecto antiinflamatorio comparable con indometacina[28,29].

Presenta efecto ante el virus de la influenza A, al inhibir la neuraminidasa y la síntesis de ARN viral; contra el dengue, el virus de la encefalitis japonesa y el zika, al interactuar con la proteína E; ante el chikungunya, al inhibir su entrada a las células objetivo; así como ante virus del herpes, VIH, virus de la hepatitis C, virus linfotrópico de células T humanas, entre otros[25]. En un estudio ante SARS-CoV los compuestos TF3, TF2B y el ácido tánico presentes en el té negro, inhibieron 3CLpro (proteasa tipo 3C) codificada por el virus, teniendo mayor potencia TF3[25]. En un estudio *in silico*, se reporta potencial efecto contra SRA-CoV-2 mediante teaflavina 3,3′-di- *O*- malato, al presentar efecto inhibidor a nivel de Nsp12, una proteína RdRp (ARN dependiente de ARN polimerasa); y, epigalatocatequina galato, al inhibir PLpro (proteinasa tipo papaína)[30].

Se ha reportado efecto protector contra influenza al hacer gárgaras con extracto de catequina de té, en concentraciones de 200 µg/mL, en un asilo donde participaron 124 adultos mayores de 65 años y redujeron la tasa de infección significativamente[31]. En otro estudio, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, de 200 voluntarios trabajadores de salud ingirieron cápsulas de catequina / teanina (378 mg / 210 mg) durante 5 meses mostrando efecto preventivo estadísticamente significativo[32].

***Echinacea purpúrea* (L.) Moench, "Equinacea".**

Es una planta herbácea perteneciente a la familia Asteraceae[33] y es una planta nativa de Norteamérica[34]. Ha demostrado tener la capacidad de interferir con los virus de la influenza y herpes simple durante su contacto inicial con las células hospedadoras y durante el proceso de diseminación del virus desde las células infectadas[35]. Su mecanismo de acción consiste en reducir la expresión del receptor ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular-1) y la producción de citocinas IL-6 e IL-8 inducidas por el virus de la influenza. En gran variedad de estudios de secreciones nasales se sugiere que *Echinacea purpurea* podría inhibir otros virus envueltos como los coronavirus, parainfluenza, virus respiratorio sincitial y metapneumovirus[35].

En general, el extracto de Echinacea reduce el riesgo de complicaciones respiratorias[36]. En un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, donde participaron 473 pacientes con diagnóstico temprano de influenza, se observó la capacidad de un extracto alcohólico de la planta en el tratamiento, el cual fue tan efectivo como el oseltamivir y demostró tener menores complicaciones y efectos adversos[37]. Sin embargo, una de las actividades más estudiadas y de uso común de la Echinacea es su actividad en el resfrío común, que tiene como mayor agente causal al rinovirus, un virus desprovisto de envoltura. En una revisión sistemática que incluyó estudios clínicos de tipo doble ciego, randomizados y controlados con placebo, se observó que el desarrollo de sintomatología fue 55% mayor en el grupo placebo. La conclusión fue la eficacia de la Echinacea en la prevención de la gripe común producida por rinovirus, una infección de componente inflamatorio[38].

Su efecto inmunomodulador es el resultado del efecto combinado de varios componentes y tiene 3 mecanismos: activación de la fagocitosis, estimulación de fibroblastos y aumento del reclutamiento linfocitario en el tracto respiratorio[39]. Se tiene evidencia del aumento de linfocitos CD4 y CD8[40], incremento de fagocitos y producción de citocinas como TNF-α, IL-1, IFN-β, aumento del movimiento leucocitario y activación de las células NK[41].

***Eucalyptus globulus* (Labill), "Eucalipto".**

Es árbol perenne que pertenece a la familia Myrtaceae, originaria de Australia, actualmente distribuida por todo el mundo, principalmente en regiones subtropicales y tropicales. La hoja, a través de su compuesto principal, el eucaliptol (sinónimo de 1,8-cineol) ha demostrado su efecto antiviral en la influenza-A H1N1 a través de la inhibición del ARNm[42]; y acción en el virus de la bronquitis infecciosa aviar, un tipo de coronavirus, mediante la inhibición del ingreso en fase de penetración y de replicación viral [43]. Recientemente, se ha reportado en un estudio *in silico*, la capacidad de este compuesto para acoplarse al sitio activo la proteasa *main protease (Mpro)/chymotrypsin like protease (3CLpro)*, importante en la replicación viral del SARS-CoV-2[44]. Otros compuestos como el tereticornaeto A, grandinol, sideroxilina y aceites esenciales presentes en la hoja han demostrado efectividad en la reducción de la carga viral de virus del herpes simple tipo 1 y 2, y adenovirus[43,45,46].

A estas acciones se le suma la actividad antiinflamatoria, mediante un efecto directo en citocinas proinflamatorias como el TNF-α, IL-1, IL-6; además, se ha reportado que puede disminuir las cascadas involucradas en la producción de compuestos como el óxido nítrico y otras rutas como las de activación del inflamosoma y señalización proinflamatoria NF-kB[42,45,47]. Dentro de la inmunidad innata, también se ha descrito su efecto inmunoestimulante de activación y aumento de fagocitosis en la población de monocitos *in vitro* y al mismo tiempo un efecto inmunomodulador de las citocinas liberadas por estas células[48,49].

En un ensayo clínico, se comprobó la actividad antiinflamatoria en enfermedades como el asma dependiente de esteroides, fundamentada en la reducción de leucotrienos y citocinas proinflamatorias por 200 mg 1,8-cineol, lo que permitió a una mayor cantidad de pacientes la reducción de las dosis de corticoesteroides comparados con el grupo placebo[50]. En otro ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo se reportó la eficacia y tolerabilidad del mirtol, un extracto estandarizado que consiste en tres monoterpenos: a-pineno, d-limoneno y 1,8-cineol. Este se aplicó en 122 pacientes con bronquitis crónica; se concluyó que el tratamiento prolongado con mirtol es bien tolerado y superior en eficacia comparado con el placebo, al reducir la frecuencia, intensidad y uso de antibióticos de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, demostrando su efecto antiinflamatorio[51].

***Glycyrrhiza glabra* L., "Regaliz".**

Es una leguminosa perteneciente a la familia Fabaceae, nativa del centro, suroeste asiático y de la región mediterránea. De sus raíces y rizomas se extrae un jugo llamado "Licorice" cuyo principal metabolito activo es la Glicirrícina, también llamado ácido glicirrícico[52].

Posee efecto inmunoestimulante e inmunomodulador, a través proliferación linfocítica, incremento de IFN-γ, y, regulación de IL-4, IL-5, IL-12, IL-13 e IL-10 según sea el caso[53]. En ratones vacunados contra influenza A se ve aumento de la inmunidad humoral (IgA, IgG e IgM) [54].

Actúa contra VIH, herpes simple, hepatitis C, influenza A serotipo H3N2, coxsackie virus, virus sincitial respiratorio, virus de la estomatitis vesicular y enfermedad de Newcastle[53,55]. Entre los mecanismos de inhibición de la expresión y replicación génica viral, tenemos la capacidad de reducir la fuerza de adhesión, así como reducir la unión de la proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGP1) al ADN[56]. Ante influenza A interfiere con| estadios tempranos del ciclo viral, donde posiblemente, impide la endocitosis celular y la fusión con el endosoma[57].

En VIH, interfiere con la transcriptasa reversa y se reporta aumento del recuento de linfocitos TCD4 y la relación CD4 / CD8 en portadores asintomáticos o en pacientes con complejo relacionado con el SIDA (ARC)[53,58]. Un estudio clínico de 3 pacientes con VIH-1 dio resultados positivos en el uso de extracto de *Glycyrrhiza glabra* ya que disminuyó replicación viral, así también durante el tratamiento aumentó la producción de linfocitos CD8[59].

Se ha registrado actividad anti SARS asociado a coronavirus (2003) *in vitro,* a nivel de pasos iniciales del ciclo de replicación, donde la introducción de 2-acetamido-beta-D glucopiranosil amina en la cadena de glucósidos de glicirricina produjo un aumento de 10 veces la actividad contra el virus. Las amidas y los conjugados de glicirricina con dos residuos de aminoácidos, presentaron efecto hasta 70 veces mayor; no obstante, fue acompañado de aumento de la toxicidad[53,58].

***Sambucus nigra* L., "Sauco".**

Es una planta de la familia Adoxaceae (Caprifoliaceae)[60], esta especie es nativa de Asia, Europa y el norte de África y América[61]. Entre sus principales actividades farmacológicas tenemos su efecto immunomodulador que actúa regulando la liberación de citocinas como IL-6, IL-8, y TNF-α[62], que se liberan en la infección de la Influenza[63], además de la liberación de la IL-10 que le da un efecto antiinflamatorio.

Su actividad antiviral ha sido demostrada contra el virus de la influenza a través de las lectinas SAα2, 6Gals, y principalmente Neu5Acα2, 6Gal1[64]. Este efecto fue comprobado en un estudio clínico realizado con 80 personas que presentaban síntomas de influenza los cuales recibieron un jarabe hecho con extracto de Sambucus nigra y fue administrado en un grupo de 40 personas después de las comidas durante 4 días, se obtuvo como resultado una completa mejoría 3-4 días antes que el grupo placebo (40 personas)[65]. Asimismo, se menciona que el sauco ayuda notoriamente en la reducción de síntomas del resfriado común y los de la influenza[66]. El *Sambucus nigra* cuenta con un título de inhibición de la hemaglutinación de 60 (esta prueba indica cual es la mayor dilución de la muestra que pueda inhibir completamente la hemaglutinación)[63]. Otro estudio demostró su capacidad de inhibir el Virus de la bronquitis infecciosa aviar (un tipo de coronavirus) comprometiendo su membrana directamente, este efecto se ha atribuido a los polifenoles presentes en altas concentraciones; sin embargo, el mecanismo aún no es esclarecido[67]. Por otro lado, los flavonoides presentes en sus frutos están relacionados a la prevención del virus de la influenza-A H1N1 *in vitro*[64]. Cabe mencionar que una de sus variedades, el *Sambucus Formosana Nakai* presenta actividad antiviral contra el coronavirus humano tipo NL63 (HCoV-NL63) al inhibir la replicación *in vitro* del virus[68].

Conclusiones

De la amplia búsqueda sistemática realizada se concluye que las plantas medicinales identificadas, con mayor número de evidencias tanto en el efecto antiviral, como en el inmunomodulador son 14; de ellas 07 tienen estudios pre clínicos realizados para Coronavirus y son: *Sambucus nigra*, *Echinacea purpurea, Eucaliptus globulus, Aloe vera, Astragalus membranaceus, Glycyrrhiza glabra*, y *Camellia sinensis.* Hasta el momento de la búsqueda se encontró in Silico tres plantas medicinales contra el SARS-CoV-2: *Eucaliptus globulus, Aloe vera* y *Camellia sinensis.*

Anexo 1

Tabla 1. Resumen de evidencia de plantas medicinales parte I

PLANTA	DROGA VEGETAL	QUIMICA	INMUNOMODULADOR	ANTIRETROVIRAL	TOXICIDAD	INTERACCIONES
Moringa *Moringa oleifera* (fam. Moringaceae) Hábitat: Región tropical y subtropical de Asia, África, Latinoamérica	Hoja Semilla	Saponinas, flavonoides, acidos fenólicos, polisacáridos, taninos	Reducción del TGF-β1 e IFN-β1 en infección por VHB genotipo C in vitro[69]. Regulación de los neutrófilos y la vía c-Jun quinasa N-terminal, inhibición de la reacción hipersensible inmediata, reducción en las interleucinas en el lavado broncoalveolar[70]. Inducción de la liberación de TNF-α, IL-2, IL-6, IL-10 y NO[71] Activación de linfocitos TCD8+ in vitro por la lectina de la moringa[71].	Inhibición de RT de VIH mediada por taninos y flavonoides[72]. Acción inhibitoria contra VHS, VEB, FLU. -Reducción del ARNm del VNC[73].	Extracto acuoso: DL50 de 1585 mg / kg. Extracto de etanol: mayor a 6,4 g / kg. Extracto de metanol de semillas: 4000 mg / kg, la mortalidad se registró a 5000 mg / kg[74].	Inhibición CYP3A4 y CYP2D6[71].
Astrágalo *Astragalus membranaceus* (fam. Leguminosae) Hábitat: Nativa del Asia; China, Korea, Japan.	Raíz (*Astragali Radix*)	Saponinas, flavonoides, polisacaridos	Regulación de señalización proinflamatoria NFKB, TLR-3, IRF-3, TBK-1 en virus FLU-A[20]. Reducción de los niveles de mRNA de citocinas IL-1B, IL-6, IL-8 y TNF-α en infección por Virus de la Bronquitis Infecciosa Aviar (coronavirus)[20]. Estimulación de macrófagos, linfocitos esplénicos y células derivadas de la médula ósea in vitro[20, 22], mejora significativa de producción NO, TNF-α, IL-1β, IL-6 y IFN-γ, IL-12; quimiocinas CXCL-1 y CCL-3; TH2, IL4 - IL 13 para el tráfico de eosinófilos[17, 18].	Acción inhibitoria contra FLU A (H1N1), VHS, VEB, COXSACKIE[15,75,76,77]. Reducción de la expresión de ARN viral y proteínas de nucleocápside en Virus de Bronquitis infecciosa, un tipo de coronavirus[20].		Potenciación de zidovudine y zalcitabine[75].
Uña de gato *Uncaria tomentosa* *Uncaria guianensis* (fam. Rubiaceae) Hábitat: América sur en Amazonas y andes de Perú; y América Central	Hojas, corteza y raíces	Alcaloide oxindólico, indólicos, ácido fenólico, flavonoides, ácido quinólico, taninos, esteroles.	Inhibición de citocinas proinflamatorias TNF-α, IFN-α, IL 10; también de ROS, sintasa de NO, COX-2 y vía NFkB, regulando la expresión de IL-1, IL-2, IL-6 y la IL-8 in vivo y en modelos experimentales[78]. Aumento de linfocitos B y T[79]; estimulación de fagocitosis y formación de linfocitos Natural Killer en modelos experimentales con melanoma[80] Aumento relativo de leucocitos en pacientes VIH[81].	Actividad antiviral de VHS-1, VHS-2 virus de la estomatitis vesicular [82,83]. Reduce la permeabilidad de las células endoteliales evitando la entrada del DENV-2[84].		Inhibición del CYP3A4[81].
Sangre de drago/sangre de grado *Crothon lecheri* (fam. Euphorbiaceae) Hábitat: Región tropicales y subtropicales de Sudamérica.	Látex	Triterpenos, diterpenos, proantocianidinas, fistosteroles, dihidrobenzofurano alcaloide taspina, esteroides, cumarinas	Inhibición de vía alterna y clásica del complemento en humanos, disminución de proliferación de linfocitos T murinos y reducción de fagocitosis en monocitos humanos[85].	Acción en RT por taspina[86]. Inhibición por una proantocianidina oligomérica, SP-303, en ingreso de virus: VPI, VSR, FLU-A y B, VHS-1, VHS-2, VHA y VHB y VIH[87, 88].	DL de 25 mg/kg y 10 mg/kg en ratas. Toxicidad aguda dérmica con una dosis de 2000 mg/kg en ratas Wistar [88,89].	

TGF: Factor de crecimiento transformante. IFN: Interferón. VHB: Virus de la hepatitis B. TNF: Factor de necrosis tumoral. IL: interleucina. NO: Óxido Nítrico. RT: retrotranscriptasa. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. VHS: Virus del Herpes Simple. VEB: Virus del Eipstein Barr. FLU: Influenza. VNC: Virus de New Castle. DL: dosis letal NFKB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas. TLR: Receptores tipo Toll. IRF: Factor regulador del interferón. TBK: quinasa de unión TANK ROS: especies reactivas de oxígeno. COX: ciclooxigenasa. DENV: Virus del dengue. VPI: Virus de la Parainfluenza. VSR: Virus Sincitial Respiratorio. VHA: Virus de la hepatitis A.

Tabla 2. Resumen de evidencia de plantas medicinales parte II

PLANTA	DROGA VEGETAL	QUIMICA	INMUNOMODULADOR	ANTIRETROVIRAL	TOXICIDAD	INTERACCIONES
Té verde/ té negro *Camellia sinensis* (fam. Theaceae) Hábitat: Áreas tropicales y subtropicales.	Hoja y corteza	Fenoles como teaflavina-3,3′-digalato, flavanoles como pigalocatequina-3-galato, picatequina, catequina.	Disminución del inhibidor de la COX-2 [1] [90,91] Reducción de INF-γ en linfocitos CD4+[25]. Ensayos clínicos: efecto protector de consumo de cápsulas que incluyen catequinas durante 5 meses de FLU-A[92]. Efecto preventivo de gárgaras de extracto de catequinas en FLU en pacientes mayores de 65[31,32].	Actividad contra FLU-A[32]. Inhibición de RT y producción de p24 en VIH[90]. Inhibición de replicación y propagación célula-célula del VHC [1] [90,32] ZIKV, DENV, VEJ, TBEV y CHIKV[32] TF3, contra SARS – CoV[24] / Teaflavina 3,3′-di- *O*- malato y epigalatocatequina galato contra SARS-CoV2[30].	Extracto Acuoso: HSV- 1 IC50 (26.65 µg/ml)/ VHB: EC50: 5.02 µg/ mL y 5.68 µg/ mL[90].	
Muérdago *Viscum album*. (fam. Santalaceae) Hábitat: Nativa de Europa.	Hoja y tallo	Taninos, alcaloides, saponinas, glucósidos, flavonoides, fenoles, antraquinonas combinadas, carbohidratos y azúcares.	Reducción significativa de COX-2 e inmunomodulación Th-1[93]. Maduración de células dendríticas y aumento de HLA-DR y CD86[94]. En ensayos clínicos con aplicación subcutánea: aumento de leucocitos tipo granulocitos, eosinófilos, linfocitos TCD4+; incremento de anticuerpos específicos contra las lectinas y viscotoxinas del muérdago; estimulación de linfocitos NK y T-helper en pacientes con cáncer de mama[95].	Actividad contra VHB, VHS-1 y VPI-2[96, 97,98].	DL 50: 17.5mg/ kg[99]	
Menta *Mentha piperita* (fam. Lamiaceae) Hábitat: Nativa de Europa	Hoja	Terpenos: Mentol, mentona, cariopileno, β-Pineno, mentil acetato. También ácidos fenólicos, flavonoides, ácido hidroxicinámico.	Inhibición de TNF- α, IL-6 y PGE2 en células estimuladas con LPS[100]. Reducción de eosinofilia en sangre y de respuesta TH2 (IL-4 e IL-10)[101] Incremento del radio IFN-gamma/IL-4, índice que refleja el balance Th1/Th2[102].	Potente acción contra la RT en VIH[103]. Inhibición de FLU-A y VSR[104]. Inhibición de la piperitenona en fases tardías de la replicación del VHS-1[105]	Aceite esencial: VHS-1 C50 (30 g/ml) [105].	Inhibición del citocromo P 450[106].
Noni *Morinda citrifolia* (fam. Rubiaceae) Hábitat: Nativa del Sudeste de Asia; también en EE.UU. (Hawai) y Australia.	Raíces, hojas, semillas, tallo, corteza y frutos	Compuestos fenólicos, terpenos (isoprenoides, terpenoides), ácido orgánico y compuestos como feoforbida	Incremento de la proliferación y actividad de linfocitos T y B[107]. Estimulación de polisacáridos de TNF-α, IL-1β, IL-10, IL-12, IFN-γ y NO, así como la actividad fagocítica en neutrófilos; aumento de IL-6 por vía oral en ratones vacunados[108].	Inhibición de pasos de entrada y post-entrada del VHC[109]. Actividad contra VEB, VHS-1, VIH [107,110]; y FLU-A H1N1 y H3N2 por antraquinonas[111]; VHS-2 y FLU-A por reoforbida y pirofeoforbida[109].	VHC: Extracto metanólico de hojas: IC50 (30 mg)/ H1N1: IC50 (66.1 y 10.5mM)/ MH3N2 (IC50 11.5mM)[109,111].	

COX: ciclooxigenasa. IFN: Interferón. FLU: Influenza. RT: retrotranscriptasa. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. VHC: Virus de la hepatitis C. ZIKV: Virus del Zika. DENV: Virus del dengue. VEJ: Virus de Encefalitis Japonesa. TBEV: Virus Tick-Borne de la encefalitis. CHIKV: Virus de la Chikungunya. SARS – CoV: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave. VHS: Virus del Herpes Simple. VHB: Virus de la hepatitis B. VPI: Virus de la Parainfluenza. DL: dosis letal. TNF: Factor de necrosis tumoral. IL: interleucina. PGE: prostaglandinas. LPS: lipopolisacáridos. VSR: Virus Sincitial Respiratorio. VEB: Virus del Eipstein Barr.

Tabla 3. Resumen de evidencia de plantas medicinales parte III

PLANTA	DROGA VEGETAL	QUIMICA	INMUNOMODULADOR	ANTIRETROVIRAL	TOXICIDAD	INTERACCIONES
Ginseng *Panax ginseng* (fam. Araliaceae) Hábitat: Nativa del este asiático, territorios de Korea, China, Japón, y Vietnam.	hoja y la raíz	Saponinas conocidas como ginsenósidos También triterpenos y algunas sustancias de alto peso molecular como polisacáridos, xilanasa y panaxaginasa.	Aumento de la respuesta de proliferación linfocitaria y de la señalización de citocinas como IFN-γ, TNF-α e IL-2 para población Th1; e IL-4, IL-10, IL-13 para Th2[112]. Incremento sérico de IgG (IgG1, IgG2a e IgG2b)[112]. Proliferación de linfocitos NK y su citotoxicidad, además de un incremento de la actividad fagocítica y TNF-α sérica[113].	Interacción de ginsenósidos (Rb1, específicamente) con la hemaglutinina evitando la fase de penetración[114, 115]. Efecto contra VIH, probable inhibición de la retrotranscriptasa reversa por xilanasa y panaxaginasa[116].		Inducción de CYP3A4 y P-gp[117].
Eucalipto *Eucalyptus globulus*. (fam. Myrtaceae,) Hábitat: Nativa de Australia, actualmente en todo el mundo (regiones subtropicales y tropicales).	Hoja	Eucalyptol (1,8-cineole), citronelol, α-terpineol y carvacrol. También ácido gálico, flavonoides, Triterpenos, glucósidos ácidos oleuropeicos.	Efecto directo en citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-1, IL-6, reducción de óxido nítrico, disminución de activación del inflamosoma y señalización NFkB[42, 45, 47]. Efecto inmunoestimulante en la población de Monocitos[48, 49]. Propiedades mucolíticas en asma dependiente de esteroides, por reducción de leucotrienos y citocinas proinflamatorias[50]. Eficacia en tratamiento con mirtol al reducir frecuencia, intensidad y uso de antibióticos de exacerbaciones en bronquitis crónica[51].	Efecto contra FLU-A H1N1 y VBI (un coronavirus); desde limitar el ingreso en la fase de penetración, hasta inhibir el ARNm y la replicación de estos virus in vitro [42,50]. Acoplamiento del 1,8-cineole al sitio activo la proteasa main protease (Mpro)/chymotrypsin like protease (3CLpro), importante en la replicación viral del SARS-CoV2[51]. Reducción de carga viral de VHS-1, VHS-2 y adenovirus por tereticornaeto A, grandinol, sideroxylina y aceites esenciales [43, 45,50.]		Inhibición de CYP3A4 y un efecto inhibidor menor en CYP1A2/2C8/2C9/2C19/2D6[118].
Echinacea *Echinacea purpúrea* (fam. Asteraceae) Hábitat: Nativa de Norteamérica	Hojas y raíces	Alcamidas, glicoproteínas, compuestos fenólicos, ácido cinámico, aceite esencial y flavonoides	Incremento de IgM, IgG, respuesta de linfocitos CD8, CD4 [119], aumento de fagocitos, producción de citocinas TNF-α, IL-1, IFN-β, aumento del movimiento leucocitario y activación de linfocitos NK [41].	Echinaforce Hotdrink, preparado tan efectivo como el oseltamivir con menores complicaciones y efectos adversos en FLU[37]. Eficacia de la Echinacea en la prevención de la gripe común producida por rinovirus[38]. Inhibición de adhesión del FLU A H3N2 a células in vitro BEAS-2B (epitelio bronquial humano) mediante la reducción de su ICAM-1[36].	DL50 en ratón y rata: 30 g/kg y 15 g/kg, respectivamente por vía oral[120].	Inhibición de CYP3A4 in vitro e in vivo[121].
Sauco *Sambucus nigra* (fam. Caprifoliaceae)	Fruto y flores	Ácido cafeico, clorogénico, cumarínico y gálico, quinonas, flavonoides, alcaloides, saponinas, triterpenos, fenoles. Lectinas: SAα2, 6Gals y Neu5Acα2.	Estimulación de la producción de citocinas inflamatorias IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 y TNFα[62].	Inhibición de adhesión del CoV-NL63 durante la replicación, debido al ácido cafeico[68]. Inhibición in vitro de la FLU A H1N1 a través de flavonoides que se unen al virión y bloquean la capacidad de infección celular[64].		

IFN: Interferón. TNF: Factor de necrosis tumoral. IL: interleucina. IgG: inmunoglobulina G. NK: Natural Killer. CYP: citocromo P450. 3A4. P-gp: glucoproteína de permeabilidad. NFKB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas. FLU: Influenza. VBI: virus de la bronquitis infecciosa. SARS-CoV2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave. VHS: Virus del Herpes Simple. IgM: inmunoglobulina M. ICAM-1: molécula de adhesión intercelular -1. DL 50: dosis letal para el 50 % de la población. CoV-NL63: coronavirus humano NL63.

Tabla 4. Resumen de evidencia de plantas medicinales parte IV

PLANTA	DROGA VEGETAL	QUIMICA	INMUNOMODULADOR	ANTIRETROVIRAL	TOXICIDAD	INTERACCIONES
Sábila *Aloe vera* (fam. Xanthorrhoeaceae) Hábitat: Regiones secas y cálidas	Hoja	Látex: antraquinonas (aloe-emodina, aloesina, aloína A y aloína B) Gel acemanano	Maduración de células dendríticas, y linfocitos T CD8 y CD4. Regulación de IL-8 e IL-6 mediante vías TLR5 y NF-κB[10]. Regulación de IL-1, TNF-α e IL-10. Regulación de PGE2, COX y migración de neutrófilos, mediante la vía del ácido araquidónico, probablemente[9]. Supresión de producción de NO, IL-6, IL-1beta en células estimuladas con lipopolisacáridos[13].	Inhibición de la activación del TGF-β y neuraminidasa viral contra FLU A (H1N1 y H3N2) e Influenza B[11]. Dengue serotipos 1, 2, 3 y 4[12]. Inducción de IFN- α, PRK, y 2- 5- oligoadenilato por aloe-emodina ante VEJ y enterovirus[13]. Efecto inhibidor potencial contra la proteasa principal (6LU7) de SARS-CoV 2 por aloe-emodina[14].	IC50 en FLU 91.83 ± 18.97 μM[11].	Inductor del CYP3A4[122].
Regaliz *Glycyrrhiza glabra* (fam. Fabaceae) Hábitat: Asia y región mediterránea.	Raíz	Glicirricina ácido glicirricínico 18 B-Ácido glicirretínico	Efecto antiinflamatorio: Inhibición COX-2, iNOS, TNF-α, HMGP1, PGE2, IL-6, IL10, TGF-β y NF-κB p65. Regulación de proliferación linfocítica y de células NK , incremento de IFN-γ, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 e IL-13[53].	Disminución de la fuerza de adhesión viral así como de la unión de HMGP1 al ADN[53, 56]. Efecto antiviral VHS, VHC, FLU-A, VND y rotavirus[56]. Inhibición de RT y antígeno p24 contra VIH[53, 58]. Inhibición en los pasos iniciales del ciclo de replicación contra SARS-CoV[53]. Ens. Clínico de 3 pacientes disminuyó replicación viral y aumentó de TCD8[59].		

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727-733.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19 11-march-2020
3. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020; 214:108393.
4. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. Engineering (Beijing). 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007.
5. Rodriguez, B; Armenter, M: La quinina es un viejo fármaco que no cabe relegar al olvido. Anales de Medicina y Cirugía. 1977; 57 (249): 172-189.
6. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. Sci Total Environ. 2020; 725:138277.
7. Ministerio de Salud. Resolución directoral N°140-2012-DIGEMID-DG-MINSA. 2012. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD_140_2012.pdf
8. Majumder R, Das CK, Mandal M. Lead bioactive compounds of *Aloe vera* as potential anticancer agent. Pharmacol Res. 2019; 148(1):104416-104416.
9. Kumar R, Singh AK, Gupta A, Bishayee A, Pandey AK. Therapeutic potential of *Aloe vera*-A miracle gift of nature. Phytomedicine. 2019; 60(1): 152996.
10. Thunyakitpisal P, Ruangpornvisuti V, Kengkwasing P, Chokboribal J, Sangvanich P. Acemannan increases NF-κB/DNA binding and IL-6/-8 expression by selectively binding Toll-like receptor-5 in human gingival fibroblasts. Carbohydr Polym. 2017; 161:149-157.
11. Huang C-T, Hung C-Y, Hseih Y-C, Chang C-S, Velu AB, He Y-C, et al. Effect of aloin on viral neuraminidase and hemagglutinin-specific T cell immunity in acute influenza. Phytomedicine. 2019; 64 (1):152904.
12. Rasool N, Hussain W, Mahmood S. Computational exploration of antiviral activity of phytochemicals against NS2B/NS3 proteases from dengue virus. Turkish J Biochem. 2018; 44(3): 261-277.
13. Dong X, Zeng Y, Liu Y, et al. Aloe-emodin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics. Phytother Res. 2020; 34(2):270-281.
14. Chandel V, Raj S, Rathi B, Kumar D. In silico identification of potent FDA approved drugs against Coronavirus COVID-19 main protease: A drug repurposing approach. Chem. Biol. Lett. 2020; 7(3):166-175.
15. Qi Y, Gao F, Hou L, Wan C. Anti-Inflammatory and Immunostimulatory Activities of Astragalosides. Am J Chin Med. 2017; 45(6):1-11.
16. Farag MR, Alagawany M. The role of *Astragalus membranaceus* as immunemodulator in poultry. World Poultry Sci J. 2019; 75(1):43-54.
17. Huang H, Luo S-H, Huang DC, Cheng SJ, Cao CJ, Chen GT. Immunomodulatory activities of proteins from *Astragalus membranaceus* waste. J Sci Food Agric. 2019; 99(8):4174-481.
18. Guo Z, Xu H-Y, Xu L, Wang S-S, Zhang X-M. *In vivo* and *in vitro* immunomodulatory and anti-inflammatory effects of total flavonoids of astragalus. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2016; 13(4):60-73.
19. Zhu H, Zhang Y, Ye G, Li Z, Zhou P, Huang C. *In vivo* and *in vitro* antiviral activities of calycosin-7-O-beta-D-glucopyranoside against

coxsackie virus B3. Biol Pharm Bull. 2009; 32(1):68-73.

20. Liang Y, Zhang Q, Zhang L, Wang R, Xu X, Hu X. *Astragalus Membranaceus* Treatment Protects Raw264.7 Cells from Influenza Virus by Regulating G1 Phase and the TLR3-Mediated Signaling Pathway. Complement Altern Med. 2019; 2019(1):1-10.

21. Khan HM, Raza SM, Anjum AA, Ali MA. Antiviral, embryo toxic and cytotoxic activities of *Astragalus membranaceus* root extracts. Pak J Pharm Sci. 2019; 32(1):137-142.

22. Zhang P, Liu X, Liu H, Wang W, Liu X, Li X, et al. Astragalus polysaccharides inhibit avian infectious bronchitis virus infection by regulating viral replication. Microb. Pathog. 2018; 114(1):124-128.

23. Kusum M, Klinbuayaem V, Bunjob M, Sangkitporn S. Preliminary efficacy and safety of oral suspension SH, combination of five Chinese medicinal herbs, in people living with HIV/AIDS; the phase I/II study. J Med Assoc Thail. 2004; 87(9):1065-1070.

24. Chen CN, Lin CPC, Huang KK, Chen WC, Hsieh HP, Liang PH, et al. Inhibition of SARS-CoV 3C-like Protease Activity by Theaflavin-3,3′-digallate (TF3). Evid Based Complement Alternat Med. 2005; 2(2):209-215.

25. Xu J, Xu Z, Zheng W. A review of the antiviral role of green tea catechins. Molecules. 2017; 22(8):1-18.

26. Kim YH, Won YS, Yang X, Kumazoe M, Yamashita S, Hara A, et al. Green Tea Catechin Metabolites Exert Immunoregulatory Effects on CD4+ T Cell and Natural Killer Cell Activities. J Agric Food Chem. 2016; 64(18):3591-3597.

27. Bhardwaj J, Chaudhary N, Seo HJ, Kim MY, Shin TS, Kim JD. Immunomodulatory effect of tea saponin in immune T-cells and T-lymphoma cells via regulation of Th1, Th2 immune response and MAPK/ERK2 signaling pathway. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2014; 36(3):202-210.

28. Shamekhi Z, Amani R, Habibagahi Z, Namjoyan F, Ghadiri A, Malehi AS. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial Examining the Effects of Green Tea Extract on Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity and Quality of Life. Phytotherapy Research. 2017; 31(7):1063-1071.

29. Chattopadhyay C, Chakrabarti N, Chatterjee M, Mukherjee S, Sarkar K, Chaudhuri AR. Black tea (*Camellia sinensis*) decoction shows immunomodulatory properties on an experimental animal model and in human peripheral mononuclear cells. Pharmacognosy Res. 2012; 4(1):15-21.

30. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B. 2020; 10(5):766-788.

31. Yamada H, Takuma N, Daimon T, Hara Y. Gargling with Tea Catechin Extracts for the Prevention of Influenza Infection in Elderly Nursing Home Residents: A Prospective Clinical Study. J Altern Complem Med. 2006; 12(7):669-672.

32. Matsumoto K, Yamada H, Takuma N, Niino H, Sagesaka YM. Effects of Green Tea Catechins and Theanine on Preventing Influenza Infection among Healthcare Workers: A Randomized Controlled Trial. BMC Complement Altern. Med. 2011; 11(1):15.

33. Pranskuniene Z, Ratkeviciute K, Simaitiene Z, Pranskunas A, Bernatoniene J. Ethnobotanical Study of Cultivated Plants in Kaišiadorys District, Lithuania: Possible Trends for New Herbal Based Medicines. Fernandes CP, ed. Evid. Based Complementary Altern. Med. 2019; 2019:3940397.

34. Fonseca FN, Papanicolaou G, Lin H, Lau CBS, Kennelly EJ, Cassileth BR, et al. *Echinacea purpurea* (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response. Int Immunopharmacol. 2014; 19(1):94-102.

35. Sharifi-Rad M, Mnayer D, Morais-Braga MFB, et al. Echinacea plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications. Phytother Res. 2018; 32(9):1653-1663.

36. Vimalanathan S, Schoop R, Suter A, Hudson J. Prevention of influenza virus induced bacterial superinfection by standardized *Echinacea purpurea*, via regulation of surface receptor expression in human bronchial epithelial cells. Virus Res. 2017; 233:51-59.

37. Rau K, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P. Effect of an Echinacea-Based Hot Drink Versus Oseltamivir in Influenza Multicenter, Noninferiority Clinical Trial. Curr Ther Res. 2015; 77(1):66-72.

38. Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL, Ag VB, Gmbh SS. Echinacea in the Prevention of Induced Rhinovirus Colds: A Meta-Analysis. Clin Ther. 2006; 28(2):174-183.

39. Ross SM. Echinacea formula (Echinaforce® Hotdrink): Effects of a proprietary Echinacea formula compared with oseltamivir in the early treatment of influenza. Holist Nurs Pract. 2016; 30(2):122-125.

40. Shawky H, Maghraby AS, Solliman MED, El-Mokadem MT, Sherif MM, Arafa A, et al. Expression, immunogenicity and diagnostic value of envelope proteins from an Egyptian hepatitis C virus isolate. Arch Virol. 2015; 160(4):945-958.

41. Catanzaro M, Corsini E, Rosini M, Racchi M, Lanni C. Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and Echinacea. Molecules. 2018; 23(11):2778.

42. Li Y, Lai Y, Wang Y, Liu N, Zhang F, Xu P. 1, 8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Induced Pneumonia in Mice. Inflammation. 2016; 39(4):1582-1593.

43. Yang Z, Wu N, Fu Y, Yang G, Wang W, Zu Y, Efferth T. Anti-Infectious Bronchitis Virus (IBV) Activity of 1, 8- cineole: Effect on Nucleocapsid (N) Protein Anti-Infectious Bronchitis Virus (IBV) Activity of 1, 8-cineole: Effect on Nucleocapsid (N) Protein. J Biomol Struct Dyn. 2010; 23(3):323-330.

44. Sharma AD., Kaur I. Eucalyptol (1, 8 cineole) from eucalyptus essential oil a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection by Molecular docking studies. Preprints [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.preprints.org/manuscript/202003.0455/v1

45. Brezáni V, Leláková V, Hassan STS, et al. Anti-Infectivity against Herpes Simplex Virus and Selected Microbes and Anti-Inflammatory Activities of Compounds Isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. Viruses. 2018; 10(7):360.

46. Brochot A, Guilbot A, Haddioui L, Roques C. Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends. Microbiologyopen. 2017; 6(4):e00459.

47. Yadav N, Chandra H. Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1, 8-cineole: Role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NFκB. PLoS One. 2017 ; 12(11):0188232.

48. Serafino A, Sinibaldi Vallebona P, Andreola F, Zonfrillo M, Mercuri L, Federici M, et al. Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. BMC Immunol. 2008; 9(1):17.

49. Lang M, Ferron P, Bursztyka J, Montjarret A, Duteil E, Bazire A, et al. Evaluation of immunomodulatory activities of essential oils by high content analysis. J Biotechnol. 2019; 303(1):65-71.

50. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Repges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bron-

chial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. Respir Med. 2003; 97(3):250-256.

51. Meister R, Wittig T, Beuscher N, de Mey C. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in long-term treatment of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study. Study Group Investigators. Arzneimittelforschung. 1999; 49(4):351-358.

52. Langer D, Czarczynska-Goslinska B, Tomasz G. Glycyrrhetinic acid and its derivatives in infectious diseases. Curr Issues Pharm Med Sci. 2016; 29(3):118-123.

53. Yang R, Wang L, Yuan B, Liu Y. The Pharmacological Activities of Licorice. Planta Med. 2016; 81(18):1654-1669.

54. Alexyuk PG, Bogoyavlenskiy AP, Alexyuk MS, Turmagambetova AS, Zaitseva IA, Omirtaeva ES, et al. Adjuvant activity of multimolecular complexes based on *Glycyrrhiza glabra* saponins, lipids, and influenza virus glycoproteins. Arch Virol. 2019; 164(7):1793-1803.

55. Ashraf A, Ashraf M, Rafiqe A, Aslam B, Galani S, Zafar M, et al. *In vivo* antiviral potential of *Glycyrrhiza glabra* extract against Newcastle disease virus. Pak J Pharm Sci. 2017; 30(1):567-72.

56. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. Phytother Res. 2018; 32(12):2323-2339.

57. Wolkerstorfer A, Kurz H, Bachhofner N, Szolar OHJ. Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell. Antiviral Res. 2009; 83(2):171-178.

58. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, et al. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. Phytother Res. 2008; 22(2):141-148.

59. Hattori T, Ikematsu S, Koito A, Matsushita S, Maeda Y, Hada M, et al. Preliminary evidence for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. Antiviral Res. 1989; 11(5-6):255-261.

60. Akram M, Muhammad S, Shah A, Daniyal M. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. Phyther Res. 2018; 32(5):811-822.

61. Shahsavandi S, Ebrahimi MM, Hasaninejad Farahani A. Interfering with Lipid Raft Association: A Mechanism to Control Influenza Virus Infection by *Sambucus Nigra*. Iran J Pharm Res. 2017; 16(3):1147-1154.

62. Denzler KL, Waters R, Jacobs BL, Rochon Y, Langland JO. Regulation of Inflammatory Gene Expression in PBMCs by Immunostimulatory Botanicals. PLoS One. 2010; 5(9):e12561.

63. Torabian G, Valtchev P, Adil Q, Dehghani F. Anti-influenza activity of elderberry (*Sambucus nigra*). J Funct Foods. 2019; 54:353-360.

64. Roschek B Jr, Fink RC, McMichael MD, Li D, Alberte RS. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection in vitro. Phytochemistry. 2009; 70:1255-1261.

65. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. J Int Med Res. 2004; 32(2):132-140.

66. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. Complement Ther Med. 2019; 42(1):361-365.

67. Chen C, Zuckerman DM, Brantley S, Sharpe M, Childress K, Hoiczyk E, et al. *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. BMC Vet Res. 2014; 10(1):24.

68. Weng JR, Lin CS, Lai HC, Lin YP, Wang CY, Tsai YC, et al. Antiviral activity of *Sambucus Formosana* Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. Virus Res. 2019; 273(1):197767.

69. Feustel S, Ayón-Pérez F, Sandoval-Rodriguez A, et al. Protective Effects of *Moringa oleifera* on HBV Genotypes C and H Transiently Transfected Huh7 Cells. J Immunol Res. 2017; 2017(1):6063850.

70. Kashiwada Y, Ahmed FA, Kurimoto S, Kim S-Y, Shibata H, Fujioka T, et al. New α-glucosides of caffeoyl quinic acid from the leaves of *Moringa oleifera* Lam. J Nat Med. 2012; 66(1):217-221.

71. Coriolano MC, de Santana Brito J, de Siqueira Patriota LL, et al. Immunomodulatory Effects of the Water-soluble Lectin from *Moringa oleifera* Seeds (WSMoL) on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC). Protein Pept Lett. 2018; 25(3):295-301.

72. Chinsembu KC. Chemical diversity and activity profiles of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors from plants. Brazilian J Pharmacogn. 2019; 29(4):504-528.

73. Al-Hadid KJ. Evaluation of Antiviral Activity of Different Medicinal Plants against Newcastle Disease Virus. Am J Agric Biol Sci. 2016; 11(4):157-163.

74. Stohs SJ, Hartman MJ. Review of the Safety and Efficacy of Moringa oleifera. *Phytother Res*. 2015; 29(6):796-804.

75. Wong L-Y, Leung P-C, Pang S-Y, Cheng K-F, Wong C-K, Lam W-K, et al. A herbal formula for prevention of influenza-like syndrome: a double-blind randomized clinical trial. Chin J Integr Med. 2013; 19(4):253-259.

76. Sangkitporn S, Shide L, Klinbuayaem V, Leenasirimakul P, Wirayutwatthana NA, Leechanachai P, Dettrairat S, Kunachiwa W, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of zidovudine and zalcitabine combined with a combination of herbs in the treatment of HIV-infected Thai patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2005; 36(3):704-708.

77. Sun Y, Yang J. Experimental study of the effect of *Astragalus membranaceus* against herpes simplex virus type 1. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2004; 24(1):57-58.

78. Da Silva Mello C, Valente LMM, Wolff T, Lima-Junior RS, Fialho LG, Marinho CF, et al. Decrease in dengue virus-2 infection and reduction of cytokine/chemokine production by *Uncaria Guianensis* in human hepatocyte cell line huh-7. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2017; 112(6):458-468.

79. Lima-Junior RS, Mello Cda S, Siani AC, Valente LM, Kubelka CF. Uncaria tomentosa alkaloidal fraction reduces paracellular permeability, IL-8 and NS1 production on human microvascular endothelial cells infected with dengue virus. *Nat Prod Commun*. 2013; 8(11):1547-1550.

80. Williams JE. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the peruvian rainforest with a particular emphasis on Una de Gato and Sangre de Grado. Altern Med Rev. 2001; 6(6):567-579.

81. Lozada-Requena I, Núñez C, Alvárez Y, Kahn L, Aguilar J. Lymphocyte subsets, dendritic cells and cytokine profiles in mice with melanoma treated with *Uncaria tomentosa*. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2015: 32(4):633-42.

82. Erowele GI, Kalejaiye AO. Pharmacology and therapeutic uses of cat's claw. *Am J Heal Pharm*. 2009; 66(11):992-995.

83. Caon T, Kaiser S, Feltrin C, de Carvalho A, Sincero TCM, Ortega GG, et al. Antimutagenic and antiherpetic activities of different preparations from *Uncaria tomentosa* (cat's claw). Food Chem Toxicol. 2014; 66(1):30-35.

84. Chauhan R, Singh V, Bajaj H, Chauhan SB. Cat's claw: a miracle herb from the rain forest of Peru. Indian J Drugs. 2015; 3(4):96-101.

85. Risco E, Ghia F, Vila R, Iglesias J, Álvarez E, Cañigueral S. Immunomodulatory Activity and Chemical Characterisation of Sangre de Drago (Dragon's Blood) from Croton lechleri. Planta Med. 2003; 69(9):785-794.

86. Ramírez G. Sangre de drago (Croton lechleri Muell. Arg). Natura Medicatrix. 2003; 21(4):213-217.

87. Gupta D, Bleakley B, Gupta RK. Dragon's blood: Botany, chemistry and therapeutic uses. J Ethnopharmacol. 2007; 115(3):361-80.

88. Ubillas R, Jolad SD, Bruening RC, Kernan MR, King SR, Sesin DF, et al. SP-303, an antiviral oligomeric proanthocyanidin from the latex of Croton lechleri (Sangre de Drago). Phytomedicine. 1994; 1(2):77-106.

89. Cevallos-Verdesoto DO, Jaramillo-Jaramillo C, Cuesta-Rubio O, Zaldua J, Garcia-Simón G, Rojas De Astudillo L. Composición química, actividad cicatrizante y toxicidad del Croton lechleri. Revista Científica, FCV-LUZ. 2016; 26(2):95-103

90. Song JM. Anti-infective potential of catechins and their derivatives against viral hepatitis. Clin Exp Vaccine Res. 2018; 7(1):37-42.

91. Akram M, Muhammad S, Shah A, Daniyal M. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. Phyther Res. 2018; 32(5):811-822.

92. Guidetti G, Di Cerbo A, Giovazzino A, et al. In Vitro Effects of Some Botanicals with Anti-Inflammatory and Antitoxic Activity. J Immunol Res. 2016; 2016:5457010.

93. Chai Y, Kan L, Zhao M. Enzymatic extraction optimization, anti-HBV and antioxidant activities of polysaccharides from *Viscum coloratum* (Kom.) Nakai. Int J Biol Macromol. 2019; 134(1):588-594.

94. Oei SL, Thronicke A, Schad F. Mistletoe and Immunomodulation: Insights and Implications for Anticancer Therapies. Evidence-Based Complement Altern Med. 2019; 2019(1):5893017.

95. Kelechi Ob R, Adamma She J. In vitro Antiviral Activities of *Bryophyllum pinnatum* (Odaa opuo) and *Viscum album* (Awuruse). Res J Microbiol. 2018; 13(3):138-146.

96. Wasagwa J, Lawan B, Biu A, Luka J, Ngulde S, God O. Phytochemistry and Toxicity Studies on Aqueous Extracts of Leaf and Stem of Mistletoe (*Viscum album*) in Albino Rats. Int. J. Hom. Sci. 2018; 4(1): 1-5.

97. Bonamin LV, de Carvalho AC, Waisse S. *Viscum album* (L.) in experimental animal tumors: A meta-analysis. Exp. Ther. Med. 2017; 13(6):2723-2740.

98. Steinborn C, Klemd AM, Sanchez-Campillo AS, et al. *Viscum album* neutralizes tumor-induced immunosuppression in a human in vitro cell model [published correction appears in PLoS One. 2017 Nov 2;12 (11):e0187786]. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181553.

99. Nazaruk J, Orlikowski P. Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. Nat. Prod. Res. 2016; 30(4):373-385.

100. Bekut M, Brkić S, Kladar N, Dragović G, Gavarić N, Božin B. Potential of selected Lamiaceae plants in anti(retro)viral therapy. Pharmacol. Res. 2018; 133(1):301-314.

101. Sang N, Zhao L, Tsang SW, Zhang H. Antiviral Activity and Molecular Targets of Plant Natural Products Against Avian Influenza Virus. Curr. Org. Chem. 2017; 21(1):1777-1804.

102. Li Y, Liu Y, Ma A, Bao Y, Wang M, Sun Z. In vitro antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. Food Sci Biotechnol.2017; 26(6):1675-183.

103. Zaia MG, Cagnazzo T di O, Feitosa KA, Soares EG, Faccioli LH, Allegretti SM, et al. Anti-Inflammatory Properties of Menthol and Menthone in Schistosoma mansoni Infection. Front Pharmacol. 2016(1); 7:170.

104. Civitelli L, Panella S, Elena M, Petris A De, Garzoli S, Pepi F, et al. *In vitro* inhibition of herpes simplex virus type 1 replication by *Mentha suaveolens* essential oil an id its main component piperitenone oxide. Phytomedicine. 2014; 21(6):857-865.

105. Almeida F, Alves M, Amaral F. Uso de plantas com finalidade medicinal por pessoas vivendo com HIV/ AIDS em terapia antirretroviral. Saude soc. 2012; 21(2):424-434.

106. Cosentino M, Bombelli R, Conti A, Colombo ML, Azzetti A, Bergamaschi A, et al. Antioxidant properties and in vitro immunomodulatory effects of peppermint (Mentha x piperita l.) Essential oils in human leukocytes. J Pharm Sci Res. 2009; 1(3):33-43.

107. Lohani M, Majrashi M, Govindarajulu M, Patel M, Ramesh S, Bhattacharya D, et al. Immunomodulatory actions of a Polynesian herb Noni (*Morinda citrifolia*) and its clinical applications. Complement Ther Med. 2019; 47(1):102206.

108. Torres MAO, de Fátima Braga Magalhães I, Mondêgo-Oliveira R, de Sá JC, Rocha AL, Abreu-Silva AL. One Plant, Many Uses: A Review of the Pharmacological Applications of *Morinda citrifolia*. Phytother Res. 2017; 31(7):971-979.

109. Ali M, Kenganora M, Manjula SN. Health Benefits of *Morinda citrifolia* (Noni): A Review. Pharmacogn Journal. 2016; 8(4):321-334.

110. Ahmad AN, Mat Daud ZA, Ismail A. Review on potential therapeutic effect of *Morinda citrifolia* L. Curr Opin Food Sci. 2016; 8(1): 62-67.

111. Ratnoglik SL, Aoki C, Sudarmono P, Komoto M, Deng L, Shoji I, et al. Antiviral activity of extracts from *Morinda citrifolia* leaves and chlorophyll catabolites, pheophorbide a and pyropheophorbide against hepatitis C virus. Microbiol Immunol. 2014; 58(3):188-194.

112. Nguyen NH, Thach C. Pharmacological effects of ginseng on infectious diseases. Inflammopharmacology. 2019; 27(5):871-883.

113. Cho Y-J, Son H-J, Kim K-S. A 14-week randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ginseng polysaccharide (Y-75). J Transl Med. 2014; 12(1):283.

114. Dong W, Farooqui A, Leon AJ, Kelvin DJ. Inhibition of influenza A virus infection by ginsenosides. PLoS One. 2017; 12(2):1-13.

115. Wang Y, Jung Y, Kim K, Kwon Y, Kim Y, Zhang Z, et al. Antiviral Activity of Fermented Ginseng Extracts against a Broad Range of Influenza Viruses. Viruses. 2018; 10(9):1-17.

116. Sung H, Kang S-M, Lee M-S, Kim TG, Cho Y-K. Korean red ginseng slows depletion of CD4 T cells in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. Clin Diagn Lab Immunol. 2005; 497-501.

117. Fasinu PS, Walker BJG and LA. Clinically Relevant Pharmacokinetic Herb-drug Interactions in Antiretroviral Therapy. Current Drug Metabolism. 2015; 17: 52-64.

118. Unger M, Frank A. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography / mass spectrometry

and automated online extraction. Rapid Commun Mass Spectrom. 2004; 18(19):2273-2281.

119. Fattah Razin MA, Osman A, Ali MA, Bahgat MM, Maghraby AS. Immune responses to killed reassorted influenza virus supplemented with natural adjuvants. Acta Microbiol Immunol Hung. 2017; 64(3):313-30.

120. Carretero M., Ortega T. Equináceas en aparato respiratorio. Situación actual. PAM. 2018; 42(414):619-623.

121. Brooks KM, George JM, Kumar P. Drug interactions in HIV treatment: complementary & alternative medicines and over-the-counter products. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017; 10(1):59-79.

122. Im S-A, Lee Y-R, Lee Y-H, Lee M-K, Park YI, Lee S, et al. *In vivo* evidence of the immunomodulatory activity of orally administered *Aloe vera* gel. *Arch Pharm Res*. 2010; 451-456